

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

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

Charakterisierung und topographische Verarbeitung von ereigniskorrelierten Potenzialen verschiedener sensorischer Stimuli auf der Zunge

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Anna-Luisa Bartmuß

aus Magdeburg

Dresden 2018

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez: _____

Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	v	1
Einleitung	1	2
Fragestellung	3	3
Grundlagen	4	
3.1 Geschmack.....		4
3.1.1 Periphere Verarbeitung.....		4
3.1.2 Zentrale Verarbeitung.....		8
3.1.3 Einflussfaktoren.....		10
3.2 Thermorezeption.....		11
3.2.1 Periphere Verarbeitung.....		11
3.2.2 Zentrale Verarbeitung.....		13
3.2.3 Einflussfaktoren.....		15
3.3 Taktile Wahrnehmung		16
3.3.1 Periphere Verarbeitung.....		16
3.3.2 Zentrale Verarbeitung.....		17
3.3.3 Einflussfaktoren.....		18
3.4 Elektroenzephalographie.....		19
3.4.1 Elektroenzephalogramm		19
3.4.2 Ereigniskorrelierte Potenziale.....		20
3.4.3 Ableitung.....		22
3.5 Gustometer		25
	4	
Material und Methoden	27	4.1
Ethikkommission	27	4.2
Probanden.....	27	4.3
Geschmackslösungen.....	27	4.4
Reizapparatur.....	28	4.5
Versuchsablauf	31	4.5.1
Voruntersuchungen.....	31	
4.5.2 Vorbereitung der Messung.....	33	
4.5.3 Ablauf der Messung	35	
4.5.4 Nachbereitung der Messung	36	
4.6 Datenanalyse.....		36
4.6.1 Schritte zur Bildung des Mittelwertes der EKPs.....		36
4.6.2 Klassischer Ansatz mit fünf Elektroden.....		38
4.6.3 Randomisierungstest.....		39

4.6.4	Microstate segmentation	40
4.6.5	Microstate fitting.....	41
4.6.6	Source localisation.....	42
5	Ergebnisse.....	44
5.1	Probandenkollektiv.....	44
5.2	manuelle Temperaturmessung.....	44
5.3	EEG-Daten.....	44
5.3.1	Mittelwerte der evozierten Potenziale.....	44
5.3.2	Klassischer Weg	46
5.3.3	Randomisierung und Microstate segmentation.....	49
5.3.4	Source localisation.....	52
5.3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	62
6	Diskussion	64
6.1	Verarbeitung des salzigen Geschmacks im Gehirn	64
6.2	Verarbeitung von lokaler Kälte auf der Zunge im Gehirn	65
6.3	Verarbeitung taktiler Stimuli auf der Zunge im Gehirn	68
6.4	Integration der drei verschiedenen Stimulusqualitäten	69
6.5	Konsequenzen der Studie.....	73
6.5.1	Fehlerquellen	73
6.5.2	Klinische und allgemeine Relevanz der Studie.....	75
6.5.3	Ausblick.....	76
7	Zusammenfassung.....	77
7.1	Zusammenfassung in deutscher Sprache.....	77
7.2	Zusammenfassung in englischer Sprache – summary	80
8	Literaturverzeichnis	83
	Abbildungsverzeichnis	93
	Tabellenverzeichnis	95
	Anhang	96
11.1	Fragebögen.....	96
11.2	Auswertungsbögen für Riech- und Schmecktest	103
	Anlage.....	104

