

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

**Capsaicin als Geschmacksverstärker für salzige Stimuli
- eine FMRT Studie**

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

von

Paul Xaver Bovelet
geboren in Söchtenau

Dresden 2017

Abkürzungsverzeichnis

(AS) = Artificial Saliva Stimulus
bds. = beidseits
BOLD = blood oxygenation level dependent
bspw. = beispielsweise
bzgl. = bezüglich
bzw. = beziehungsweise
(C) = Capsaicin Stimulus
CO₂ = Kohlenstoffdioxid
d.h. = das heißt
fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie
HCN = Hyperpolarization- activated Cation Channels
KCl = Kaliumchlorid
(M) = Mix aus Capsaicin und Salz als Stimulus
m.F. = mittlerer Fehler (Standardabweichung)
MNI = Montreal Neurological Institute
MRT = Magnetresonanztomographie
ms = Millisekunden
NaCl = Natriumchlorid (Kochsalz)
PFC = präfrontaler Cortex
ROI = region of interest
(S) = Salzstimulus
Tab. = Tabelle
TE = Echozeit
TR = Repetitionszeit
vgl. = vergleiche
WHO = Weltgesundheitsorganisation
z.B. = zum Beispiel
ZNS = Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	2
2.1	Anatomische und histologische Grundlagen des Schmecksinns	2
2.1.1	Die Schmeckknospen	4
2.1.2	Schmeckrezeptoren und Signaltransduktionswege	5
2.1.3	Periphere und zentrale Verarbeitung von Schmeckreizen	6
2.1.4	Die trigeminale Komponente der Schmeckwahrnehmung	7
2.2	MRT Grundlagen	8
2.3	fMRT Grundlagen	11
3	Aufgabenstellung und Hypothesen	12
3.1	Messung des Potentials von Capsaicin als Geschmacksverstärker	12
3.2	Arbeitshypothesen	13
4	Material und Methoden	13
4.1	Ethische Aspekte	13
4.2	Probanden	14
4.2.1	Voruntersuchung der Probanden	14
4.2.2	fMRT Trainingssitzung	15
4.4	Verwendete Stimuli (C), (S), (M), (AS)	15
4.5	Mechanismus zur Verabreichung der Schmeckproben	17
4.6	Experimenteller Ablauf	18
4.6.1	fMRT Konfiguration	18
4.6.2	fMRT Versuchsaufbau und Ablauf	18
4.6.3	PowerPoint® Präsentation und fMRT Paradigma	19
4.6.4	Psychophysische Bewertung der Stimuli	21
4.7	fMRT- Datenanalyse und Verarbeitung	21
4.7.1	"Preprocessing" oder die "Vorverarbeitung" der fMRT- Daten	21
4.7.2	Statistische Analyse auf Individual- und Gruppenebene	22
5	Ergebnisse	23
5.1	Bewertung der Stimuli bezüglich Salzigkeit, Intensität und Hedonik	23
5.2	Ergebnisse der fMRT- Daten Auswertung	25
6	Diskussion	28
7	Zusammenfassung / Summary	32
7.1	Zusammenfassung	32
7.2	Summary	33
8	Literaturangaben	35
9	Abbildungsverzeichnis	40
10	Tabellenverzeichnis	40
11	Anhang	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.1	Probandeninformationsbogen	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.2	Einwilligungserklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

11.3 Anamnesebogen

Fehler! Textmarke nicht definiert.

11.4 Fragebogen zur Händigkeit

Fehler! Textmarke nicht definiert.

11.5 Befragungsbogen psychophysische Bewertung der Stimuli **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

11.6 SDI Fragebogen

Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Einleitung

Laut WHO zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, wie ischämische Herzerkrankungen und Schlaganfälle, europaweit zu den häufigsten Todesursachen (Mathers et al., 2009). Folglich stellen Risikofaktoren, welche die Auftretenswahrscheinlichkeit solcher Erkrankungen erhöhen, wie bspw. Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie oder arterielle Hypertonie, aus medizinischer Sicht wichtige Ansatzpunkte dar, um die durchschnittliche Lebenszeit großer Teile der Weltbevölkerung zu erhöhen. Gerade auch der letztgenannte Risikofaktor, die arterielle Hypertonie, wird als ein wichtiger Faktor angesehen (MacMahon et al., 2008). Neben der medikamentösen Einflussnahme werden in der heutigen medizinischen Wissenschaft auch zahlreiche zusätzliche Möglichkeiten diskutiert, die der Entwicklung oder Verschlechterung eines arteriellen Hypertonus entgegenwirken können. Einer der Ansätze, deren Nutzen in weiten Kreisen der Wissenschaftsgemeinde mittlerweile als gesichert gilt und unter anderem von der WHO empfohlen wird, ist die Reduktion der täglich aufgenommenen Menge an Kochsalz auf eine bestimmte Menge (World Health Organization, 2013). Welche Menge hier jedoch als Optimum gelten sollte, ist derzeit immer noch Gegenstand einer regen wissenschaftlichen Debatte. Wurde zunächst davon ausgegangen, dass Risikopatienten eine generelle Reduzierung der Salzaufnahme empfohlen werden sollte, zeigen umfangreiche neuere Studien, dass sich sowohl ein zu hoher als auch ein zu geringer Konsum negativ auf den Blutdruck auswirken kann (Alderman und Cohen, 2012; Graudal et al., 2014). Als gesichert gilt jedoch, dass große Teile der Weltbevölkerung durchschnittlich zu viel NaCl konsumieren (Powles et al., 2013), und eine Reduktion vor allem auch in industriell verarbeiteten Lebensmitteln anzustreben wäre (Campbell et al., 2015). In anderen wissenschaftlichen Arbeiten fanden sich, neben den Effekten von erhöhter täglicher Salzzufuhr auf den Blutdruck, außerdem weitere gesundheitsschädliche Auswirkungen auf Blutgefäße, Herz, Niere und das ZNS (Farquhar et al., 2015; Mills et al., 2016).

Vor diesem Hintergrund scheint der Ansatz von Masataka Narukawa einen interessanten Ansatzpunkt zu liefern. Dieser hatte 2010 mit seinen Kollegen versucht, herauszufinden, ob der Wirkstoff Capsaicin, der für die Schärfe der roten Chilischoten verantwortlich ist, bereits in geringen Dosen einen geschmacksverstärkenden Einfluss auf die Salzwahrnehmung haben könnte (Narukawa et al., 2011). Da die Studienergebnisse einen derartigen Trend erkennen ließen, scheint die weitere Erforschung des Zusammenspiels dieser beiden Wirkstoffe vielversprechend.

Diese Studie versucht daher, die Wirkmechanismen bei der Interaktion des somatosensorischen, trigeminalen "Schmerzreizes" des Chili- Wirkstoffs Capsaicin, auf die Wahrnehmung des klassischen Schmeckreizes "salzig" genauer zu untersuchen. Im

Gegensatz zu den subjektiven, psychophysischen Bewertungen von Stimuli, welche in der Studie von Narukawa et al. zum Einsatz kamen, soll hier jedoch der Schwerpunkt auf der objektiveren Betrachtung der höheren kognitiven Verarbeitung der Reize liegen. Hinzu kommt, dass bisher nur verhältnismäßig wenige Studien zur zentralen, integrativen Verarbeitung von klassischen Schmeckreizen und trigeminalen Reizen während der Nahrungsaufnahme existieren und diese Studie so auch hier einen Beitrag leisten kann.

2 Grundlagen

Wird im Allgemeinen über den Schmecksinn gesprochen, versteht man hierunter meist die Fähigkeit verschiedener Rezeptoren im Mund- und Rachenraum, die fünf Qualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami (herzhaft) wahrzunehmen. Bei etwas genauerer Betrachtung wird jedoch schnell klar, dass weitere Sinneseindrücke, die neben dem Geruchssinn auch die verschiedenen sensiblen Qualitäten des Trigemini umfassen, während der Nahrungsaufnahme eine große Rolle spielen (Hensel, 1966). Hierunter fällt das Druck- und Tastempfinden genau so wie das Schmerz-, Temperatur-, und Schärferempfinden, wobei letzteres im Hinblick auf die Wahrnehmung von Capsaicin eine entscheidende Rolle spielt. Zum besseren Verständnis des Inhaltes dieser Studie soll in den folgenden Kapiteln kurz auf die Grundlagen der verschiedenen Komponenten der Schmeckwahrnehmung eingegangen werden. Die Inhalte dieser Kapitel basieren auf der Grundlage aktueller Fachliteratur (Breslin und Huang, 2006; Small, 2006; Hatt, 2010; Draguhn, 2014). Weitere Quellen sind im Text entsprechend gekennzeichnet.

2.1 Anatomische und histologische Grundlagen des Schmecksinns

Wie bereits erwähnt, werden auf dem Feld der reinen Schmeckwahrnehmung meist die fünf grundlegenden Schmeckqualitäten Süß, Sauer, Salzig, Bitter und Umami (herzhaft) unterschieden. Ob weitere grundlegende Qualitäten, wie z.B. für Fett (Khan und Besnard, 2009) oder Wasser (Gilbertson et al., 2006) bestehen, ist momentan noch Gegenstand der Forschung und wird an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt. Hauptort der Wahrnehmung für die verschiedenen Reize sind beim Menschen bestimmte Bereiche des Zungenrückens und hierbei speziell die Zungenspitze, die vorderen und seitlichen Zungenränder, sowie spezielle Strukturen auf dem hinteren Drittel des Zungenrückens. Anatomische Voraussetzung für die Wahrnehmung sind die sog. Schmeckknospen (siehe hierzu auch Kapitel 2.1.1). Hierbei handelt es sich jeweils um eine Gruppe von geschmackssensiblen Zellen, die ähnlich wie Orangenschnitze im Inneren einer Orange angeordnet sind. In der Mitte bilden sie einen flüssigkeitsgefüllten Hohlraum, der zur Oberfläche hin eine Öffnung, den sog.

Schmeckporus, ausgebildet. Über diesen gelangen die Geschmacksmoleküle zu den an der Oberfläche der Sinneszellen sitzenden Rezeptoren und verursachen hier durch verschiedene Signaltransduktionsketten die neuronalen Schmecksignale (siehe hierzu auch Kapitel 2.1.2). Die Schmeckknospen kommen einzeln am weichen Gaumen, dem Pharynx, der Epiglottis und dem oberen Drittel des Ösophagus vor, hauptsächlich aber als integrativer Bestandteil von speziellen Schleimhautgebilden auf dem Zungenrücken, den sog. Papillen. Dabei werden 4 unterschiedliche Papillenarten unterschieden, von denen lediglich die drei im Folgenden erstgenannten der Schmeckwahrnehmung dienen:

- 1) *Wallpapillen (Papillae vallatae)*: Von dieser Papillenart kommen auf dem menschlichen Zungenrücken ca. 7-12 vor. Sie befinden sich auf dem hinteren Drittel des Zungenrückens in unmittelbarer Nachbarschaft des Sulcus terminalis. Jede von ihnen beinhaltet eine große Zahl an Schmeckknospen (bis zu 100).
- 2) *Blätterpapillen (Papillae foliatae)*: Die etwa 15-20 Blätterpapillen sind in einer Art Faltblattstruktur an den hinteren, seitlichen Zungenrändern lokalisiert. Sie dienen der Oberflächenvergrößerung des Zungenepithels und beinhalten jeweils bis zu 50 Schmeckknospen.
- 3) *Pilzpapillen (Papillae fungiformes)*: Die etwa 200-400 pilzförmigen Papillen übersäen die vorderen zwei Drittel des Zungenrückens. Jede von ihnen beinhaltet 4-5 Schmeckknospen.
- 4) *Fadenpapillen (Papillae filiformes)*: Hierbei handelt es sich um eine weitere Papillenunterart, welche allerdings nicht der Schmeckwahrnehmung dient. Die ubiquitär auf dem Zungenrücken vorkommenden Fadenpapillen dienen ausschließlich der Tastwahrnehmung.

Innerviert werden die Sinneszellen der Schmeckknospen von den sensorischen, pseudounipolaren Afferenzen der drei Hirnnerven VII (Facialis), IX (Glossopharyngeus) und X (Vagus). Dabei werden von einem Axon zwar mehrere Sinneszellen in verschiedenen Schmeckknospen innerviert (sog. rezeptive Felder), es besteht aber eine klare Trennung in linke und rechte Zungenhälfte. Genauer genommen lassen sich beidseitig verschiedene Unteräste der drei Hirnnerven bestimmten Versorgungsgebieten zuordnen:

- 1) *Nervus intermedius (Chorda tympani, Nervus facialis)*: Versorgung von Pilz- und Blattpapillen auf den vorderen zwei Drittel des Zungenrückens. Die afferenten Nervenfasern der Chorda tympani gehen von pseudounipolaren Zellen im Ganglion geniculi aus.
- 2) *Nervus petrosus superficialis (Chorda tympani, Nervus facialis)*: Versorgung der einzelnen Schmeckknospen des weichen Gaumens. Wie die Zellen des Nervus intermedius gehen auch hier die afferenten Fasern auf Nervenzellkörper im Ganglion geniculi zurück.

- 3) *Ramus lingualis (Nervus glossopharyngeus)*: Versorgung der Papillen des hinteren Zungendrittels. Hier gehen die Afferenzen von pseudounipolaren Nervenzellen im Ganglion petrosum aus.
- 4) *Nervus laryngeus superficialis (Nervus vagus)*: Versorgung der vereinzelt Schmeckknospen im Pharynx, auf der Epiglottis und im oberen Drittel des Ösophagus. Die afferenten Nervenfasern gehen von pseudounipolaren Nervenzellen im Ganglion nodosum aus.

In den folgenden Kapiteln werden die funktionellen Einheiten der Schmeckknospen genauer beschrieben und die in ihnen enthaltenen Sinneszellen und Rezeptormechanismen zur Schmeckwahrnehmung erläutert. Anschließend werden die Mechanismen der Salzwahrnehmung und der trigeminalen Schmeck-Komponente beschrieben.

2.1.1 Die Schmeckknospen

Wie in Kapitel 2.1 bereits angesprochen, ordnen sich die Zellen einer Schmeckknospe ähnlich an, wie die Orangenschnitze im Inneren einer Orange. In der Mitte bilden sie einen flüssigkeitsgefüllten Hohlraum und weisen an ihrer apikalen, zur Mundhöhle gewandten Seite eine Öffnung auf, die es den Geschmacksmolekülen ermöglicht, bis an die Rezeptoren auf der Oberfläche der Sinneszellen zu gelangen. Ein solcher Zellverbund einer Schmeckknospe setzt sich aus vier verschiedenen Zelltypen zusammen, denen sich jeweils eine bestimmte Funktion zuweisen lässt (Murray und Murray, 1967). Zelltyp 1 besitzt vorwiegend eine Stützfunktion ähnlich den Gliazellen im ZNS. Bei den Zellen des 2. Typs handelt es sich um echte Sinneszellen. Ihr Zellkörper reicht ebenso wie bei Typ 1 und 3 über die gesamte Strecke von der Basis der Schmeckknospe bis nach apikal und wird für die Schmeckempfindung von süßen, bitteren sowie nach umami schmeckenden Molekülen verantwortlich gemacht. Hierfür besitzen die Typ 2 Zellen an ihrer apikalen Seite Mikrovilli, welche in den Schmeckporus hineinragen und an ihrer Oberfläche die Rezeptoren für die drei oben genannten Qualitäten enthalten. Bei den Typ 3 Zellen handelt es sich ebenfalls um Sinneszellen. Sie werden durch Schmeckstoffe der Qualitäten Salzig und Sauer erregt, dienen aber zum Großteil auch als Signal weiterleitende Zellen für Depolarisationssignale der Typ 2 Zellen an die Synapsen des ZNS. Im Unterschied zu den Typ 2 Zellen geschieht hier die Signaltransduktion allerdings nicht über membranassoziierte Rezeptoren, sondern durch bestimmte Kanalproteine, welche den Einstrom der Geschmacksmoleküle (Protonen und Natriumionen) in das Zellinnere erlauben und auf diese Weise zur Depolarisationen führen (zu den Mechanismen der unterschiedlichen Schmeckrezeptoren im Einzelnen siehe Kapitel 2.1.2). Der 4. sogenannte Basalzelltyp beschreibt eine Gruppe kleinerer Zellen, die sich an der Basis der Schmeckknospen befinden und deren Funktion noch nicht

abschließend geklärt werden konnte (Delay et al., 1993). Bei den Zellen von Typ 2 und 3 handelt es sich um sekundäre Sinneszellen, also nicht um Nervenzellen im engeren Sinne, sondern um Zellen, mit der Möglichkeit zur Transduktion eines äußeren Reizes in ein elektrisches Signal, sowie dessen Weiterleitung über Synapsen an afferente Fasern (Axone) des ZNS.

2.1.2 Schmeckrezeptoren und Signaltransduktionswege

Wie im vorangegangenen Kapitel bereits deutlich wurde, lassen sich bezüglich der Wahrnehmung der fünf Schmeckqualitäten zwei grundlegende Mechanismen unterscheiden. Geschmacksmoleküle der Qualitäten Süß, Bitter und Umami werden über G-Proteingekoppelte Membranrezeptoren in den Mikrovilli der Typ 2 Zellen detektiert. Der zugrundeliegende Mechanismus ist bei allen drei Schmeckqualitäten ähnlich, lediglich die Rezeptorproteine und die jeweils beteiligten Untereinheiten in den Signaltransduktionsketten variieren hierbei. So werden z.B. süße Stoffe über T1R2 und T1R3 Rezeptoren detektiert, wohingegen bei bitteren Stoffen Rezeptoren der T2R-Familie zum Einsatz kommen. Umami hingegen wird wie süße Stoffe teilweise ebenfalls über T1R3 Rezeptoren wahrgenommen, zusätzlich aber auch über T1R1, mGluR1 und mGluR4 Rezeptorproteine. Letztlich enden aber alle ausreichend starken Rezeptorstimulationen dieser Rezeptorgruppe in einer Aktivierung der intrazellulären Phospholipase C β 2, welche über einen intrazellulären Kalziumanstieg mit anschließender Aktivierung von transienten, Rezeptorpotential-Kationenkanälen des Untertyps M5 bzw. "Transient receptor potential cation channel subfamily M member 5" (TRPM5) zu einer Depolarisation der Sinneszelle führt.

Im Gegensatz zu den Mechanismen bei der G-Protein assoziierten Wahrnehmung von Schmeckreizen, gelten weite Teile der Mechanismen zur Salz- und Säurewahrnehmung des Menschen wissenschaftlich als weniger gut bzw. im Fall von Salz als bisher nicht eindeutig verstanden. Angenommen wird aber in beiden Fällen, dass die Transduktion der Reize durch spezielle, in der apikalen Membran von Typ 3 Sinneszellen lokalisierten, natriumionen- bzw. protonendurchlässige Membranproteine zustande kommt. Für säureabhängige Reize werden hierfür insbesondere die Kanalproteine hyperpolarisationsaktivierte Kationenkanäle bzw. "hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel" (HCN), Säuresensitive Ionenkanäle bzw. "Acid-sensing Ion Channels" (ASIC), Zwei-Porendomänen Kaliumkanäle bzw. "Two-pore domain potassium channels" (K2P), weitere protonengesteuerte Kalziumkanäle und der Na⁺/K⁺ Austauscher (3 Na⁺/ 2 K⁺ - ATPase) verantwortlich gemacht. Versuche an Mäusen in jüngerer Vergangenheit lassen jedoch vermuten, dass auch, oder sogar ausschließlich, zwei Mitglieder einer weiteren Gruppe an Kanalproteinen den

"Polycystic- Kidney- Disease- 1 like 3 und 2 like 3 Ion Channel" (PKD1L3 und PKD2L3) für die Transduktion bei der Säurewahrnehmungen verantwortlich sind.

Bei der Salzwahrnehmung des Menschen lässt sich der molekulare Mechanismus der Transduktion nach heutigem Wissenschaftsstand vorerst noch nicht eindeutig beschreiben (DeSimone et al., 2013). Als wahrscheinlich gilt derzeit, dass amiloridsensitive Natriumkanäle der ENaC-Familie ("Epithelial Natrium Channel") eine wichtige Rolle bei der Transduktion spielen. Dabei wird angenommen, dass der Einstrom von Natriumionen in das Zellinnere eine Depolarisation hervorruft, die ähnlich wie bei den Säurereizen, zu einem vermehrten Kalziumeinstrom mit konsekutiver Freisetzung eines Neurotransmitters an die afferenten Axone führt. Dieser Mechanismus ließ sich experimentell bisher aber nur bei Tierversuchen mit Ratten feststellen. Hier nämlich ließ sich oben genannter Natriumkanal mit Hilfe von Amilorid blockieren (Heck et al., 1984). Der Effekt von Amilorid auf die Salzwahrnehmung beim Menschen ist hingegen deutlich schwächer ausgeprägt. So scheint es insgesamt fragwürdig, welche Rolle oben genannter Natriumkanal bei der Salzwahrnehmung des Menschen einnimmt und ob evtl. ein anderer Mechanismus eine noch größerer Rolle spielt (Ossebaard und Smith, 1995; Breslin und Tharp, 2001). Ebenfalls in Tierversuchen mit Ratten ließ sich ein weiterer Mechanismus zur Salzwahrnehmung finden, welcher sich nicht mit Amilorid blockieren lässt (DeSimone et al., 2001). Wie genau diese Art der Salzwahrnehmung funktioniert bleibt auch hier unklar, es wird aber ein Zusammenhang mit dem Hitze- und Capsaicin- sensitiven TRP- Rezeptor VR1 angenommen (Lyall et al., 2004).

2.1.3 Periphere und zentrale Verarbeitung von Schmeckreizen

Viele zentralnervös beteiligte Prozesse und Strukturen der Schmeckwahrnehmung gelten, ähnlich wie viele Mechanismen auf dem Gebiet der Schmeckrezeptoren und Signaltransduktion, als wissenschaftlich erst anfänglich verstanden. Angenommen wird aber, dass die Afferenzen der Hirnnerven VII, IX und X über den Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm zunächst zum Nucleus ventralis posteromedialis thalami gelangen. Nach Verschaltung projizieren sie von hier aus in den primären gustatorischen Cortex (anteriore Insula und frontales Operculum) und von dort aus in den sekundären gustatorischen Cortex (orbitofrontaler Cortex). Eine weitere zentralnervöse Struktur von Bedeutung für die Schmeckwahrnehmung stellt die Amygdala dar. Sie kommuniziert mit vielen der oben erwähnten Strukturen und nimmt somit wahrscheinlich eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung gustatorischer Signale ein. Wie genau die ankommenden Signale aus den Schmeckknospen zentral verarbeitet werden, ist bisher jedoch nur in Ansätzen geklärt. Aktuell werden vor allem zwei verschiedene Modelle eines möglichen Verarbeitungsprinzips

diskutiert, zum einen das "Labeled- Line- Modell" und zum anderen das "Across- Fibre- Modell". Ersteres geht, wie der Name schon vermuten lässt, davon aus, dass die Informationen bereits auf Ebene der Sinneszellen eine eindeutige Qualitätszuweisung erhalten. Sinneszellen einer bestimmten Qualität geben ihre Signale laut diesem Modell also an ein und dieselbe nervale Afferenz weiter und ermöglichen zentralnervös so das Erkennen der jeweiligen Qualität. Das "Across- Fibre- Modell" verfolgt hingegen einen wesentlich komplexeren Ansatz. Hiernach ist es den verschiedenen Sinneszellen prinzipiell möglich, viele unterschiedliche Liganden zu detektieren und durch ihre Anwesenheit mehr oder weniger stark erregt zu werden. Für die Erkennung eines bestimmten Geschmacks wäre nach diesem Modell also weniger das eindeutige Erkennen eines Geschmacksmoleküls an seinem Rezeptor als viel mehr ein einzigartiges, zentralnervös interpretiertes Erregungsmuster verantwortlich. Welches der beiden Modelle letztendlich der Wahrheit am nächsten kommt, oder ob sich die Modelle womöglich kombinieren lassen, müssen weitere Versuche in Zukunft klären.

2.1.4 Die trigeminale Komponente der Schmeckwahrnehmung

Neben den fünf in Kapitel 2.1 ausgeführten, klassischen Schmeckwahrnehmungen spielen auch somatosensorische Eindrücke bei der oralen Wahrnehmung von Nahrung eine wichtige Rolle. Die meisten dieser Eindrücke werden dabei über trigeminale Afferenzen der Mund-, Zungen- und Rachenschleimhaut wahrgenommen, ein kleinerer Teil aber auch über Afferenzen des IX. und X. Hirnnerven. Welche der verschiedenen Qualitäten (thermosensorisch, mechanosensorisch oder chemisch) hierbei detektiert werden können, hängt von den jeweils zum Einsatz kommenden Rezeptoren ab. So sind z.B. verschiedene Mechanosensoren vorhanden, um Form und Beschaffenheit eines Nahrungsmittels beurteilen zu können. Andere Rezeptoren wie bspw. der ligandengesteuerte Kanal TRPV3 sind sensitiv für bestimmte Arten von Gewürzen (z.B. Oregano, Thymian, Nelke). Für diese Studie von Interesse ist aber vor allem der hitzesensitive Rezeptor des Typs TRPV1, welcher neben den thermischen Reizen auch durch die chemische Substanz Capsaicin, den Wirkstoff der roten Chilischote, aktiviert werden kann. Wie bereits in Kapitel 2.1.2 erwähnt, konnten Tierexperimente mit Ratten zeigen, dass dieser Rezeptor auch bei der Salzwahrnehmung eine Rolle spielt und sich die Intensität der Wahrnehmung durch ihn beeinflussen lässt (Lyll et al., 2004).

Dass das orale somatosensorische System ohnehin sowohl zentral, als auch peripher eng miteinander verknüpft ist, zeigten auch eine Reihe weiterer Studien in der Vergangenheit (Simon et al., 2008). So gelang es bspw. Boucher et al. experimentell in Tierversuchen komplexe zentrale Mechanismen aufzuzeigen, mit denen sich gustatorische Stimuli durch

trigeminale, afferente Signale in weiten Bereichen modulieren ließen (Boucher et al., 2003). Auch in einer Studie von Cowart zeigten sich komplexe Beziehungen zwischen einem, primär als somatosensorisch geltenden, Stimulus durch CO₂ und signifikanten Veränderungen in der Schmeckwahrnehmung traditioneller Geschmacksqualitäten (Cowart, 1998). Uneindeutig blieb hier jedoch, ob das CO₂ sich direkt auf die Schmeckrezeptoren auswirkte, oder über den Umweg des trigeminalen Nervensystems zu den beobachteten Veränderungen der Geschmacksqualitäten führte. In einer anderen Studie zeigte sich, dass Capsaicin auf die meisten Schmeckreize (Citronensäure, Chinin und Saccharose) auch eine abschwächende Wirkung haben kann, nicht jedoch auf salzige Stimuli (Lawless und Stevens, 1984).

2.2 MRT Grundlagen

Die folgenden Kapitel erläutern kurz die Funktionsweise der Magnetresonanztomographie sowie der funktionellen Magnetresonanztomographie. Umfangreichere Informationen zu den geschilderten Vorgängen und Verfahren finden sich in Grundlagenbüchern zur MRT-Bildgebung (Semmler et al., 1997; Grodd, 1998; Mathiak und Weiskopf, 2007; Stöcker und Shah, 2007), welche als Grundlage für die hier gemachten Ausführungen dienen.

Das bildgebende Verfahren der Magnetresonanztomographie bietet die Möglichkeit, in Graustufen kodierte, hochauflösende Schnittbilder des menschlichen Körpers anzufertigen. Grundlage des Verfahrens bilden die im menschlichen Körper ubiquitär vorkommenden Wasserstoffatome bzw. ihre Kernteilchen (Protonen) und deren elementare Eigenschaft des Spins. Bei dieser Drehung um die eigene Achse, ähnlich der eines Kreisels, kommt es, aufgrund der positiven elektrischen Ladung der Protonen, zur Ausbildung eines Magnetfeldes. Dieses Feld wiederum macht es zum einen möglich, die Ausrichtung der Spins durch ein von außen angelegtes, starkes Magnetfeld zu beeinflussen und zum anderen führt es beim Wiederabschalten der äußeren Magnetfelder zum Zurückkehren der Spins in ihre Ausgangslage. Die bei diesem Rückkehrprozess emittierte elektromagnetische Strahlung lässt sich dann schließlich mit speziellen Spulen detektieren und zu den graustufenkodierten Schnittbildern weiterverarbeiten. Etwas genauer, aber dennoch stark vereinfacht, kann man sich das Verfahren in etwa folgendermaßen vorstellen: Durch Anlegen eines künstlichen, starken Magnetfeldes B_0 (um ein Vieltausendfaches stärker als das natürliche Erdmagnetfeld) in Längsrichtung (Z-Achse) des Untersuchungsobjektes, kommt es zu einer Krafteinwirkung auf die Spins, welche ihrerseits mit einer charakteristischen Ausgleichsbewegung, der sogenannten Präzessionsbewegung, darauf reagieren. Dabei vollführen die Protonenkerne diese Ausgleichsbewegung mit einer

bestimmten Frequenz, die Larmorfrequenz genannt wird und direkt proportional zur Stärke des angelegten Magnetfeldes ist. Beim nun folgenden Schritt kommt der Larmorfrequenz eine besondere Bedeutung zu. Hier nämlich werden die Spins, deren Längsachsen sich über die Zeit entlang des äußeren Feldes B_0 ausgerichtet haben, mit Hilfe hochenergetischer, elektromagnetischer Wellen (Hochfrequenzimpulsen) dazu gebracht, in einem bestimmten Winkel von der Z-Achse abzuweichen. Dieser als Anregung bezeichnete Vorgang kann mit unterschiedlichen Energiestärken vorgenommen werden, muss jedoch stets mit entsprechender Larmorfrequenz erfolgen. Zum MR- Signal und damit der Grundlage für die MR- Bildgebung kommt es kurz nach Abschalten des anregenden Impulses. In dieser, als Relaxation bezeichneten Phase, kehren die angeregten Spins in ihre Ausgangslage entlang des äußeren Magnetfeldes B_0 zurück. Hierbei werden unter anderem drei verschiedene Arten der Relaxation (T1- bzw. Längsrelaxation, T2- bzw. Querrelaxation, T2*- Relaxation mit besonderes ausgeprägter und zügiger Querrelaxation) unterschieden. Bei der Längsrelaxation handelt es sich um den Prozess des "wieder Ausrichtens der angeregten Spins" entlang von B_0 nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses. Dieser Vorgang geschieht unter Abgabe von Energie (elektromagnetischer Strahlung) an die Umgebung und besitzt die Zeitkonstante T1, welche gewebespezifisch ist und im Bereich von 0,5 bis zu mehreren Sekunden liegt. Unter der Querrelaxation wird hingegen das "außer Phase geraten" bzw. die Desynchronisation der Spinausrichtungen nach Erlöschen des Hochfrequenzimpulses bezeichnet. Hierbei wird im Gegensatz zur Längsrelaxation keine Energie emittiert und es kommt je nach Gewebe zu unterschiedlich starker Dephasierung der Spinausrichtungen untereinander, was deshalb wiederum die Differenzierung unterschiedlicher Gewebe erlaubt. Genau genommen werden bei der T2 Relaxation nochmals die zwei Komponenten T2 und T2* unterschieden. Dieser Unterschied ist wichtig für ein besseres Verständnis des in diesem Experiment verwendeten Verfahrens der fMRT und soll deshalb hier noch kurz erläutert werden. Wie bereits erwähnt, wird die Querrelaxation T2 hervorgerufen durch die Wechselwirkungen der Spinmagnetfelder untereinander und ist weitgehend unabhängig vom äußeren Magnetfeld B_0 . Sie besitzt die Zeitkonstante T2, welche üblicherweise im Bereich zwischen 100 und 300ms liegt. Bei der Querrelaxation T2* hingegen handelt es sich um eine zusätzliche, zeitlich konstante Dephasierung der Spins. Sie wird z.B. durch Unregelmäßigkeiten des äußeren Magnetfeldes B_0 oder des zu untersuchenden Gewebes hervorgerufen wird. Der Hauptteil dieser Dephasierung entsteht an Gewebegrenzen des Untersuchungsmaterials (aneinander angrenzenden Geweben unterschiedlicher Dichte und Beschaffenheit) und gewebeimmanenten Merkmalen wie bspw. der magnetischen Suszeptibilität (Magnetisierbarkeit). Dabei ist hier die Zeitkonstante T2* noch einmal etwas kleiner als T2

und lässt sich daher getrennt von T2 messen und auswerten. Genauere Ausführungen zu diesem Verfahren finden sich auch in Kapitel 2.3.