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca ²⁺	Calcium-Ionen
d.h.	das heißt
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	ereigniskorreliertes Potenzial
ENaC	epithelialer Natrium-Kanal
gEKP	gustatorisch ereigniskorreliertes Potenzial
GFP	Global Field Power
Ggl.	Ganglion
GMD	Global Map Dissimilarity
H ⁺	Wasserstoff-Ion
infN.	Nervus
Na ⁺	Natrium-Ionen
NaCl	Natriumchlorid
sog.	sogenannte
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die Bedeutung des Geschmackssinnes als einer unserer fünf Sinne wird häufig unterschätzt. Erst wenn Störungen auftreten, stellt man fest, wie essentiell der Geschmackssinn für unser Leben ist. Er dient nicht nur dem Erleben von Genuss, sondern auch der Warnung vor Gefahren im Sinne giftiger oder verdorbener Nahrungsmittel und der Zufuhr notwendiger Nährstoffe. Wenn vom „Geschmack“ eines Nahrungsmittels im allgemeinen Volksmund berichtet wird, ist damit nicht allein eine Geschmacksqualität wie süß oder salzig gemeint, sondern eher eine komplexe Sinnesempfindung, die sich aus verschiedenen Einflüssen beim Konsum eines Nahrungsmittels ergibt. Diese Empfindung setzt sich vornehmlich zusammen aus der Geschmacksqualität, der Konsistenz und Beschaffenheit der Nahrung, der Temperatur und dem Aroma, welches über den Geruchssinn vermittelt wird.

Die Schmeckforschung ist im Vergleich zur Erforschung der anderen vier Sinne sehr wenig vorangeschritten, was neben der scheinbar geringen Wichtigkeit auch an fehlenden ausgereiften Methoden zur Erforschung dieses Sinnes liegt. Viele Jahre lang gab es nur psychophysische Tests, die eine hohe Mitarbeit des Patienten oder Probanden erfordern und damit subjektiv sind. Objektivere Methoden wie die Ableitung gustatorisch evozierter Potenziale gab es lange Zeit nicht, obwohl das erste gustatorisch evozierte Potenzial bereits vor über 50 Jahren abgeleitet werden konnte (Funakoshi and Kawamura, 1971). Erst in den letzten Jahren, seit Bau des Gustometers, kann der Schmecksinn ohne größeren Aufwand rein objektiv untersucht werden.

Die periphere Verarbeitung eines gustatorischen Reizes ist gut erforscht. Offene Fragen gibt es vor allem in Bezug auf die Verarbeitung auf Hirnstammebene und wenn es um die genaue Lokalisation des primär gustatorischen Kortex geht. Um dies zu klären wurden viele Studien durchgeführt, die eine Konzentration auf die Inselrinde und das Operculum zeigten (Kobayakawa et al., 1996; Small et al., 1997; O'Doherty et al., 2001; de Araujo, 2003). In den folgenden Jahren wurde das Gebiet weiter eingegrenzt. Bis heute herrscht jedoch keine Einigkeit, worauf auch im Rahmen dieser Dissertation eingegangen wird.

Eine weitere offene Frage mit der sich diese Dissertation vorrangig beschäftigt, ist die weitere Verarbeitung nach dem primären und sekundären gustatorischen Kortex. Der Geschmack ist, wie bereits beschrieben, keine isolierte Empfindung, die aus der Geschmacksqualität entsteht, sondern ein integratives Erleben verschiedener Sinne.

Mit diesem Geschmackserleben haben sich auch Cerf-Ducastel, Verhagen, de Araujo, Small, Yeung und Rolls in ihren Arbeitsgruppen beschäftigt, um nur einige Beispiele zu nennen. Hierdurch sind der präfrontale Kortex, der Gyrus cinguli und die Inselrinde als entscheidende Areale bei der integrativen Verarbeitung des Geschmacks identifiziert worden (Cerf-Ducaste