Durch die computergestützte Interpretation der gemessenen Relaxationssignale und weiteren komplexen Verfahren zur räumlichen Kodierung des MR- Signals lassen sich nun schließlich in Graustufenkontrast kodierte Schnittbilder produzieren. Die Messparameter zur Analyse der MR- Signale können hierbei in weiten Bereichen variiert werden, was der MR- Bildgebung letztlich zu ihrer großen Variabilität im Bildkontrast und somit zur großen Aussagekraft bei der Gewebedifferenzierung verhilft. So wird der Bildkontrast auf der einen Seite durch gewebespezifische Parameter beeinflusst. Hierunter fällt z.B. die Protonendichte (Anzahl der enthaltenen Wasserstoffkerne in unterschiedlichen Geweben) genauso, wie die unterschiedlichen Fähigkeiten der Gewebe, auf magnetische Anregungen im zeitlichen Verlauf zu reagieren (Längs- bzw. Querrelaxation). Auf der anderen Seite spielt es erstens für den Bildkontrast eine erhebliche Rolle, in welchem Zeitintervall die aufeinander folgenden Anregungen erfolgen (sogenannte TR- bzw. Repetitionszeit) und zweitens, zu welchem Zeitpunkt nach der Anregung es zur Messung der MR- Signale kommt (sogenannte TE- bzw. Echozeit). Je nachdem welche Gewebemerkmale besonders hervorgehoben werden, spricht man z.B. von T1- gewichteten, T2- gewichteten oder protonengewichteten Bildern. Ein hoher T1- Kontrast lässt sich hier bspw. mit einer niedrigen Repetitionszeit erreichen, ein hoher T2- Kontrast wiederum durch eine relativ lange Echozeit. Um für funktionelle Bilder einen besonders ausgeprägten T2*- Kontrast zu erzeugen, bedarf es einer sehr kurzen Echozeit. Da man mittlerweile die magnetischen, gewebespezifischen Eigenschaften der meisten Gewebe im menschlichen Körper gut kennt, lassen sich so durch verschiedene Wichtungen im MRT sehr viele Gewebearten auseinanderhalten und mit hohem Kontrast darstellen. Tabelle 1 und 2 fassen die unterschiedlichen Parameterkonstellationen noch einmal exemplarisch zusammen und nennen außerdem Beispiele für typische Gewebekontrastierungen in den jeweiligen Wichtungen.

	TR	TE
T1-gewichtet	Kurz	Kurz
T2-gewichtet	Lang	Lang
Protonengewichtet (intermediär gewichtet)	Lang	Kurz

Tab. 1: Auswirkung von Repetitions- und Echozeit auf den entstehenden Bildkontrast

Tabelle entnommen aus (Weishaupt et al., 2009, S. 13)

Gewebe	Im T1-gewichteten Bild	Im T2-gewichteten Bild
Fett	Hell	Hell
Wässrige Flüssigkeit	Dunkel	Hell
Tumorgewebe	Dunkel	Hell

Tab. 2: Unterschiede der Wichtungen T1 und T2 exemplarisch

Tabelle entnommen aus (Weishaupt et al., 2009, S. 13)

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, dass beim Verfahren der MRT zwar nach heutigem Kenntnisstand keine gesundheitlichen Nebenwirkungen und Spätfolgen zu erwarten sind, beim Umgang mit den starken Magnetfeldern jedoch besondere Vorsicht geboten ist. So ist einerseits darauf zu achten, dass ferromagnetische Gegenstände aus dem Scannerraum fernzuhalten sind (mögliche Geschosswirkung) und andererseits die Probanden sorgfältig auf mögliche metallische oder magnetosensible elektronische Implantate und andere individuelle Risiken zu untersuchen sind (Marshall et al., 2007). So wurde auch beim Rekrutieren der Probanden für diese Studie sorgfältig auf etwaige Risiken geachtet. Einen Überblick diesbezüglich findet sich in der Einwilligungserklärung im Anhang (Kapitel 11.2).

2.3 fMRT Grundlagen

Die funktionelle MRT macht sich das im vorangegangenen Kapitel vorgestellte, bildgebende Verfahren zu nutze, um neuronale Aktivitäten sichtbar und damit analysierbar zu machen. Genauer gesagt, ist es mit Hilfe der fMRT möglich, den Oxygenierungszustand der im Blut befindlichen Hämoglobinmoleküle zu differenzieren und auf diesem Wege den Rückschluss auf Hirnaktivität, Sauerstoffverbrauch und Hirndurchblutungssteigerung zuzulassen. Wie in Kapitel 2.2 bereits erwähnt, wird hier die T2*-Wichtung genutzt, um die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem Hämoglobin (Oxyhämoglobin) und desoxygeniertem Hämoglobin (Desoxyhämoglobin) sichtbar zu machen. Dabei besitzt Oxyhämoglobin ähnliche magnetische Eigenschaften wie das umliegende Hirngewebe, wohingegen Desoxyhämoglobin paramagnetisch ist und so zu einer verkürzten Querrelaxationszeit T2* bzw. zu einem schwächeren Signal in der entsprechenden Wichtung führt. Wie nun vielleicht zu erwarten wäre, bildet jedoch nicht der vermehrte Anteil an sauerstoffarmem Blut die Grundlage für den entstehenden MRT-Kontrast. Vielmehr führt die neuronale Aktivitätssteigerung zu einer reflektorischen Durchblutungssteigerung (Überangebot an Oxyhämoglobin) im entsprechenden Hirnareal und somit zu dem als

BOLD- Effekt (Blood Oxygen Level Dependency) (Ogawa et al., 1993) bezeichneten Phänomen in der fMRT- Bildgebung.

Um das experimentelle Design optimal an die fMRT- Bildgebung anpassen zu können, ist es nötig, den zeitlichen Verlauf der BOLD- Signalantwort zu kennen. Wie sich experimentell herausfinden ließ, weist das BOLD- Signal hierbei stets einen charakteristischen Verlauf auf, welcher jedoch in weiten Teilen variabel (Buxton et al., 2004) und in Abb. 1 exemplarisch veranschaulicht ist. Für ausführlichere Informationen zum Thema fMRT- Bildgebung sei auch an dieser Stelle auf die entsprechenden Grundlagenbücher zum Thema hingewiesen, auf denen die Ausführungen in diesem Kapitel basieren (Buxton, 2009; Kashou, 2014).

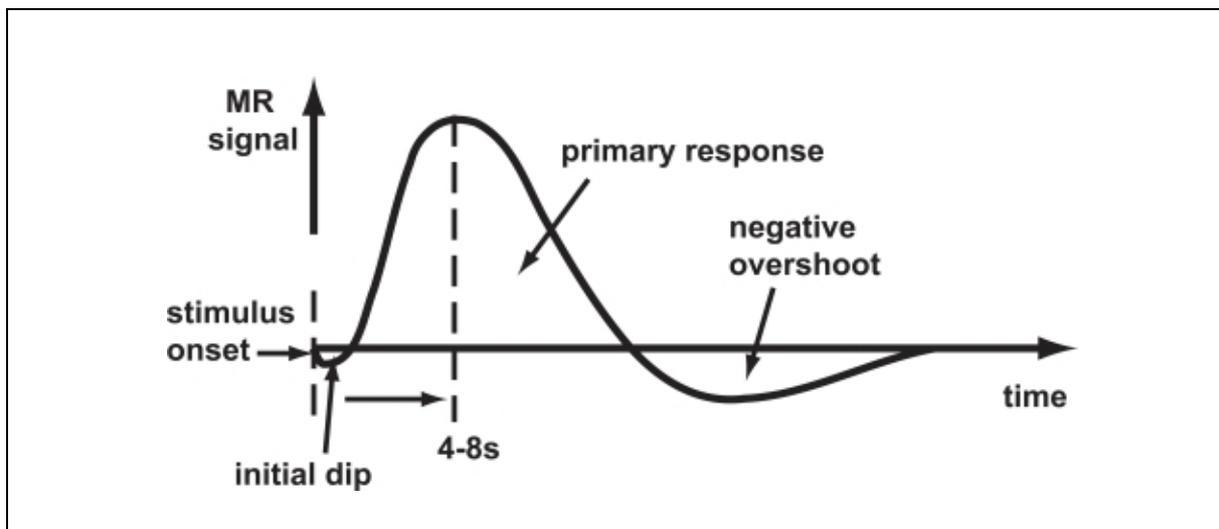


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf des BOLD- Signals

Der auch als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnete Verlauf des BOLD Signals setzt sich aus drei Abschnitten zusammen: Wird in einem Bereich des Gehirns die neuronale Aktivität gesteigert, so fällt das BOLD- Signal hier zunächst ab (initial dip). Anschließend wird das entsprechende Areal vermehrt mit Sauerstoffreichem Blut versorgt, was zum Anstieg des BOLD- Signals (BOLD response) führt. Der letzte Abschnitt (post-stimulus undershoot) beschreibt das Phänomen eines zeitlich variablen, starken Abfalls des BOLD- Signals (Kornak et al., 2011).

Abb. nach: http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=3109590_TONIJ-5-24_F1&req=4

3 Aufgabenstellung und Hypothesen

3.1 Messung des Potentials von Capsaicin als Geschmacksverstärker

Ziel der Studie war es, das bereits durch andere Studien (Narukawa et al., 2011) vermutete, geschmacksverstärkende Potential von Capsaicin auf die Salzwahrnehmung genauer zu untersuchen. Hierfür nutzten wir in erster Linie das bildgebende Verfahren der funktionellen MRT als Verfahren zur Darstellung reizabhängiger Gehirnaktivitäten. Auf diesem Weg war es möglich, darzustellen, welche Gehirnareale sowohl bei alleiniger Stimulation durch Capsaicin oder Kochsalz, als auch bei gemischter Stimulation aktiv wurden. Neben einer möglichen Antwort auf die Ausgangsfrage nach dem geschmacksverstärkenden Potential von

Capsaicin lieferte die Studie aber auch Erkenntnisse über die integrative zerebrale Verarbeitung von kombinierten Schmeck- und Trigeminalreizen. Die funktionellen Aufnahmen wurden ergänzt mit einem psychophysischen Schmecktest (siehe Kapitel 4.6.4) zur Evaluation der verschiedenen Schmeckproben bzgl. der drei Dimensionen Salzigkeit, Intensität und Wohlgeschmack.

3.2 Arbeitshypothesen

Da sich auf Grund der aktuellen Studienlage zu den verschiedenen Aspekten des Wirkstoffs Capsaicin und seiner Interaktion mit der Salzwahrnehmung bereits eine geschmacksverstärkende Wirkung vermuten ließ (Narukawa et al., 2011), lautete die Arbeitshypothese dieser Studie folgendermaßen:

Subjektiv als gleich intensiv empfundene Reize von Salzigem (Kochsalz), Scharfem (Capsaicin) und einer Kombination aus beidem rufen unterschiedliche Aktivierungsmuster in den geschmacksrelevanten Arealen des Gehirns hervor, wobei der kombinierte Stimulus das stärkste Signal hervorruft.

4 Material und Methoden

4.1 Ethische Aspekte

Alle Probanden wurden vor der Studienteilnahme umfangreich in mündlicher und schriftlicher Form über die Risiken und den Ablauf der Studie informiert (siehe Anhang 11.1 "Probandeninformation"). Anschließend bestätigten sie jeweils schriftlich ihre Einwilligung sowohl zur Studienteilnahme als auch zur Datenschutzerklärung (siehe Anhang 11.2 "Einwilligungserklärung"). Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf Ausschlusskriterien bezüglich der geplanten fMRT Untersuchung gelegt. Das Studiendesign wurde unter Einhaltung der aktuellen Richtlinien der Deklaration von Helsinki (Fortaleza, 2013) entworfen und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden bewilligt (EK 393102014). Alle Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 15€/Stunde. Die Studie wurde unterstützt von der National Natural Science Foundation of China und dem National Basic Research Program of China.

4.2 Probanden

Für die Stichprobe wurden 24 gesunde, rechtshändige, nichtrauchende Freiwillige ausgesucht im Alter zwischen 21 und 30 Jahren (mittleres Alter \pm m.F. = 26 ± 3), 11 davon waren weiblich, 13 männlich. Alle Probanden wurden im Rahmen eines ersten Termins einem umfangreichen Screening bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien unterzogen und nahmen an einer Trainingssitzung unter experimentellen Bedingungen in einer MRT-Attrappe teil. Im Anschluss an die Trainingssitzung wurden sie außerdem gebeten, nüchtern zum zweiten Termin zu erscheinen, um eine gustatorisch möglichst neutrale Ausgangssituation garantieren zu können. Das folgende Kapitel enthält Informationen zu sämtlichen Voruntersuchungen und der Trainingssitzung.

4.2.1 Voruntersuchung der Probanden

Zunächst wurden alle Teilnehmer mittels eines Fragebogens (siehe Anhang 11.3 "Anamnese") zu verschiedenen den Geruchs- und Schmecksinn beeinflussenden Faktoren untersucht. Darunter fielen:

- Erkrankungen im Bereich der oberen Atemwege oder vorausgegangene Unfälle mit Kopfbeteiligung
- Vorrausgegangene Operationen im Kopfbereich
- Gewohnheiten bzgl. Alkohol- und Zigarettenkonsum
- Regelmäßige Exposition gegenüber Schadstoffen
- Selbsteinschätzung bzgl. des eigenen Riechvermögens im Vergleich zu Anderen.

Mit einem weiteren standardisierten Fragebogen wurde die Rechtshändigkeit aller Probanden sichergestellt (siehe Anhang 11.4 "Händigkeit"). Anschließend wurden verschiedene klinisch erprobte Testverfahren genutzt, um für jeden teilnehmenden Probanden ein möglichst normales oder überdurchschnittlich gutes Riech- und Schmeckvermögen sicherstellen zu können. Für die Überprüfung des Schmecksinns kam hier das bereits etablierte Testverfahren der "Taste Strips" (Mueller et al., 2003; Schuster et al., 2008; Landis et al., 2009) zum Einsatz. Für die Funktionsprüfung des Geruchssinns fand eine etwas vereinfachte Version des SDI Riechtests (Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest) unter Zuhilfenahme der "Sniffin' Sticks" (Hummel et al., 2007) Anwendung (es wurde nur die Diskriminierung und die Erkennung der Duftstoffe überprüft, nicht aber die Schwelle) (siehe Anhang 11.6 "SDI Fragebögen").

4.2.2 fMRT Trainingssitzung

Um die Anzahl an Bewegungsartefakten im späteren Experiment möglichst gering zu halten und den Teilnehmern den experimentellen Ablauf bereits im Voraus näher zu bringen, nahmen diese am Ende ihres ersten Termins an einer fMRT- Übung in einer hierfür angefertigten MRT- Attrappe teil.

Für die Übung legten sich die Probanden analog zum späteren Experiment (siehe schematische Abb. Nr. 2) auf den Rücken in die MRT- Attrappe. In dieser Lage wurden ihnen über ein Schlauchsystem (siehe Kapitel 4.5) nacheinander verschiedene Schmeckproben verabreicht. Gleichzeitig verfolgten Sie über einen Spiegel eine PowerPoint® Präsentation, welche den zeitlichen Ablauf des Probedurchlaufs verdeutlichte. Die Präsentation gab jeweils Hinweise auf den bevorstehenden Zeitpunkt einer neuen Schmeckprobe (los!), die Verweildauer einer Probe im Mund (grauer Bildschirm), das Schlucken zwischen zwei Schritten (schlucken!) sowie die Spülvorgänge zwischen den Proben (spülen!) (für genauere Informationen hierzu siehe auch Kapitel 4.6.3). Sowohl die Präsentation als auch die verwendeten Schmeck- bzw. Spülflüssigkeiten waren dabei prinzipiell die gleichen wie im späteren Experiment, nur war die Präsentation auf die Hälfte der Wiederholungen gekürzt (3 anstatt 6 je Stimulus) und die Schmeckproben (jeweils 1ml für Schmecken und 2ml zum Spülen) beinhalteten lediglich 2 unterschiedliche Salzlösungen, sowie Leitungswasser zum Spülen. Verschiedene, per Kopfhörer dargebotene MRT- Geräuschbeispiele komplettierten die MRT- Simulation.

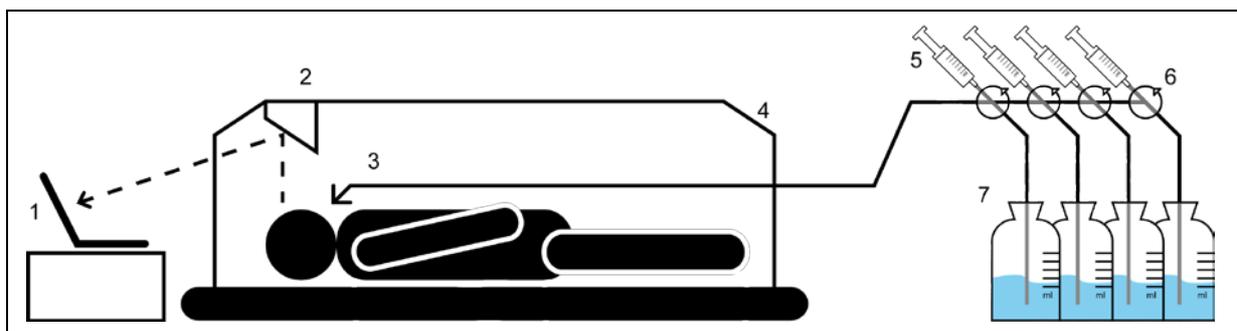


Abb. 2: Versuchsaufbau MRT- Übungssitzung

1) Laptop mit Präsentation; 2) Spiegel; 3) Zuführende Schläuche, endend in einem Mundstück; 4) Querschnitt des aus Pappe nachempfundenen MRT- Modells; 5) Spritzen zum Verabreichen der Stimuli; 6) Dreiwegehähne; 7) Glasflaschen mit den Stimuli.

4.4 Verwendete Stimuli (C), (S), (M), (AS)

Um zu untersuchen, ob die gleichzeitige Gabe einer Capsaicin- und Salzlösung einen stärkeren Effekt in den jeweiligen Gehirnregionen auslöst als jeder der beiden Stoffe für sich, wurden vier verschiedene Schmecklösungen auf Basis von gereinigtem Wasser genutzt:

zwei Lösungen, jeweils entweder mit Salz oder Capsaicin als Stimulus, im Folgenden abgekürzt mit (C) für Capsaicin und (S) für Salz. Eine weitere aus einer Mischung der beiden erstgenannten, im Folgenden abgekürzt als (M) für Mix und einer vierten, geschmacksneutralen Kaliumchlorid-Natriumhydrogen-Carbonat-Lösung, die in ihrer Zusammensetzung dem menschlichen Speichel nachempfunden war (im folgenden abgekürzt mit (AS) für künstlichen Speichel bzw. "Artificial Saliva").

Die Konzentration der Schmecklösungen (siehe Tab. 3) wurde im Vorfeld des Experimentes anhand einer unabhängigen Stichprobe und mit Hilfe eines psychophysischen Schmecktests ermittelt. Hierbei wurden einer Probandengruppe (18 gesunde Freiwillige im Alter zwischen 22 und 40), ähnlich zu den Stimuli im Experiment, Lösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Salz (S), einem Mix an Salz und Capsaicin und Capsaicin präsentiert. Ziel dieses Schmecktests war es, zwei als gleich intensiv und gleich salzig empfundene Stimuli zu erzeugen, jedoch mit unterschiedlich starken Salzkonzentrationen. Die verwendeten Konzentrationen an Capsaicin lagen stets nur knapp über der Wahrnehmbarkeitsschwelle von $0,7 \mu\text{M}$ (Govindarajan und Sathyanarayana, 1991), wodurch sie kein unangenehm scharfes Empfinden bei den Probanden auslösten. Ergebnis des Tests waren zwei subjektiv, als gleich intensiv und annähernd gleich salzig wahrgenommene Lösungen, entsprechend der im Experiment verwendeten (S) und (M). Eine Übersicht über die Ergebnisse des Schmecktestes, bzw. der im Experiment verwendeten Lösungen gibt Abb. 3 und Tab. 3.

(C)	0,9 μM Capsaicin
(S)	237,72 mM Natriumchlorid
(M)	64,32mM Natriumchlorid + 0,9 μM Capsaicin

Tab. 3: Konzentrationen und Zusammensetzungen der verwendeten Stimuli (ohne (AS))

Obwohl die Konzentration von Natriumchlorid in Lösung (M) signifikant geringer war als in (S), zeigte der paarweise Vergleich (Bonferoni korrigiert) der Lösungen, dass die beiden Stimuli (M) und (S) als gleich intensiv wahrgenommen wurden ($p=.3417$). Bezüglich der Salzigkeit zeigte sich hingegen ein schwach signifikanter, aber tolerierbarer Unterschied zwischen den Stimuli (S) und (M) ($p=.0384$). Stimulus (M) wurde, wie erwartet, signifikant intensiver ($p=.0006$) und salziger ($p=.0001$) wahrgenommen als (C).

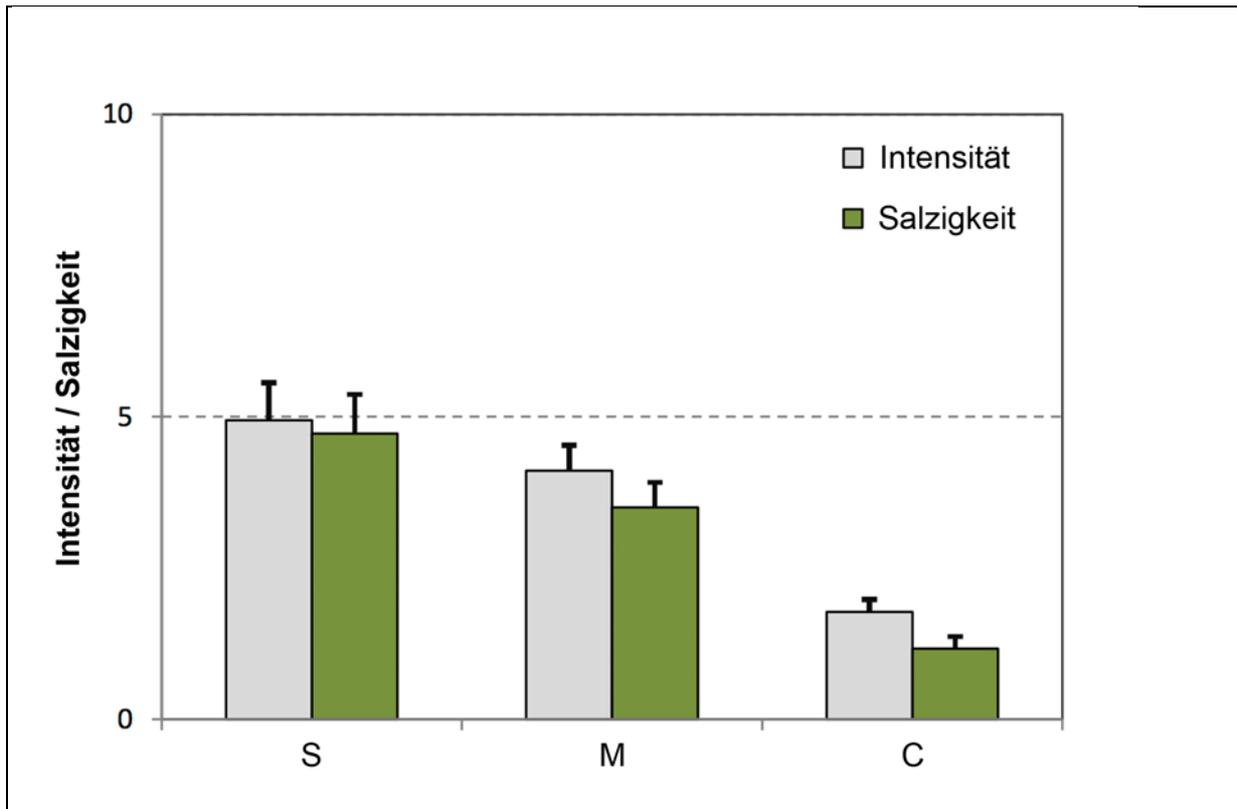


Abb. 3: Schmecktest zur Ermittlung der Stimulikkonzentrationen im Vorfeld zur Studie

Dargestellt sind die Mittelwerte und Konfidenzintervalle (schwarze Balken) bezüglich der Intensität und Salzigkeit der letztlich verwendeten Testlösungen (S), (M), und (C) auf einer Skala von 0 (nicht salzig/intensiv) bis 10 (sehr salzig/intensiv).

Im Gegensatz zu den Proben (C), (S), und (M) kam (AS) sowohl als Stimulus (Referenzstimulus verabreicht während des "Off-Blocks"), als auch als Spüllösung zum Einsatz.

4.5 Mechanismus zur Verabreichung der Schmeckproben

Um den Probanden die vier Stimuli (C), (S), (M) und (AS) und die Spüllösung in der gewünschten Reihenfolge und Menge (1ml für Stimuli, 2ml zum Spülen) verabreichen zu können, wurde ein manuell bedienbares System aus speziellen Teflon®- Schläuchen, Dreiwegehähnen und Spritzen benutzt (siehe Abb. 2). Dabei begann jeweils ein Schlauch in einer Flasche mit der jeweiligen Schmecklösung und führte von dort zu einem Dreiwegehahn. Am gegenüberliegenden Anschluss des Hahns war eine Spritze angebracht, die es ermöglichte, Schmecklösung anzusaugen und in der gewünschten Menge über einen am dritten Anschluss beginnenden, langen Schlauch in den Mund des Probanden zu injizieren. Für das ferne Ende der langen Schläuche auf Probandenseite kamen dünnere Teflon®- Schläuche zum Einsatz als für den Rest des Systems. Der dünne Durchmesser (1,3mm innen, 1,5mm außen) machte es möglich, alle vier Enden mit Kabelbindern

zusammenzufassen und so eine Art Mundstück zu formen. So fiel es den Probanden zum einen leichter, die Schläuche in liegender Position im Mund zu behalten und ermöglichte es zum anderen, sie nach Gebrauch aus Hygienegründen zu kürzen, zu reinigen und unkompliziert mit einem neuen Kabelbinder zu versehen.

4.6 Experimenteller Ablauf

Um den Ablauf des eigentlichen fMRT- Experimentes zu verdeutlichen, werden in den folgenden Kapiteln die einzelnen Schritte und Komponenten des Versuchsaufbaus und des Ablaufs genauer erläutert.

4.6.1 fMRT Konfiguration

Für die Aufnahmen des BOLD- Signals in dieser Studie wurde ein 3 Tesla Verio MRT- Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet. Die funktionellen Aufnahmen bestanden aus je 26 Schichten mit einer 128x128 Matrix und einer Voxelgröße von 1.56 x 1.56 x 4.50 mm³. Hierbei handelte es sich um sogenannte Spin Echo und Echo Planare Sequenzen mit folgenden Aufnahmeparametern: TR=2000ms, TE=30ms und FA=90deg. Für die strukturellen, hochauflösenden Aufnahmen kamen andere MRT- Parameter zum Einsatz. Hierbei handelte es sich um sogenannte "3D Gradient Echo" und "Inversion Recovery" Sequenzen mit den Parametern: TR=2180ms, TE=3.24ms und FA=15deg. Die Voxelgröße wurde hier folgendermaßen gewählt: 0.73 x 0.73 x 1 mm³.

4.6.2 fMRT Versuchsaufbau und Ablauf

Die fMRT Datenerhebung fand in der radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus statt. Bevor mit den Aufnahmen der Probanden begonnen werden konnte, mussten folgende Vorbereitungen getroffen werden: Zunächst wurde das Schlauchsystem zur Verabreichung der Proben außerhalb des Scannerraumes aufgebaut und die 4 langen Schläuche durch ein für derartige Zwecke vorgesehenes Loch in der Wand des Untersuchungsraumes gezogen. Gleichzeitig wurde jeweils ein großer und kleiner Bildschirm für die Vorführung der PowerPoint®- Präsentation vorbereitet. Dabei war der große Bildschirm aus Sicht der Probanden im MRT sichtbar und der kleine Laptopbildschirm aus Sicht desjenigen, der für das Verabreichen der Schmeckproben verantwortlich war. Dieser Versuchsaufbau machte es möglich, die PowerPoint®- Präsentation mit dem Verabreichen der Stimuli zu synchronisieren und den Probanden gleichzeitig mit den ihm bereits aus der

Testsitzung vertrauten Instruktionen zu versorgen. Die Synchronisation der Präsentation mit den Aufnahmen des Scanners wiederum erfolgte mittels eines verbalen Kommandos.

Bevor im nächsten Schritt mit den Aufnahmen begonnen werden konnte, wurde der jeweilige Proband komfortabel auf dem MRT-Schlitten gelagert und sein Kopf mit Hilfe einer Schaumstoffunterlage und einem flexiblen Band fixiert. Danach wurde das Mundstück so positioniert, dass es ohne größere Anstrengungen über die Zeit der Aufnahmen in seiner Position behalten werden konnte und gleichzeitig die Möglichkeit zur verbalen Kommunikation erhalten blieb. In diesem Zustand war alles bereit für die ersten Aufnahmen. Hierbei wurde die Abfolge der Sequenzen und die Konfiguration des Scanners (siehe Kapitel 4.6.2) bei jedem Probanden gleich gewählt, die Reihenfolge der verabreichten Stimuli aber systematisch variiert. Begonnen wurde jeweils mit einer sogenannten Shim- Sequenz, die der Kalibrierung des Scanners diente. Anschließend wurden in zwei Sequenzen die funktionellen Aufnahmen gemacht. Hierbei beinhaltete jeweils eine Sequenz 2 mal 6 Blöcke, wobei für die Stimuli (S), (C) und (M) diese 6 Blöcke als sogenannte "On- Blöcke" und im Fall von (AS) als "Off-Blöcke" gewertet wurden (siehe Kapitel 4.6.3). Nach jeder Sequenz wurden die beiden zuvor verwendeten Stimuli zusätzlich auch verbal, mittels eines psychophysischen Fragebogens (siehe Kapitel 4.6.4) von den Probanden evaluiert. Abschließend wurde noch eine Serie struktureller Aufnahmen gemacht, welche später zur genauen Lokalisation von Gehirnaktivitäten in der Einzelfallanalyse dienen sollten.