et al., 2001; Rolls, 2010; Small, 2012; Yeung et al., 2018). Doch auch andere Areale rückten in den Fokus. Problematisch war es jedoch bei diesen komplexen Empfindungen, bestehend aus mehreren Komponenten, die aktivierten Areale herauszufiltern, welche dem integrativen Geschmackserleben zuzuordnen sind und sie von denen zu trennen, welche beispielsweise allein durch die Wahrnehmung der Umwelt oder die Nahrungsaufnahme an sich aktiviert werden. Um die Verarbeitung komplexer Sinnesempfindungen zu verstehen, ist es häufig der beste Weg zunächst die einzelnen Komponenten aus denen diese komplexe Empfindung besteht, unabhängig voneinander zu untersuchen. Die Problematik bestand jedoch bisher darin, dass die einzelnen Qualitäten des „Geschmacks“ nur mit sehr unterschiedlicher Methodik untersucht werden konnten. Das Gustometer ist nun ein Gerät, welches gebaut wurde um Geschmacksreize auf die Zunge zu applizieren. Es kann jedoch theoretisch durch kleine Anpassungen auch dazu verwendet werden weitere Qualitäten zu applizieren. Dies ist der Hauptgegenstand der folgenden Dissertation. Zum einen der Versuch das Gustometer auch zur Applikation von Temperatur- und taktilen Reizen zu verwenden und zum anderen auf diese Weise die integrierenden Areale im Gehirn bei der Geschmacksverarbeitung weiter zu erforschen ohne dabei aufgrund sehr unterschiedlicher Methodik zu zweifelhaften Ergebnissen zu kommen.

2 Fragestellung

Der Geschmackssinn ist der bisher am wenigsten untersuchte unserer fünf Sinne. Dabei gibt es noch viele Unklarheiten, wie beispielsweise die genaue zentrale Verarbeitung des Geschmacks. Der „Geschmack“ als solches beinhaltet dabei nicht nur die Wahrnehmung der Geschmacksrichtungen salzig, süß, sauer, bitter oder umami, sondern auch die Wahrnehmung der Temperatur und Textur der Nahrung. Ziel dieser Dissertation ist es, das Zusammenwirken von Geschmacksrichtung, Temperatur und Textur bei der Geschmackswahrnehmung besser zu verstehen.

Ein Zwischenziel stellt hier die Charakterisierung der zentralen Verarbeitung dieser verschiedenen Aspekte des Geschmackssinns mit Hilfe eines sogenannten Gustometers, einem per Computer gesteuerten Gerät mit speziellen Eigenschaften, welches einem die Ableitung ereigniskorrelierter Potenziale ermöglicht, dar. Zum einen soll hiermit ein Beitrag zu bisherigen Forschungsergebnissen bezüglich der Verarbeitung verschiedener Stimuli auf der Zunge geleistet werden, zum anderen untersucht werden, ob das Gustometer vergleichbare Ergebnisse liefert in Bezug auf andere Methoden.

Weiterhin sollen die ermittelten Daten der verschiedenen Reize im Hinblick auf ihre Verarbeitungsgeschwindigkeit, die zentralen Verarbeitungsschritte und beteiligten Hirnareale hin, verglichen werden um Hinweise auf neuronale Verknüpfungen dieser verschiedenen Einflüsse zu finden, die einen Teil der Geschmackswahrnehmung ausmachen.

3 Grundlagen

3.1 Geschmack

Die Wahrnehmung des Geschmacks eines Nahrungsmittels oder einer Flüssigkeit wird nicht nur durch die Geschmacksrichtung bestimmt, sondern auch durch die Temperatur und Konsistenz, sowie durch ofaktorische Reize. Die Zunge nimmt lediglich die fünf anerkannten Grundrichtungen salzig, süß, sauer, bitter und umami wahr. Die Vielfalt der Aromen, die wir beim Verzehr von Nahrung „erschmecken“ sind tatsächlich eher ein Zusammenspiel der gustatorischen und ofaktorischen Wahrnehmung. Welche Nahrungsmittel wir bevorzugen, hängt dabei von verschiedenen Einflüssen ab. Die Favorisierung süßer, salziger und nach umami schmeckender Speisen ist angeboren, wohingegen wir bitteren und sauren Substanzen eher ablehnend gegenüberstehen. Dies dient zum einen der Aufnahme nährstoffreicher Eiweiße und Kohlenhydrate und zum anderen dem Schutz vor Giftstoffen, die häufig bitter sind, und verdorbenen eiweißreichen Nahrungsmitteln, die meist säuerlich schmecken. Doch die Geschmackswahrnehmung ist variabel und durch Erfahrung beeinflussbar, sodass der Mensch lernen kann auch bittere Stoffe wie Coffein oder Chinin zu genießen (Engel, 2009; Pape et al., 2014a).