4.6.3 PowerPoint® Präsentation und fMRT Paradigma

Um das in Kapitel 4.6.1 bereits erwähnte fMRT- Paradigma genauer zu beschreiben, soll im Folgenden nun der Ablauf der funktionellen Scans anhand eines konkreten Beispiels erläutert werden. Die Reihenfolge der verabreichten Stimuli wurde von Proband zu Proband systematisch variiert und für dieses Beispiel als (S), (C) in der ersten Sequenz und (M), (AS) in der zweiten Sequenz angenommen. Jeder Proband durchlief 2 funktionelle Sequenzen, von denen jede 504 Sekunden (8,4 Minuten) dauerte und 12 dargebotene Stimuli (Blöcke) beinhaltete. So wiederholten sich in der ersten Sequenz dieses Beispiels in den ersten 6 Blöcken jeweils der Stimulus (S) und in den zweiten 6 Blöcken der Stimulus (C). Analog hierzu wurden in der zweiten Sequenz dann die beiden Stimuli (M) und (AS) verwendet. Die Stimuli (S),(C) und (M) wurden als "On- Blöcke" gewertet, die für den neutralen Stimulus (AS) hingegen als "Off-Blöcke" (siehe hierzu auch Abb. 4). Durch dieses Blockdesign wurde eine ausreichend lange Stimulationszeit pro Stimulus sichergestellt und so die Grundlage für die spätere Analyse des BOLD- Kontrastes gelegt.

Um den Probanden eine möglichst genaue Vorstellung vom zeitlichen Ablauf der Geschehnisse während eines Durchgangs zu geben und die Stimuli mit den Aufnahmen des Scanners zu synchronisieren, wurde eine PowerPoint® Präsentation genutzt. Diese war während der Untersuchungen sowohl aus Sicht des Probanden, als auch vom Stimulusgeber verfolgbar und ermöglichte so die exakte zeitliche Koordination von Stimuli, Scans und Probandenmitarbeit. Die Präsentation vermittelte nacheinander im Einzelnen folgende Informationen:

1. *Los!:* wurde zu Beginn eines jeden Blocks für 4 Sekunden angezeigt und kündigte einen Stimulus an.
2. *Grauer Bildschirm:* wurde für 20 Sekunden angezeigt und kennzeichnete die Zeitspanne, für die ein Stimulus im Mund behalten werden sollte.
3. *Schlucken!:* wurde für 4 Sekunden angezeigt und forderte dazu auf, die Schmeckprobe herunterzuschlucken.
4. *Spülen!:* gab dem Probanden 10 Sekunden Zeit, um mit den jetzt verabreichten 2ml Spülflüssigkeit (AS) den Mund von Resten des vorherigen Stimulus zu befreien.
5. *Schlucken!:* stellte noch einmal 4 Sekunden Zeit zur Verfügung, um den Mund in Vorbereitung auf den nächsten Stimulus zu entleeren.

Die fünf zuvor genannten Punkte bildeten die Einheit eines Blocks und dauerten zusammen jeweils 42 Sekunden, was bei 12 Blöcken pro Durchgang zu der Gesamtaufnahmezeit von 504 Sekunden führte. Um dem Stimulusgeber dabei zu helfen, die Reihenfolge der zu verabreichenden Stimuli nicht durcheinanderzubringen, beinhaltete die PowerPoint® Präsentation neben den Anweisungen für die Probanden auch Informationen über den Fortschritt des jeweiligen Durchgangs. So zeigte zum einen der Wechsel der Schriftfarbe nach den ersten 6 Blöcken einen neuen Stimulus an und zum anderen waren die jeweils fünften Folien der Präsentation neben dem Hinweis "*Schlucken!*" zusätzlich mit einer kleinen Indexzahl von 1-12 versehen. Auf diese Weise konnten Fehler beim Verabreichen der Stimuli vermieden werden, ohne dem Probanden Informationen bezüglich der Systematik hinter den Stimuli zu geben.

Zum besseren Verständnis veranschaulicht Abb. 4 noch einmal exemplarisch das Zusammenspiel von PowerPoint® Präsentation, Stimulusgabe und Probandenaktion anhand des ersten Blocks eines Durchlaufs.

Stimulus	(S)																				
Schmecken																					

Zu Beginn der Datenauswertung mussten zunächst die vom MRT produzierten Daten von dem scannereigenen DICOM- Format in das von SPM8 lesbare NIFTI- Format konvertiert werden. Bei diesem Arbeitsschritt wurden die Datensätze gleichzeitig auf Vollständigkeit überprüft und eine für die anschließenden Schritte sinnvolle Ordnerstruktur angelegt. In diesem Zustand waren die Daten nun bereit für die verschiedenen Stufen des sogenannten "Preprocessing" (Vorverarbeitung). Hierunter werden in SPM8 üblicherweise die fünf Arbeitsschritte "Realign" (Neuaustrichtung), "Coregister" (Koregistrierung), "Segment" (Segmentierung), "Normalise" (Normalisierung) und "Smoothing" (Glättung) gezählt, wobei es sich im Einzelnen um folgende Prozesse handelt: Die SPM8 Funktion "Realign" analysiert die einzelnen Schnittbilddaten der Probanden bezüglich des Grades ihrer Ausrichtungsänderung in den drei Achsen x, y, und z. Die Ergebnisse dieser Analyse dienen später in der statistischen Auswertung zur Korrektur von Bewegungsfehlern. In den nächsten beiden Schritten "Segment" und "Coregister" werden zunächst die anatomischen Aufnahmen genutzt, um die weiße von der grauen Hirnsubstanz zu separieren (Segment), und sie anschließend mit den funktionellen Aufnahmen in Deckung zu bringen (Coregister). Diese Vorgehensweise bietet später bei Bedarf die Möglichkeit einer sehr genauen Lokalisierung von Gehirnaktivitäten in der Einzelfallanalyse. Nun wurden mit Hilfe der Funktion "Normalise" die funktionellen Aufnahmen aller Probanden in Deckung mit einer Art "Standardgehirn" gebracht, welches vom Montreal Neurological Institut aus einer Vielzahl von gesunden Probandengehirnen ermittelt wurde. Diese "Normalisierung" dient der besseren Vergleichbarkeit verschiedener Studien untereinander. Der nächste Schritt bestand nun noch aus der Glättung ("Smooth") aller Aufnahmen. Hierbei handelte es sich um den letzten Schritt des "Preprocessing", welcher die Datensätze in den Ausgangszustand für die sich anschließende statistische Auswertung brachte.

4.7.2 Statistische Analyse auf Individual- und Gruppenebene

Die statistische Auswertung der vorverarbeiteten fMRI- Datensätze erfolgte ebenfalls mit Hilfe von SPM8 in zwei Schritten. Zunächst wurden die Daten auf Individualebene, d.h. für jeden Probanden einzeln analysiert, um sie anschließend in der Gruppenanalyse im Hinblick auf spezielle Fragestellungen einer Reihe von statistischen Verfahren zu unterziehen. Bei der Gruppenanalyse machten es verschiedene, sogenannte Masken möglich, sich bezüglich der Gehirnaktivitäten besonders auf die gustatorisch relevanten Hirnareale zu konzentrieren. So wurden vor allem der primäre (Insula/frontales Operculum) und sekundäre (präfrontaler Kortex) gustatorische Kortex sowie der Thalamus genauer betrachtet. Dabei wurde zunächst mittels eines f-Testes untersucht, ob die orale Stimulation generell zu einer messbaren Aktivitätssteigerung in den oben genannten Hirnarealen führt. Anschließend wurden mit Hilfe

verschiedener t-Test- Verfahren sowohl die Auswirkungen der oralen Stimulation für jeden Stimulus einzeln dargestellt, als auch die Effekte, die übrig blieben, wenn man den Einfluss des geschmacksneutralen künstlichen Speichels (AS) abzog (stimulation vs. control bzw. "On" vs. "Off"). Abschließend wurde versucht, mit verschiedenen vergleichenden Verfahren (conjunction analysis) und multifaktoriellen Methoden herauszuarbeiten, ob sich bezüglich des Maßes der Gehirnaktivitätssteigerung eine bestimmte Systematik nachweisen lässt. Die Ergebnisse der Datenanalyse finden sich in Kapitel 5.2.

5 Ergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden sowohl psychophysische Bewertungen der verschiedenen Stimuli erhoben, als auch Informationen zur Gehirnaktivität mittels fMRT gesammelt und ausgewertet. Obwohl der Schwerpunkt auf den Ergebnissen der fMRT Studie liegt, wird im Folgenden zunächst kurz auf die Ergebnisse der psychophysischen Befragungen eingegangen. Im Anschluss werden die Ergebnisse der fMRT- Datenauswertung dargestellt.

5.1 Bewertung der Stimuli bezüglich Salzigkeit, Intensität und Hedonik

Ähnlich zu den im Vorfeld der Studie durchgeführten Schmecktests zur Ermittlung der Stimulikonzentrationen (siehe Kapitel 4.4), wurde auch während der fMRT- Sitzungen von jedem Probanden eine psychophysische Bewertung der Stimuli verlangt. Diese Erhebung diente hauptsächlich dazu, die Mitarbeit der Probanden sicherzustellen und zu überwachen, ließ aber auch einen Vergleich zu den psychophysischen Tests der unabhängigen Stichprobe im Vorfeld der Studie zu.

Der Test zeigte einen signifikanten Effekt bezüglich der Bewertung der Intensität ($F[66, 3]=29.79$; $p<.001$). Im Gegensatz zu den vorangegangenen Tests bewerteten die Probanden hier die reine Salzlösung (S) als signifikant intensiver als die anderen Stimuli ($p<.0005$, paarweiser Vergleich, Bonferoni korrigiert). Die Mischlösung (M) wurde nun von den Probanden als gleichintensiv wahrgenommen, wie die reine Capsaicinlösung (C).

Bezüglich der Salzigkeit ergab sich ein ähnliches Bild, welches ebenfalls signifikante Effekte zeigte ($F[66, 3]=52.31$; $p<.001$). (S) wurde als signifikant salziger wahrgenommen als die anderen Stimuli ($p=.0001$, paarweiser Vergleich, Bonferoni korrigiert). Die Mischlösung wurde als signifikant salziger wahrgenommen als der künstliche Speichel (AS) ($p=.0064$), nicht aber salziger als die Capsaicinlösung (C) ($p=1.000$). Zwischen (M) und (C) ließ sich kein Unterschied bezüglich der Salzigkeit feststellen ($p=.1693$) (siehe Abb. 5).

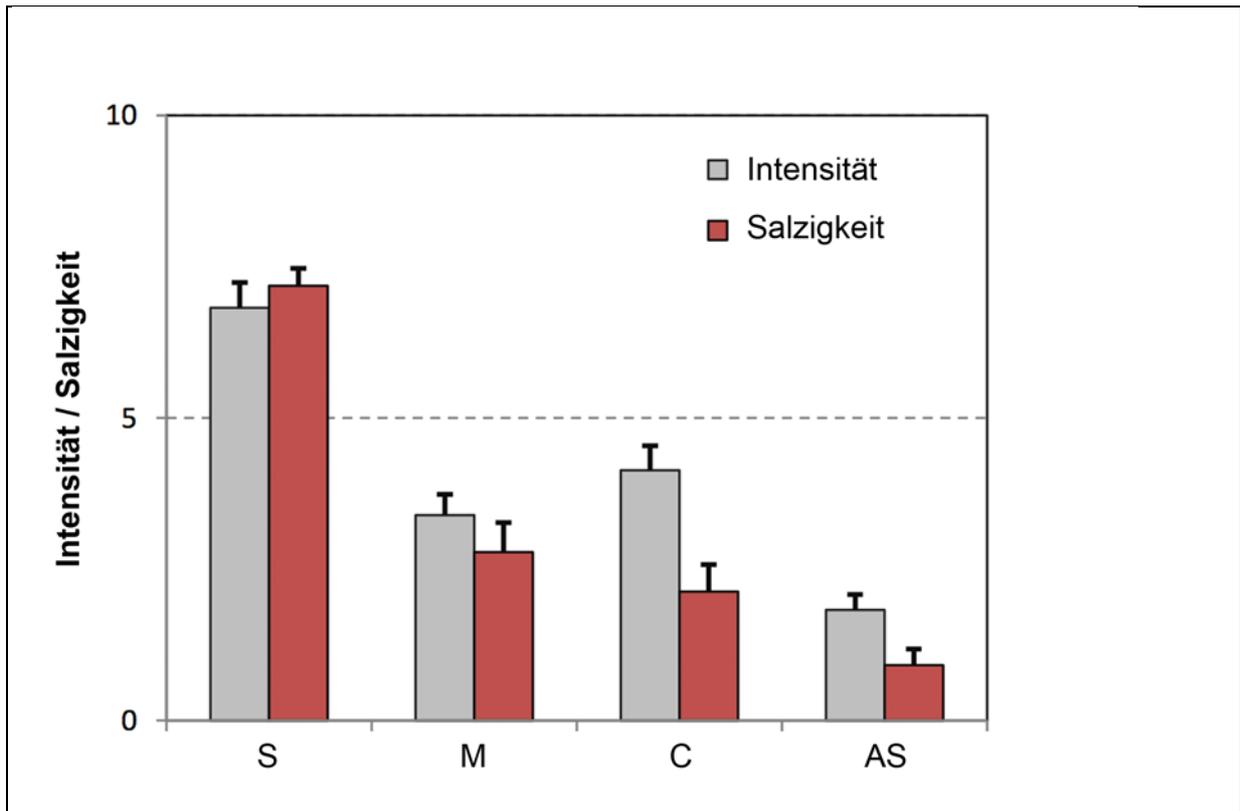


Abb. 5: Schmecktest Intensität und Salzigkeit der Stimuli während des Experiments

Ergebnis des Schmecktestes während der fMRT- Untersuchung. Dargestellt sind die Mittelwerte und Konfidenzintervalle (schwarze Balken) bezüglich der Intensität und Salzigkeit der einzelnen Stimuli (S), (M), (C) und (AS) auf einer Skala von 0 (nicht salzig/intensiv) bis 10 (sehr salzig/intensiv).

Bezüglich des Wohlgeschmacks (Hedonik) der Stimuli ließen sich folgende, ebenfalls signifikante Unterschiede ($F[66, 3]=4.06; p<.01$) zwischen den Stimuli feststellen. Den Geschmack der Salzlösung (S) empfanden die Probanden hier als signifikant weniger angenehm als den der Referenzlösung (AS) ($p=.0267$, paarweiser Vergleich, Bonferoni korrigiert). Zwischen (S), (M) und (C) ließen sich hingegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Wohlgeschmacks feststellen (siehe Abb. 6).

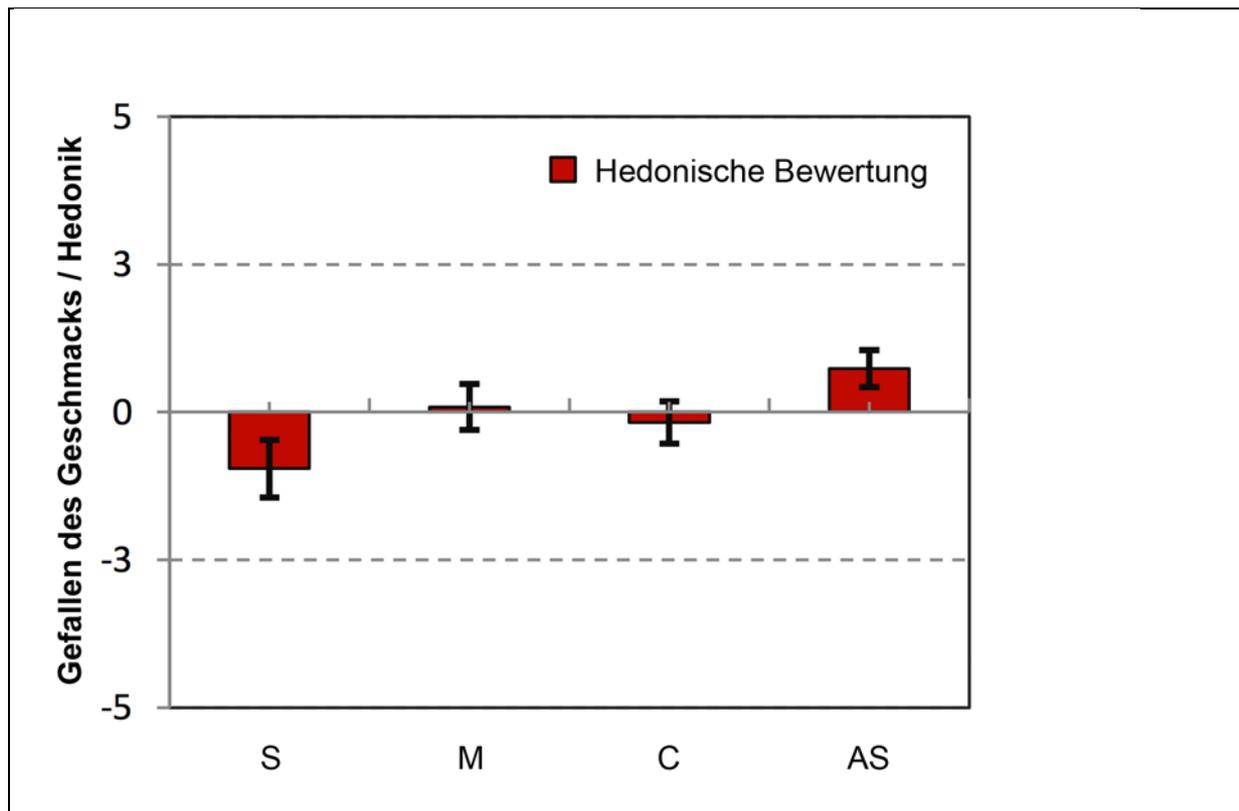


Abb. 6: Ergebnisse der hedonischen Bewertung der Stimuli während des Experiments

Untersuchungsergebnis bezüglich des Wohlgeschmacks der Stimuli. Dargestellt sind die Mittelwerte und Konfidenzintervalle (schwarze Balken) bezüglich der Hedonik auf einer Skala von -5 (sehr unangenehm) bis +5 (sehr wohlschmeckend) der einzelnen Stimuli (S), (M), (C) und (AS).

5.2 Ergebnisse der fMRT- Daten Auswertung

Bei der Analyse der fMRT- Daten lag der Schwerpunkt auf Arealen, welche aufgrund früherer wissenschaftlicher Erkenntnisse bereits als gustatorisch relevant bekannt waren. Hierzu zählen besonders die Inselregion und das frontale Operculum (primärer gustatorischer Kortex) und der präfrontale bzw. orbitofrontale Cortex (sekundärer gustatorischer Cortex) (Kobayakawa et al., 1996). Da bei der Verarbeitung rein gustatorischer Stimuli in Kombination mit der trigeminalen Reizverarbeitung von einem integrativen Reizverarbeitungsprinzip ausgegangen wird, lag der Schwerpunkt dieser Studie auf der Analyse des hierfür als relevant angesehenen Areals der Inselregion (Cerf-Ducastel et al., 2001; Rudenga et al., 2010).

Bei einer ersten Gruppenanalyse der entsprechenden Hirnareale, unabhängig von der Art des Stimulus, ließ sich in allen relevanten Regionen Aktivitäten nachweisen (Abb. 7). So ließen sich zunächst grobe Fehler im Studiendesign ausschließen.

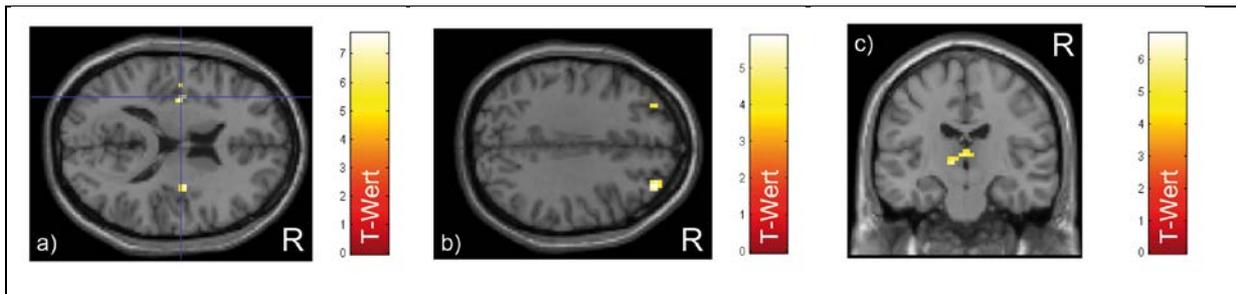


Abb. 7: Gehirnaktivität unabhängig vom Stimulus in "gustatorisch relevanten Arealen"

Dargestellt ist der BOLD- Kontrast in Form von aktiven Voxeln während der oralen Stimulation unabhängig vom Stimulus. Standardisierte Projektion auf Hirnmodell des Montreal Neurological Institutes (MNI). Die Einfärbung der aktivierten Areale entspricht dem T-Wert der rechts abgebildeten Farbskala. Bild a) zeigt Aktivierung in der Inselregion, b) im PFC und c) im Bereich des Thalamus. Das R dient zur Orientierung und markiert die rechte Seite des Untersuchungsobjekts.

In einer weiteren Konjunktionsanalyse auf Gruppenebene lag der Fokus auf den bereits erwähnten und für die integrative Verarbeitung der oralen Stimuli verantwortlich gemachten Arealen der Inselregion. Hier ließ sich Gehirnaktivität mit einer statistischen Schwelle von $p(\text{FEW}) < .05$; # of voxels > 5, SVC= 10mm sph. bezüglich aller Stimuli mit maximaler Ausprägung bei den MNI- Koordinaten links (-33,-10,16) und rechts (39,-4,7) feststellen (siehe Abb. 8 und Tabelle 4). Auf der linken Seite zeigte sich hier ein Aktivierungstrend, bei dem die Aktivierung durch den Stimulus (M) die stärkste Aktivierung hervorrief, gefolgt von (S) und (C). So führte die Aktivierung durch den gemischten Stimulus (M) zu einer Aktivierungsclustergröße von 45 Voxeln, Stimuli (N) und (C) lediglich zu 22 bzw. 19 Voxeln (siehe Abb. 8 und Tab. 4).

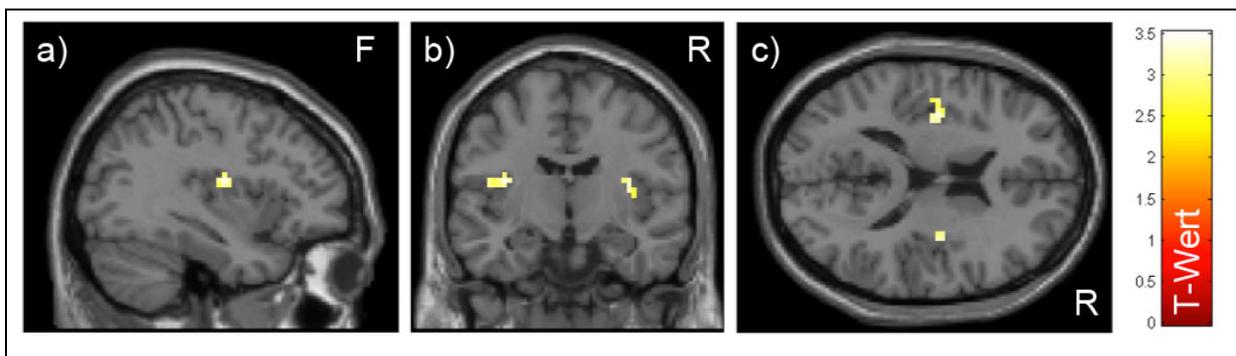


Abb. 8: Ergebnisse der Konjunktionsanalysen von C und S und M gesamt Insula bds.

Dargestellt ist der BOLD- Kontrast in Form von aktiven Voxeln während der oralen Stimulation beispielhaft mit (M) als Stimulus. Standardisierte Projektion auf Hirnmodell des Montreal Neurological Institutes (MNI). Die Einfärbung der aktivierten Areale entspricht dem T-Wert der rechts abgebildeten Farbskala. In allen Abbildungen a), b) und c) ist der BOLD-Kontrast in der linken und rechten Inselregion dargestellt. Das R bzw. F dienen zur Orientierung und markieren die rechte bzw. frontale Seite des Untersuchungsobjekts.

In der rechten Inselregion ließ sich hingegen keine solche Abstufung feststellen, wie der Vergleich der Resultate beider Seiten in Abb. 9 deutlich macht. Hier ließen sich keine signifikanten Kontrastunterschiede zwischen den einzelnen Stimuli feststellen und somit auch kein Trend ausmachen.

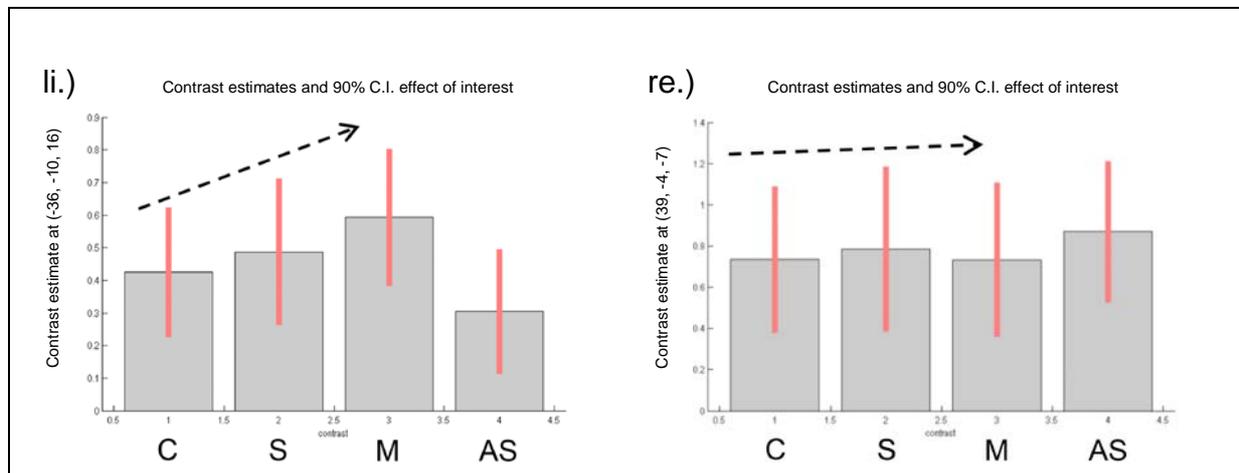


Abb. 9: Ergebnisse der Konjunktionsanalysen von C, S und M für linke/rechte Insula

Aktivierungstrend bezüglich der vier verschiedenen Stimuli in linker (li) und rechter (re) Insula. Dargestellt ist der errechnete Kontrast (grauer Balken) mit Konfidenzintervall (roter Balken) bei den entsprechenden MNI- Koordinaten. Die Abkürzungen C, S, M und AS an der X-Achse bezeichnen die 4 unterschiedlichen Stimuli.

Stimulus	# an Voxeln	P_{FEW}	MNI (x)	MNI (y)	MNI (z)
M	45	0.000	-33	-10	16
S	22	0.010	-36	-10	16
C	19	0.012	-36	-10	16
AS	15	0.007	-36	-10	10

Tab. 4: Resultate der Konjunktionsanalyse auf Gruppenebene für die linke Insula

In der Tabelle enthalten sind die Voxelclustergröße (# an Voxeln), Signifikanzniveau PFEW, MNI Koordinaten (x), (y) und (z) in mm

Bei der Konjunktionsanalyse des f-MRT- Kontrastes im PFC (sekundärer gustatorischer Kortex) ließ sich ebenfalls ein Aktivierungstrend nachweisen. Hier hingegen zeigte sich eine andere Verteilung, mit der stärksten Aktivierung durch den Stimulus (S) und nicht signifikanten Unterschieden zwischen den übrigen Stimuli (siehe Abb. 11).

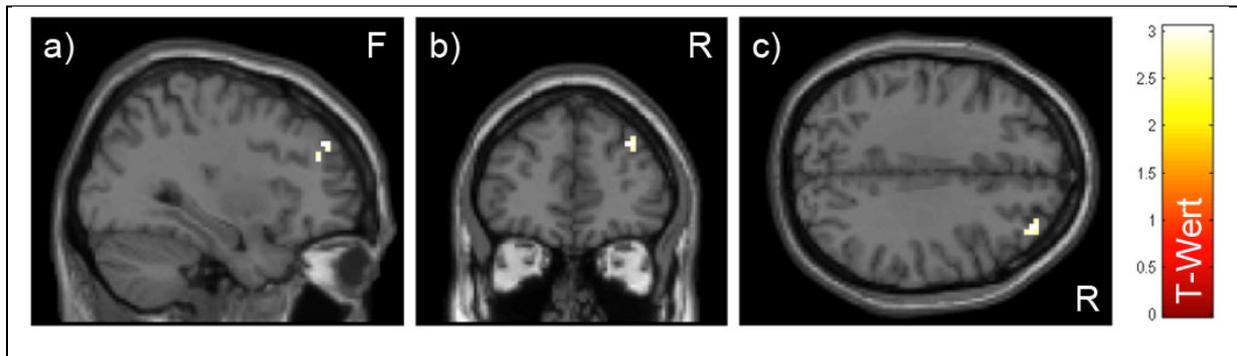


Abb. 10: Ergebnisse der Konjunktionsanalysen von C und S und M für rechten PFC

Dargestellt ist der BOLD- Kontrast in Form von aktiven Voxeln während der oralen Stimulation beispielhaft mit (M) als Stimulus. Standardisierte Projektion auf Hirnmodell des Montreal Neurological Institutes (MNI). Die Einfärbung der aktivierten Areale entspricht dem T-Wert der rechts abgebildeten Farbskala. In allen Abbildungen a), b) und c) ist der BOLD-Kontrast in der rechten Region des PFC dargestellt. Das R bzw. F dienen zur Orientierung und markieren die rechte bzw. frontale Seite des Untersuchungsobjekts.

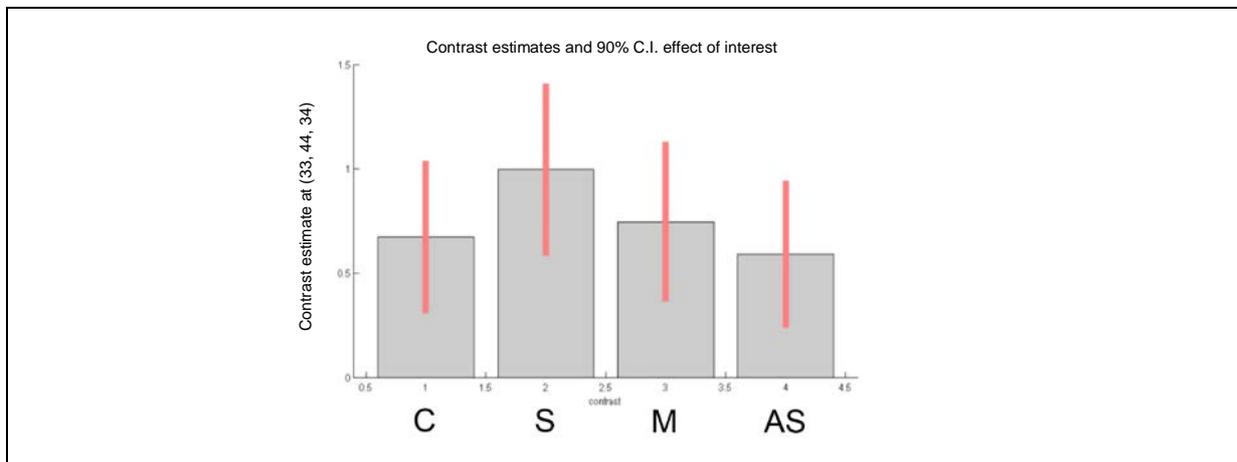


Abb. 11: Ergebnisse der Konjunktionsanalysen von C und S und M für rechten PFC

Aktivierungstrend bezüglich der vier verschiedenen Stimuli im rechten präfrontalen Kortex. Dargestellt ist der errechnete Kontrast (grauer Balken) mit Konfidenzintervall (roter Balken) bei den entsprechenden MNI- Koordinaten. Die Abkürzungen C, S, M und AS an der X- Achse bezeichnen die 4 unterschiedlichen Stimuli.