Insgesamt ist das Geschmackserleben individuell sehr unterschiedlich und von diversen Faktoren abhängig, deren Hintergründe Bestandteil vieler Studien sind. Aber selbst grundlegende Aspekte, wie manche der im Folgenden aufgeführten, bedürfen noch abschließender Klärung.

3.1.1 Periphere Verarbeitung

Die Verarbeitung des Geschmacks unserer Nahrung beginnt zum überwiegenden Teil im Mundraum. Die hier befindlichen Geschmackssinneszellen sind jedoch nur zu circa (ca.) zwei Drittel auf der Zunge lokalisiert, der Rest verteilt sich überwiegend am weichen Gaumen, dem Rachen, dem Kehlkopf und dem Kehldeckel (Liman et al., 2014; Kikut-Ligaj and Trzecińska-Lorych, 2015). Die auf den Sinneszellen befindlichen Rezeptoren wiederum sind auch in anderen Organen des menschlichen Körpers zum Beispiel (z.B.) dem Duodenum zu finden, wo sie an verschiedenen Stoffwechselprozessen, wie dem Glukosestoffwechsel beteiligt sind (Kokrashvili et al., 2009). Die Geschmackssinneszellen sind epitheliale Zellen, die ein Bestandteil der Geschmacksknospen sind. Ein erwachsener Mensch besitzt durchschnittlich 2000-5000 Geschmacksknospen auf der Zunge, die sich auf die verschiedenen Geschmackspapillen verteilen (Engel, 2009; Kikut-Ligaj and Trzecińska-Lorych, 2015).

Es gibt vier Arten von Papillen auf der Zunge. Den größten Anteil mit 200 bis 400 Stück haben die Papillae fungiformae, die Pilzpapillen. Sie befinden sich vor allem (v.a.) in den vorderen zwei Dritteln der Zunge und enthalten drei bis vier Knospen pro Papille. Dagegen haben die Papillae foliatae, die Blattpapillen mit ca. 50 Knospen pro Stück bereits einen höheren Anteil. Sie sind jedoch auf eine Papillenzahl von durchschnittlich 20 beschränkt und befinden sich am hinteren seitlichen Zungenrand. Den höchsten Anteil an Geschmacksknospen pro Papille haben die Papillae vallatae, die Wallpapillen mit jeweils mehreren Hundert Geschmacksknospen. Von diesen Wallpapillen besitzen wir nur ca. zehn. Die Wallpapillen befinden sich gut sichtbar im hinteren Teil der Zunge (Schmidt et al., 2011; Pape et al., 2014a). Die vierte Papillenart wird als Papilla filiformis, Fadenpapille, bezeichnet. Sie gehört nicht zu den Geschmackspapillen, da sie keinerlei Geschmacksknospen besitzt. Diese Papillenart ist großflächig über den Zungenrücken verteilt, sodass sie durch ihre teilverhornten Papillenspitzen eine Art bürstenartigen Widerstand bildet, durch welchen die Nahrung von der Zunge festgehalten wird und sich damit besser führen lässt. Des Weiteren besteht ihre Funktion auch in der Aufnahme taktiler Reize (Aumüller et al., 2014a).