6 Diskussion

In der Analyse der fMRT- Daten zeigte sich, dass die in dieser Studie verwendeten Stimuli zu signifikanten Aktivitätssteigerungen in den gustatorisch relevanten Hirnarealen (primärer und sekundärer gustatorischer Cortex) führten. Damit ließen sich zunächst die Ergebnisse früherer Studien zur zerebralen Verarbeitung oraler Reize reproduzieren. In diesen führten ähnliche Stimuli mit NaCl und weiteren Substanzen zu einer Aktivierung in den gleichen oder nahegelegenen Hirnregionen. So zeigten sich z.B. bereits in einer Studie von Iannilli et al. konzentrationsabhängige Gehirnaktivitätssteigerungen bei ähnlichen Koordinaten (MNI= -39, -12, 15) wie den in dieser Studie beschriebenen MNI= -33, -10, 16 (Iannilli et al., 2012). Ebenfalls ähnliche Ergebnisse fanden auch Spetter et al. bei durch NaCl hervorgerufenen

Schmeckreizen (MNI= -40, 12, 16) (Spetter et al., 2010). Zudem gelang es Kobayakawa et al. mit einer weiteren Untersuchungstechnik, der Magnetoenzephalographie, eine konzentrationsabhängige Aktivitätssteigerung in der Region des primären gustatorischen Cortex durch verschiedene NaCl Stimuli experimentell nachzuweisen (Kobayakawa et al., 2008).

In der Analyse der in dieser Studie erhobenen Daten, zeigte sich teilweise ebenfalls eine stimulusabhängige Variabilität der Gehirnaktivität. Die Ergebnisse der Aktivierungszustände in der linken Inselregion, welche für die integrative Verarbeitung oraler Reize verantwortlich gemacht wird (Cerf-Ducastel et al., 2001; Rudenga et al., 2010), zeigten einen schwachen Trend im Sinne der Hypothese dieser Studie. So führte hier die gleichzeitige Gabe von Capsaicin und NaCl (M) zu einer stärkeren Aktivitätssteigerung, als jeder der Stimuli für sich allein genommen (vgl. Kapitel 5.2 Abb. 9). Hier kann also eine supraadditive Komponente in der integrativen Verarbeitung von Schmeck- und Trigeminalreizen vermutet werden. In der rechten Inselregion ließ sich ein solcher Trend hingegen nicht nachweisen. Hier riefen die verschiedenen Stimuli keine signifikanten Kontrastunterschiede im Sinne der Hypothese hervor, sondern zeigten ein nahezu einheitliches Erregungsmuster (vgl. Kapitel 5.2 Abb. 9). In einer weiteren, für die integrative Verarbeitung von Schmeckreizen verantwortlich gemachten Hirnregion, dem PFC, (Kadohisa et al., 2004), ließ sich ebenfalls ein Aktivierungstrend feststellen. Hier zeigte sich im rechten PFC die stärkste Aktivierung während der Stimulation mit reinem NaCl (S). Zwischen den anderen Stimuli ließen sich keine signifikanten Unterschiede darstellen (vgl. Kapitel 5.2 und Abb. 11).

Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu den Ergebnissen bezüglich der linken Inselregion und passt von der Tendenz eher zu den Resultaten der psychophysischen Befragung während der fMRT- Sitzungen (vgl. Kapitel 5.1 Abb. 5). In dieser empfanden die Probanden den salzigen Stimulus (S) subjektiv ebenfalls als signifikant salziger und intensiver als die anderen Stimuli, wohingegen die Unterschiede zwischen den übrigen Stimuli nicht so deutlich ausgeprägt waren (vgl. Kapitel 5.1 Abb. 5).

Die Ergebnisse des im Vorfeld dieser Studie durchgeführten psychophysischen Schmecktests stellten sich ebenfalls als nicht reproduzierbar dar (vgl. Abb. 3 und Abb. 5). Die Lösungen (S) und (M) wurden nur im Vortest als gleich intensiv und annähernd gleich salzig wahrgenommen, beim Wiederholen des Testes während der MRT-Sitzungen wurde jedoch die Salzlösung eindeutig als salziger und intensiver wahrgenommen. Hierfür kommen wahrscheinlich mehrere Gründe in Frage:

- 1) Vermutlich hätten die psychophysischen Tests zu kongruenteren Ergebnissen geführt, hätte man für die Evaluation der Stimuluskonzentrationen im Vorfeld des Experiments (vgl. Kapitel 4.4) dieselbe Population befragt, wie im Experiment selbst.

So wären die Probanden bereits mit dem Testverfahren und die Art der Stimuli vertraut gewesen.

- 2) Zusätzlich erfolgte die zweite Befragung, während des Experiments, in einer ungewohnten, unbequemen und beklemmenden Position und Umgebung innerhalb des MRT-Scanners, was sich auf die Bewertung durch die Probanden ausgewirkt haben dürfte.
- 3) Hinzu kommt, dass die Probanden wahrscheinlich weniger an den Konsum von salzigen Flüssigkeiten gewohnt sind, als z.B. an den süßer Getränke. Dementsprechend schwer dürfte es gefallen sein, eine valide Einschätzung bezüglich des Wohlgeschmacks der unterschiedlichen Lösungen zu geben.

In Anbetracht dieser Überlegungen eignen sich die Ergebnisse unserer psychophysischen Testreihe, gerade auch im Hinblick auf die Hedonik, nur bedingt zur Interpretation. Hier wäre ein alternativer Versuchsaufbau mit gewohnten Lebensmitteln mit unterschiedlich hohen Salz- und Capsaicinanteilen in neutraler Umgebung wahrscheinlich zielführender.

Im Hinblick auf den medizinischen Hintergrund der Studie lohnt es sich außerdem, den Blick neben Capsaicin auch auf weitere Möglichkeiten zur Kochsalzreduktion bei der Nahrungsaufnahme zu lenken. So wurden in Studien diesbezüglich verschiedene weitere interessante Methoden diskutiert und erforscht, unter anderem etwa:

- 1) Ein vlt. naheliegender Ansatzpunkt, nämlich die Kombination des Salzstimulus mit einem synergistischen Duft bzw. Aromastoff. Durch Versuche ließen sich hier verstärkende Effekte, gerade auch bei nur schwach salzigen Stimuli, sowohl subjektiv bzw. psychophysisch, als auch auf neuroanatomischer Ebene durch fMRT Untersuchungen finden (Nasri et al., 2011; Seo et al., 2013).
- 2) Eine weitere Methode, die industriell bereits vereinzelt Anwendung gefunden hat ([Referenz?](#)), ist der teilweise Ersatz von NaCl durch Kaliumchlorid (KCl). Dieser, auf den ersten Blick vielversprechende Ansatz, stößt bei näherem Betrachten jedoch ebenfalls an Grenzen, da KCl von vielen Personen neben salzig auch als unangenehm bitter, künstlich und metallisch wahrgenommen wird (Sinopoli und Lawless, 2012).
- 3) In Lebensmitteln mit bestimmten Konsistenzeigenschaften ließ sich experimentell auch über Kontrasteffekte eine subjektiv wahrnehmbare Intensivierung der Salzigkeit erzeugen. So gelang es Noort et al. mit einer ungleichmäßigen Verteilung von NaCl in Teigwaren, die wahrgenommene Salzitensität bei insgesamt reduzierter

Salzmenge zu erhöhen (Noort et al., 2010). Ähnliches gelang bereits auch bei Verwendung von Lebensmitteln anderer Konsistenzen (Emorine et al., 2013).

Zudem scheint aber auch eine einfache, schrittweise Reduktion der Salzmenge über einen längeren Zeitraum von den Konsumenten in bestimmtem Ausmaß unbemerkt zu bleiben, bzw. akzeptiert zu werden. Der genaue Mechanismus hinter diesem Phänomen, sowie auch mögliche Präferenzbildung für hohe Salzgehalte schon im Kleinkindalter und während der Erziehung können heute zwar bereits vermutet werden, bedürfen aber weiterer wissenschaftlicher Erkundung (Henney et al., 2010; DeSimone et al., 2013).

Bei all diesen Überlegungen, sowie auch dem in dieser Studie vorgestellten Vorschlag zur Salzreduktion, bleiben jedoch weitere grundlegende Probleme unberücksichtigt. So erfüllt NaCl in Lebensmitteln neben seiner Rolle als Gewürz zahlreiche weitere Aufgaben, welche durch eine Reduktion ebenfalls abgeschwächt würden und wiederum durch Alternativen ausgeglichen werden müssten. Allen voran ist hier der konservierende Effekt von NaCl in vielen Lebensmitteln anzuführen (Pearson und Wolzak, 1982). Generell besteht heute zwar ein weitaus geringerer Bedarf von Salz als Konservierungsmittel aufgrund neuerer Herstellungsmethoden, einer zuverlässigeren und lückenloseren Kühlkette, sowie alternativen Substanzen. Bei bestimmten Produkten und Keimspektren leistet NaCl aber weiterhin einen essenziellen antimikrobiellen Beitrag (Barbut et al., 1986; Henney et al., 2010) und lässt sich dementsprechend nur bedingt reduzieren. Neben diesem Beitrag zur Lebensmittelhygiene, gingen aber bei einer Reduktion an NaCl bei vielen Produkten auch wichtige geschmackliche Eigenschaften verloren. So wird NaCl bspw. auch wegen seiner Fähigkeiten geschätzt, unerwünschte, etwa bittere Geschmacksnoten zu kaschieren und erwünschte wie z.B. süße zu verstärken. (Breslin und Beauchamp, 1997; Hutton, 2002; Liem et al., 2011).

All diese hier vorgestellten, eher technischen Methoden zur Salzreduktion bedürfen zudem letztendlich immer der Einbettung in gesamtgesellschaftliche Gesundheitsprogramme, zusammen mit weiteren Maßnahmen, die in der Bevölkerung ein Problembewusstsein schaffen und zusammen insgesamt zu einer Reduktion der durchschnittlich aufgenommenen Salzmenge führen können. Einige Staaten, wie Großbritannien, gehen hier mit gutem Beispiel voran und haben bereits gute Resultate erzielen können (He et al., 2014). Insgesamt ist auf diesem Gebiet aber noch eine Menge Forschungsarbeit zu leisten, um weitere hilfreiche Mechanismen aufdecken- und implementieren zu können.

7 Zusammenfassung / Summary

7.1 Zusammenfassung

Arterielle Hypertonie, ein wichtiger Risikofaktor für Erkrankungen aus dem kardiovaskulären Formenkreis, scheint mit einer hohen Menge an täglich aufgenommenem Kochsalz assoziiert zu sein. Aus diesem Grund ist in der Vergangenheit das Interesse an geschmacksverstärkenden Substanzen gewachsen, welche es schaffen, die Schmeckintensität zu steigern und gleichzeitig den Salzanteil gering zu halten. Eine aktuelle Studie von Masataka Narukawa et al. hat zu diesen Zwecken den Wirkstoff der scharfen Chilischote, Capsaicin, näher untersucht und gezeigt, dass die simultane Gabe von Capsaicin und Kochsalz zu einer gesteigerten Salzwahrnehmung führen kann. Motiviert durch diese Studienergebnisse, war das Ziel dieser Studie, die relevanten Geschmack, und Schärfe verarbeitenden Gehirnareale mittels eines fMRT- Experimentes genauer zu untersuchen. Nach einem Screening der Probanden in einer ersten Sitzung wurden insgesamt 24 gesunde, junge und freiwillige Teilnehmer (mittleres Alter \pm s.d. =26 \pm 3 Jahre, 11 weiblich) in das tatsächliche fMRT Experiment eingeschlossen. Vier Stimuli auf Wasserbasis wurden über ein Schlauchsystem unabhängig voneinander präsentiert: Capsaicin (C; 0.9 μ M); Salz (S; 237.7 mM); eine gleichteilige Mischung von S and C (M; 64,3 mM + 0,9 μ M) und künstlicher Speichel bzw. artificial saliva (AS) als geschmacksneutraler Stimulus. Die Konzentrationen der Stimuli wurden im Vorfeld der Studie von einer unabhängigen Probandengruppe in einem psychophysischen Schmecktest ermittelt. Das fMRT- Paradigma beinhaltete 2 funktionelle Sequenzen je Proband, in denen die 4 Schmeckproben in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert wurden. Jeder Stimulus wurde 6 mal wiederholt dargeboten in einem sog. "Block Design". Die fMRT- Daten wurden mit Hilfe von SPM8 und Matlab 8.1 R2013a zunächst mit einer Einzelfallanalyse (spatial preprocessing and GLM modeling) und anschließend mit einer Gruppenanalyse (random-effects, one-way ANOVA, oral condition as factor) analysiert.

Als Region von Interesse (englisch "region of interest" oder ROI) galten bei der Gruppenanalyse die gustatorisch relevante Areale des Cortex. Hierzu zählte insbesondere der primäre (Insula und frontales Operculum) und sekundäre (präfrontaler Cortex (PFC)) gustatorische Cortex sowie der Thalamus. Die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse wiesen alle eine statistische Schwelle von $p(\text{FEW}) < .05$; # of voxels > 5, SVC = 10mm sph. auf. Ein Maximum an Gehirnaktivität ließ sich in der rechten und linken Inselregion nachweisen, genauer bei den MNI-Coordinaten von links: (-33, -10, 16) und rechts: (39, -4, 7).

Interessanterweise zeigte sich in der linken Insula ein Aktivierungstrend, welcher die These dieser Studie zu stützen scheint. Durch die Verabreichung des kombinierten Stimulus (M) ließ sich hier die stärkste Aktivierung auslösen, gefolgt von (N) und (C) (M>N>C oder in

aktivierten Voxeln: $45 > 22 > 19$). Auf der rechten Seite ließ sich ein solcher Trend jedoch nicht ausmachen. Außerdem zeigten die Konjunktionsanalysen auch eine Aktivierung in der Region des rechten präfrontalen Kortex, wie sie bei gustatorischer Reizung auch schon in anderen Studien gefunden werden konnte. Das Maximum lag hier bei den MNI-Koordinaten (33, 44, 34). Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen somit auch die These, dass insbesondere die Inselregion eine wichtige Rolle bei der integrativen Verarbeitung oraler, chemosensorischer Reize spielt. Darüber hinaus könnte der auf der linken Seite gefundene Aktivierungstrend einen Hinweis darauf geben, dass die simultane Salz- und Capsaicinstimulation zu einer supraadditiven Reizverstärkung führt und es daher interessant sein könnte, das Potential von Capsaicin als Geschmacksverstärker weiter zu erforschen. Ob ein Mehr an Gehirnaktivität allerdings letztlich für eine subjektiv intensiver wahrgenommene Salzwahrnehmung steht und ob diese vom Konsumenten auch als wohlschmeckend wahrgenommen wird, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

7.2 Summary

High arterial blood pressure seems to be associated with high sodium intake. For this reason interest in alternative possibilities to intensify the perception of savory food while keeping the sodium content low, has risen. A recent research by Masataka Narukawa et al. suggests that adding capsaicin to salty food could be a promising approach in this direction. Therefore our aim was to set up an experiment to investigate the brain networks associated with the integration of taste-pungency sensation. After a selective screening, 24 healthy young participants (mean age \pm s.d.=26 \pm 3 y, 11 female) were included in this fMRI experiment. Four liquid conditions were presented independently: capsaicin (C - 0.9 μ M); salt (S - 237.7 mM); iso-volume mix of S and C (M - 64,3 mM + 0,9 μ M); and artificial saliva (AS). The concentrations of the stimuli were based on a psychophysical pilot test prior to the experiment. The fMRI paradigm included 2 runs providing a pseudo-randomized presentation of the 4 conditions with 6 repetitions per condition in a block design. fMRI data were analyzed by means of SPM8 and Matlab 8.1 R2013a first on single subjects (spatial preprocessing and GLM modeling) followed by group analysis (random-effects, one-way ANOVA, oral condition as factor). Group analysis results were assessed with ROI specified in the primary and secondary gustatory cortex (insula/frontal operculum and prefrontal cortex (PFC)) as well as the thalamus. All the reported activity had statistic threshold of: $p(\text{FEW}) < .05$; # of voxels > 5 , SVC = 10mm sph.. We observed brain activity in both sides of the insula with a max. in the following MNI coordinates left: (-33,-10,16) right: (39,-4,7) (Fig. 3; Tab.1). Interestingly the results for the left side showed that the BOLD activity was higher when stimulated by the mixture compared to salt and capsaicin alone with the following

ranking: M>N>C (# of voxels, 45>22>19). On the right side however the trend was not detectable. Conjunction analysis also showed common BOLD activity in the right PFC with a max. in the MNI coordinates (33, 44, 34). All oral stimuli activated the same region of the insula confirming results of previous studies on the specification of the insular cortex as a site for the integration of chemosensory stimuli. Moreover the observation that the mixed stimulus tended to increase brain activity in the left insula compared to stimuli of salt or capsaicin alone suggests a supra-additive response which could be interesting for further research on capsaicin as a taste enhancer. Whether the gain of activity is accompanied by a gain of palatability needs to be investigated further.

8 Literaturangaben

- Alderman MH, Cohen HW. 2012. Dietary Sodium Intake and Cardiovascular Mortality: Controversy Resolved? *Am J Hypertens* 25:727–734.
- Barbut S, Tanaka N, Maurer AJ. 1986. Effects of Varying Levels of Chloride Salts on Clostridium Botulinum Toxin Production in Turkey Frankfurters. *J Food Sci* 51:1129–1131.
- Boucher Y, Simons CT, Faurion A, Azérad J, Carstens E. 2003. Trigeminal modulation of gustatory neurons in the nucleus of the solitary tract. *Brain Res* 973:265–274.
- Breslin PAS, Beauchamp GK. 1997. Salt enhances flavour by suppressing bitterness. *Nature* 387:563–563.
- Breslin PAS, Huang L. 2006. Human taste: peripheral anatomy, taste transduction, and coding. *Adv Otorhinolaryngol* 63:152–190.
- Breslin PAS, Tharp CD. 2001. Reduction of Saltiness and Bitterness After a Chlorhexidine Rinse. *Chem Senses* 26:105–116.
- Buxton RB. 2009. Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques. Cambridge University Press, San Diego. 470 S.
- Buxton RB, Uludağ K, Dubowitz DJ, Liu TT. 2004. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage* 23, Supplement 1:S220–S233.
- Campbell NRC, Lackland DT, Niebylski ML. 2015. 2014 Dietary Salt Fact Sheet of the World Hypertension League, International Society of Hypertension, Pan American Health Organization Technical Advisory Group on Cardiovascular Disease Prevention Through Dietary Salt Reduction, the World Health Organization Collaborating Centre on Population Salt Reduction, and World Action on Salt & Health. *J Clin Hypertens* 17:7–9.
- Cerf-Ducastel B, Moortele P-FV de, MacLeod P, Bihan DL, Faurion A. 2001. Interaction of Gustatory and Lingual Somatosensory Perceptions at the Cortical Level in the Human: a Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Chem Senses* 26:371–383.
- Cowart BJ. 1998. The addition of CO₂ to traditional taste solutions alters taste quality. *Chem Senses* 23:397–402.
- Delay RJ, Taylor R, Roper SD. 1993. Merkel-like basal cells in Necturus taste buds contain serotonin. *J Comp Neurol* 335:606–613.
- DeSimone JA, Beauchamp GK, Drewnowski A, Johnson GH. 2013. Sodium in the food supply: challenges and opportunities. *Nutr Rev* 71:52–59.
- DeSimone JA, Lyall V, Heck GL, Phan T-HT, Alam RI, Feldman GM, Buch RM. 2001. A Novel Pharmacological Probe Links the Amiloride-Insensitive NaCl, KCl, and NH₄Cl Chorda Tympani Taste Responses. *J Neurophysiol* 86:2638–2641.
- Draguhn A. 2014. Geschmack und Geruch. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Gay R, Rothenburger A, Herausgeber. *Physiologie*, 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, S. 805–817.

- Emorine M, Septier C, Thomas-Danguin T, Salles C. 2013. Heterogeneous salt distribution in hot snacks enhances saltiness without loss of acceptability. *Food Res Int* 51:641–647.
- Farquhar WB, Edwards DG, Jurkowitz CT, Weintraub WS. 2015. Dietary Sodium and Health: More Than Just Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol* 65:1042–1050.
- Gilbertson TA, Baquero AF, Spray-Watson KJ. 2006. Water taste: the importance of osmotic sensing in the oral cavity. *J Water Health* 4:35.
- Govindarajan VS, Sathyanarayana MN. 1991. Capsicum — production, technology, chemistry, and quality. Part V. Impact on physiology, pharmacology, nutrition, and metabolism; structure, pungency, pain, and desensitization sequences. *Crit Rev Food Sci Nutr* 29:435–474.
- Graudal N, Jürgens G, Baslund B, Alderman MH. 2014. Compared With Usual Sodium Intake, Low- and Excessive-Sodium Diets Are Associated With Increased Mortality: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 27:1129–1137.
- Grodd W. 1998. Introduction to Magnetic Resonance Imaging and spectrography in medicine and zoology. *Zoology* 101:174–199.
- Hatt H. 2010. Geschmack und Geruch. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, Herausgeber. *Physiologie des Menschen*, 31., überarb. und aktualisierte Aufle. Heidelberg: Springer Medizin-Verl, S. 386–398.
- He FJ, Brinsden HC, MacGregor GA. 2014. Salt reduction in the United Kingdom: a successful experiment in public health. *J Hum Hypertens* 28:345–352.
- Heck GL, Mierson S, DeSimone JA. 1984. Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. *Science* 223:403–405.
- Henney JE, Taylor CL, Boon CS. 2010. Evolution of salt taste perception and preference. In: Henney JE, Taylor CL, Boon CS, Herausgeber. *Strategies to Reduce Sodium Intake in the United States*, National Academies Press, Washington, D.C., S. 76–78.
- Hensel H. 1966. Physiologie des Geschmackssinnes A. Die Erlebnismannigfaltigkeit des Geschmacks. In: Trendelenburg W, Schütz E, Herausgeber. *Allgemeine Sinnesphysiologie Hautsinne, Geschmack, Geruch*, Springer, Berlin, S. 30–31.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:237–243.
- Hutton T. 2002. Sodium Technological functions of salt in the manufacturing of food and drink products. *Br Food J* 104:126–152.
- Iannilli E, Singh PB, Schuster B, Gerber J, Hummel T. 2012. Taste laterality studied by means of umami and salt stimuli: An fMRI study. *NeuroImage* 60:426–435.
- Kadohisa M, Rolls ET, Verhagen JV. 2004. Orbitofrontal cortex: neuronal representation of oral temperature and capsaicin in addition to taste and texture. *Neuroscience* 127:207–221.
- Kashou N. 2014. A Practical Guide to an fMRI Experiment. *Adv Brain Neuroimaging Top Health Dis - Methods Appl* 3–28.

- Khan NA, Besnard P. 2009. Oro-sensory perception of dietary lipids: New insights into the fat taste transduction. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids* 1791:149–155.
- Kobayakawa T, Endo H, Ayabe-Kanamura S, Kumagai T, Yamaguchi Y, Kikuchi Y, Takeda T, Saito S, Ogawa H. 1996. The primary gustatory area in human cerebral cortex studied by magnetoencephalography. *Neurosci Lett* 212:155–158.
- Kobayakawa T, Saito S, Gotow N, Ogawa H. 2008. Representation of Salty Taste Stimulus Concentrations in the Primary Gustatory Area in Humans. *Chemosens Percept* 1:227–234.
- Kornak J, Hall D, Haggard M. 2011. Spatially extended fMRI signal response to stimulus in non-functionally relevant regions of the human brain: preliminary results. National Library of Medicine (US), Bethesda (MD) [Aufruf am: 04.05.2017] URL: https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC3109590_TONIJ-5-24_F1&req=4
- Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A, Bende M, Mueller CA, Nordin S, Hummel T. 2009. “Taste Strips” – A rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol* 256:242–248.
- Lawless H, Stevens DA. 1984. Effects of oral chemical irritation on taste. *Physiol Behav* 32:995–998.
- Liem DG, Miremadi F, Keast R. 2011. Reducing Sodium in Foods: The Effect on Flavor. *Nutrients* 3:694–711.
- Lyall V, Heck GL, Vinnikova AK, Ghosh S, Phan T-HT, Alam RI, Russell OF, Malik SA, Bigbee JW, DeSimone JA. 2004. The mammalian amiloride-insensitive non-specific salt taste receptor is a vanilloid receptor-1 variant. *J Physiol* 558:147–159.
- MacMahon S, Alderman MH, Lindholm LH, Liu L, Sanchez RA, Seedat YK. 2008. Blood-pressure-related disease is a global health priority. *The Lancet* 371:1480–1482.
- Marshall J, Martin T, Downie J, Malisza K. 2007. A comprehensive analysis of MRI research risks: in support of full disclosure. *Can J Neurol Sci* 34:11–17.
- Mathers CD, Boerma T, Fat DM. 2009. Global and regional causes of death. *Br Med Bull* 7–32.
- Mathiak PDDK, Weiskopf D-PN. 2007. Echtzeit-fMRT. In: Schneider U-PD med D rer soc F, Fink U-PD med GR, Herausgeber. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie, Springer, Berlin, S. 91–102.
- Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, Delafontaine P, Keane MG, Mohler E, Ojo A, Rahman M, Ricardo AC, et al. 2016. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA* 315:2200.
- Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel A, Hummel T, Kobal G. 2003. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated „taste strips“. *Rhinology* 41:2–6.
- Murray RG, Murray A. 1967. Fine structure of taste buds of rabbit foliate papillae. *J Ultrastruct Res* 19:327–353.
- Narukawa M, Sasaki S, Watanabe T. 2011. Effect of Capsaicin on Salt Taste Sensitivity in Humans. *Food Sci Technol Res* 17:167–170.

Nasri N, Beno N, Septier C, Salles C, Thomas-Danguin T. 2011. Cross-modal interactions between taste and smell: Odour-induced saltiness enhancement depends on salt level. *Food Qual Prefer* 22:678–682.

Noort MWJ, Bult JHF, Stieger M, Hamer RJ. 2010. Saltiness enhancement in bread by inhomogeneous spatial distribution of sodium chloride. *J Cereal Sci* 52:378–386.

Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K. 1993. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 64:803–812.

Ossebaard CA, Smith DV. 1995. Effect of Amiloride on the Taste of NaCl, Na-gluconate and KCl in Humans: Implications for Na⁺ Receptor Mechanisms. *Chem Senses* 20:37–46.

Pearson AM, Wolzak AM. 1982. Salt-its use in animal products- a human health dilemma. *J Anim Sci* 54:1263–1278.

Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, Engell RE, Lim SS, Danaei G, Mozaffarian D, (NutriCoDE) on behalf of the GB of DN and CDEG, Mozaffarian D, et al. 2013. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open* 3:e003733.

Rudenga K, Green B, Nachtigal D, Small DM. 2010. Evidence for an Integrated Oral Sensory Module in the Human Anterior Ventral Insula. *Chem Senses* 35:693–703.

Schuster B, Iannilli E, Gudziol V, Landis B. 2008. Gustatory testing for clinicians. *B-ENT* 5 Suppl 13:109–113.

Semmler W, Brix G, Kolem H, Nitz WR, Hauert F, Fischer H, Niendorf HP, Balzer T. 1997. Grundlagen der MRT und MRS. In: Reiser PD med M, Semmler P-DD med D rer nat Dipl-Phys Wolfhard, Herausgeber. *Magnetresonanztomographie*, Springer, Berlin, S. 3–113.

Seo H-S, Iannilli E, Hummel C, Okazaki Y, Buschhüter D, Gerber J, Krammer GE, Lengerich B van, Hummel T. 2013. A salty-congruent odor enhances saltiness: Functional magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp* 34:62–76.

Simon SA, Araujo IE de, Stapleton JR, Nicolelis M a. L. 2008. Multisensory Processing of Gustatory Stimuli. *Chemosens Percept* 1:95–102.

Sinopoli DA, Lawless HT. 2012. Taste properties of potassium chloride alone and in mixtures with sodium chloride using a check-all-that-apply method. *J Food Sci* 77:S319-322.

Small DM. 2006. Central gustatory processing in humans. *Adv Otorhinolaryngol* 63:191–220.

Spetter MS, Smeets P a. M, Graaf C de, Viergever MA. 2010. Representation of Sweet and Salty Taste Intensity in the Brain. *Chem Senses* 35:831–840.

Stöcker DT, Shah PDNJ. 2007. Grundlagen der MR-Bildgebung. In: Schneider U-PD med D rer soc F, Fink U-PD med GR, Herausgeber. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer, Berlin, S. 61–78.

Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. 2009. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer, Heidelberg. 172 S.

World Health Organization. 2013. Objective 3, To reduce modifiable risk factors for noncommunicable diseases and underlying social determinants through creation of health-

promoting environments. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases: 2013-2020., WHO Press, Genf, S. 29–37.

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zeitlicher Verlauf des BOLD- Signals	12
Abb. 2: Versuchsaufbau MRT- Übungssitzung	15
Abb. 3: Schmecktest zur Ermittlung der Stimulikonzentrationen im Vorfeld zur Studie	17
Abb. 4: Exemplarisch erster Block des fMRT Paradigmas	21
Abb. 5: Schmecktest Intensität und Salzigkeit der Stimuli während des Experiments	24
Abb. 6: Ergebnisse der hedonischen Bewertung der Stimuli während des Experiments	25
Abb. 7: Gehirnaktivität unabhängig vom Stimulus in "gustatorisch relevanten Arealen"	26
Abb. 8: Ergebnisse der Konjunktionsanalysen von C und S und M gesamt Insula bds.	26
Abb. 9: Ergebnisse der Konjunktionsanalysen von C, S und M für linke/rechte Insula	27
Abb. 10: Ergebnisse der Konjunktionsanalysen von C und S und M für rechten PFC	28
Abb. 11: Ergebnisse der Konjunktionsanalysen von C und S und M für rechten PFC	28

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Auswirkung von Repetitions- und Echozeit auf den entstehenden Bildkontrast	10
Tab. 2: Unterschiede der Wichtungen T1 und T2 exemplarisch	11
Tab. 3: Konzentrationen und Zusammensetzungen der verwendeten Stimuli (ohne (AS))	16
Tab. 4: Resultate der Konjunktionsanalyse auf Gruppenebene für die linke Insula	27