Eine Geschmacksknospe, besteht aus Sinneszellen, Basalzellen und Stützzellen. Jede dieser Geschmacksknospen ist aus 50-150 Zellen aufgebaut, wovon 10-50 Geschmackssinneszellen sind, die etwa alle zwei Wochen absterben und aus den Basalzellen neu generiert werden (Schmidt et al., 2011; Iwata et al., 2014; Pape et al., 2014a). Die Funktion der Stützzellen ist noch nicht abschließend geklärt. Sie scheinen aber membrangebundene Nukleotidasen zu besitzen, die Adenosintriphosphat (ATP) abbauen und darüber die, durch die Geschmackssinneszellen hervorgerufene, Transmitterausbreitung einschränken (Roper, 2013; Pape et al., 2014a; Loper et al., 2015). Die Zellen in der Geschmacksknospe laufen zur Oberfläche hin schmal zu und bilden den Geschmacksporus, einen flüssigkeitsgefüllten Raum, der dazu dient die Geschmacksstoffe zu lösen bevor sie auf die Sinneszellen treffen, da nur gelöste Substanzen von den Geschmackssinneszellen wahrgenommen werden können. Um die Wahrnehmung zu verbessern, bildet die apikale Membran der Geschmackssinneszelle Mikrovilli aus. Diese fingerförmigen Fortsätze dienen der Oberflächenvergrößerung und damit verbesserter Erkennung von Geschmacksstoffen, welche über in der Membran befindliche Geschmacksrezeptoren gebunden werden. In unmittelbarer Nähe der Geschmacksknospen, die sich auf den Papillae vallatae und foliatae befinden, sind die Ebner-Spüldrüsen lokalisiert. Diese reinigen die Geschmackssinneszellen mit Hilfe unspezifischer Lipasen um vor dem nächsten Geschmacksreiz wieder Neutralität herzustellen (Aumüller et al., 2014a).

Traditionell werden die Zellen in der Geschmacksknospe in drei verschiedene Zelltypen unterteilt. Typ I Zellen entsprechen den Stützzellen. Typ II Zellen sind Rezeptorzellen. Sie besitzen die Rezeptoren zur Wahrnehmung der Geschmacksqualitäten süß, bitter und umami

(Kikut-Ligaj and Trzcielińska-Lorych, 2015; Roper and Chaudhari, 2017). Bei entsprechender Bindung wird dadurch ein Rezeptorpotenzial ausgelöst, welches an den basal ansetzenden afferenten Nervenfasern in ein Aktionspotenzial umgewandelt werden kann, wenn die Spannungsänderung groß genug ist. In jedem Fall kommt es zu einer Freisetzung von Calcium-Ionen (Ca^{2+}), durch spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle, die Ca^{2+} in die Zelle einströmen lassen. Dies führt zu einer Freisetzung von ATP und dadurch zu einer möglichen Generierung eines Aktionspotenzials an den afferenten Nervenfasern (Roper, 2013; Pape et al., 2014a). Das ATP wirkt jedoch auch auf die Typ III Zellen. Dies sind präsynaptische Zellen, die die Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und GABA freisetzen können und damit über Synapsen die afferenten Nervenfasern erregen (Pape et al., 2014a; Kikut-Ligaj and Trzcielińska-Lorych, 2015). Diese Transmitter haben wiederum Einfluss auf die Typ II Zellen. Des Weiteren sind die Typ III Zellen für die Wahrnehmung saurer Geschmacksstoffe zuständig und indirekt auch an der Wahrnehmung von süß, bitter und umami beteiligt (Roper, 2013; Loper et al., 2015). Die Basalzellen werden gelegentlich auch als Typ IV Zellen bezeichnet (Iwata et al., 2014). Am basalen Ende der Geschmackssinneszellen setzen die afferenten Nervenfasern an. In den meisten Fällen ist es üblich, dass jede Sinneszelle von afferenten Nervenfasern verschiedener Axone versorgt wird und umgekehrt eine afferente Nervenfasern Kontakt zu mehreren Geschmackssinneszellen hat, die dabei jedoch die gleiche Rezeptorart aufweisen, das heißt (d.h.) süß und bitter werden nicht über die gleiche afferente Nervenfasern weitergeleitet (Hatt, 2011). Diese afferenten Nervenfasern gehören zu den Hirnnerven Nervus (N.) glossopharyngeus, N. facialis und N. vagus, wobei jeder Hirnnerv ein anderes Gebiet innerviert. Die Chorda tympani, ein Ast des N. facialis versorgt die vorderen zwei Drittel der Zunge und den weichen Gaumen. Das hintere Drittel der Zunge wird vom N. glossopharyngeus versorgt und der N. vagus ist für die Bereiche des Rachens, des Kehlkopfes und Kehdeckels zuständig. Da es drei verschiedene Geschmacksnerven gibt, liegen auch die Perikarya der ersten Neurone in verschiedenen Kernen. Der N. facialis projiziert in das Ganglion (Ggl.) geniculi, der N. glossopharyngeus in das Ggl. inferius nervi glossopharyngei und der N. vagus in das Ggl. inferius nervi vagi (Ulfing, 2008; Trepel, 2015). Die Fortsätze der ersten Neurone leiten die Erregung weiter an den Hirnstamm.

Geschmacksqualitäten

Salzig, süß, sauer, bitter und umami sind die derzeit anerkannten fünf Grundgeschmacksqualitäten. Darüber hinaus wird noch über weitere mögliche Geschmacksrichtungen wie fettig, kohlenensäure- oder calciumhaltig diskutiert. Dabei wurden in Mäusen bereits Fettrezeptoren nachgewiesen, die den Geschmack langkettiger Fettsäuren vermitteln (Cartoni et al., 2010). Beim Menschen werden die Rezeptoren GPR120 und CD36

als wahrscheinliche Kandidaten für diese mögliche sechste Grundgeschmacksrichtung derzeit in Betracht gezogen (Ozdener et al., 2014). Im Folgenden werden nun die Signaltransduktionswege für die bisher beim Menschen anerkannten Grundgeschmacksqualitäten genauer erläutert und in Abbildung 1 zur Veranschaulichung dargestellt.

Abbildung 1 Signaltransduktionswege der fünf Grundgeschmacksrichtungen

Der salzige Geschmack entsteht durch im Speichel gelöste Salze, die aus Anionen und Kationen aufgebaut sind, welche beide zur Geschmacksintensität beitragen. Das bekannteste Salz ist Natriumchlorid (NaCl), welches sich in Natrium-Ionen (Na^+) und Chlorid-Ionen aufteilt. Für die Signaltransduktion ist wahrscheinlich ein epithelialer Natrium-Kanal (ENaC) in Typ I Zellen verantwortlich, der für einen Na^+ - beziehungsweise (bzw.) Kationen-Einstrom in die Zelle sorgt und damit eine Depolarisation auslöst (Roper, 2013; Kikut-Ligaj and Trzcielińska-Lorych, 2015). Basalwärts der Zelle befinden sich viele Na^+/K^+ -ATPasen. Diese pumpen die Kationen aus der Zelle um das Ruhemembranpotenzial wieder herzustellen und die Zelle für einen erneuten Salzeinstrom erregbar zu machen (Pape et al., 2014a).

Der süße Geschmack ist nicht nur durch verschiedene Zucker, sondern auch durch künstliche Süßstoffe und einige Aminosäuren auslösbar (Niki et al., 2010; Kikut-Ligaj and Trzcielińska-Lorych, 2015). Dennoch binden sie alle an den gleichen G-Protein-gekoppelten Rezeptor. Dieser sogenannte (sog.) T1-Rezeptor besteht aus zwei Untereinheiten, die miteinander verknüpft sind, der T1R2 und der T1R3 Untereinheit. Wenn ein Geschmacksstoff an den Rezeptor bindet, führt dies zur Aktivierung eines G-Proteins namens Gustducin und über mehrere Zwischenschritte weiter zu einem Einstrom von Ca^{2+} und damit zu einer Depolarisation der Zelle (Iwata et al., 2014; Pape et al., 2014a).

Einen säuerlichen Geschmack empfinden wir, wenn das Nahrungsmittel einen niedrigen pH und damit verbunden viele Wasserstoff-Ionen (H^+) aufweist. Dabei werden Typ III Zellen aktiviert. Der genaue Transduktionsmechanismus und welche Rezeptoren daran beteiligt sind, ist bisher nicht geklärt (Roper, 2013; Kikut-Ligaj and Trzcielińska-Lorych, 2015; Roper and

Chaudhari, 2017). Es existieren jedoch mehrere Vermutungen. Die Protonen könnten ebenso wie Na^+ den epithelialen Natriumkanal passieren, der für die Wahrnehmung salziger Speisen verantwortlich ist und darüber sauren Geschmack auslösen. Des Weiteren wird vermutet, dass sie an Kalium-Kanäle binden, diese blockieren und damit eine Depolarisation auslösen (Kikut-Ligaj and Trzcielińska-Lorych, 2015). Ein kürzlich entdeckter, in Typ III Zellen exprimierter, Rezeptor, namens PDK2L1 scheint wenigstens teilweise, ebenso wie KIR2.1 an der Registrierung sauren Geschmacks beteiligt zu sein (Iwata et al., 2014; Liman et al., 2014).

Der bittere Geschmack wird durch eine Vielzahl von molekular sehr verschiedenen Stoffen ausgelöst. Da die Erkennung eines Bitterstoffes lebensnotwendig sein kann, gibt es ca. 25 verschiedene Rezeptoren beim Menschen, die jeweils mehrere verschiedene Bitterstoffe erkennen können (Niki et al., 2010; Pape et al., 2014a). Dabei gibt es genetische Unterschiede in der Expression der Rezeptoren, worin die unterschiedliche Sensibilität gegenüber Bitterstoffen begründet ist (Iwata et al., 2014; Pape et al., 2014a). Alle Bitterrezeptoren gehören der T2R-Gruppe an und sind wie die T1-Rezeptoren an das G-Protein Gustducin gekoppelt, weshalb die weitere Signalkaskade der Wahrnehmung bitterer Substanzen analog zu der süßer Stoffe verläuft.

Die letzte Grundgeschmacksrichtung ist der noch nicht lange bekannte Geschmack umami, welcher durch Glutamat ausgelöst wird. Dieser hat den gleichen Transduktionsprozess wie der süße Geschmack. Auch er wird über T1-Rezeptoren wahrgenommen, die aus zwei Untereinheiten bestehen. Allerdings besteht der Rezeptor für Umami aus der T1R1 und T1R3 Untereinheit. Die sich anschließende Signalkaskade ist identisch (Iwata et al., 2014; Pape et al., 2014a).

Die Unterscheidung zwischen süß, bitter und umami ist uns nur möglich, weil jede Geschmackssinneszelle lediglich Rezeptoren einer Geschmacksqualität aufweist und ihre Information nur an Axone weiterleitet, deren afferente Nervenfasern Zellen gleicher Rezeptorart versorgen.

3.1.2 Zentrale Verarbeitung

Die Information über die Geschmackswahrnehmung wird von den beteiligten Hirnnerven zu den primären Axonen im Hirnstamm weitergeleitet und von da über den Thalamus zur Großhirnrinde, wo sich der primäre sensorische Kortex befindet.

Da es drei verschiedene Geschmacksnerven gibt, liegen auch die Perikarya der ersten Neurone in verschiedenen Kernen. Der N. facialis projiziert in das Ggl. geniculi, der N. glossopharyngeus in das Ggl. inferius n. glossopharyngei, auch als Ggl. petrosum bezeichnet, und der N. vagus in das Ggl. inferius n. vagi, welches auch als Ggl. nodosum bezeichnet wird (Aumüller et al., 2014b; Trepel, 2015). Die Fortsätze der ersten Neurone werden dann den Nuclei tractus solitarii zugeführt, die sich im Hirnstamm befinden. Im kranialen Anteil dieses

langgestreckten Komplexes der Nuclei tractus solitarii erfolgt in der sog. Pars gustatoria die Umschaltung auf das zweite Neuron (Drenckhahn et al., 2004; Aumüller et al., 2014c). Ab diesem Punkt ist der Verlauf weiterhin Bestandteil von Studien und nicht abschließend geklärt. Der weit überwiegende Anteil der Studien zeigt jedoch zunächst eine rein ipsilaterale Projektion der Axone des zweiten Neurons in Richtung Pons an (Sato and Nitta, 2000; Weidemann and Sparing, 2002; Onoda et al., 2012; Small and Faurion, 2015). Was den weiteren Verlauf angeht, herrscht weniger Klarheit. Kortikale einseitige Läsionen führen zu bilateralen Störungen der Geschmackswahrnehmung, was eine teilweise Kreuzung der Fasern voraussetzt. Doch wo genau dies stattfindet, konnte bisher nicht eindeutig bestimmt werden. Läsionen im Bereich der Pons gehen bei vielen Studien mit einer ipsilateralen Schädigung der Geschmackswahrnehmung einher (Goto et al., 1983; Nakajima et al., 1983; Landis, 2006). Läsionen im Mittelhirn hingegen gehäuft mit einer bilateralen Schädigung (Tsvigoulis et al., 2011; Onoda et al., 2012), sodass der Ort der Kreuzung bei derzeitiger Studienlage am ehesten im Bereich zwischen oberer Pons und unterer Grenze des Mittelhirns vermutet wird (Lee et al., 1998; Hashimoto et al., 2012; Onoda et al., 2012).

Vom Mittelhirn aus ziehen die Fasern dann weiter zum Thalamus, genauer dem Ncl. ventralis posteromedialis thalami, wo die Umschaltung auf das dritte Neuron erfolgt (Iannilli et al., 2012; Aumüller et al., 2014c). Die Axone des dritten Neurons ziehen dann schließlich zum primären gustatorischen Kortex.

Auch die Lokalisation des primären gustatorischen Kortex ist letztlich noch nicht genau ermittelt. Eigentlich alle Studien geben das Gebiet zwischen Inselrinde und Operculum als Lokalisation für den primär gustatorischen Kortex an, aber die genauere Eingrenzung gestaltet sich seit Jahren schwierig (Kobayakawa et al., 1996, 1999; Small et al., 1999; O'Doherty et al., 2001; Schoenfeld et al., 2004; Ohla et al., 2012). Die aktuelleren Studien und Metaanalysen tendieren eher zur anterioren/mittleren Inselrinde und dem Operculum frontale (Iannilli et al., 2014; Mascioli et al., 2015; Small and Faurion, 2015). Das ebenfalls in vielen Studien ermittelte Operculum parietale erhält, soweit bisher bekannt, keine Afferenzen vom Thalamus, weswegen es als Bestandteil des primär gustatorischen Kortex ausscheidet (Cauda et al., 2011; Ohla et al., 2012; Small and Faurion, 2015). Der sekundär gustatorische Kortex wird im posterioren Teil der Inselrinde, sowie im orbitofrontalen Kortex vermutet (Kringelbach et al., 2003; Guest et al., 2007; Ohla et al., 2012; Iannilli et al., 2014; Small and Faurion, 2015).

Neben den genannten Aktivierungen der Inselrinde, des Operculums und des orbitofrontalen Kortex zeigten sich bei diversen Studien noch Aktivierungen im Gyrus prae- und postcentralis, im Hippocampus, dem anterioren Gyrus cinguli und der Amygdala (Veldhuizen et al., 2011; Small and Faurion, 2015; Yeung et al., 2017). Auch diese Areale scheinen an der weiteren Verarbeitung und Integration der Geschmacksinformation beteiligt zu sein.

Uneinigkeit herrscht außerdem noch in Bezug auf die Frage der Dominanz einer der beiden Hemisphären. Viele Studien gehen von einer Dominanz der rechten Hemisphäre aus (Small et al., 2003; Singh et al., 2011; Mascioli et al., 2015). Ein kleinerer Anteil hingegen von einer Dominanz der linken Hemisphäre und zwei Metaanalysen konnten keine Dominanz einer der beiden Hemisphären zeigen (Veidhuizen et al., 2011; Iannilli et al., 2014; Yeung et al., 2017).

3.1.3 Einflussfaktoren

Die Wahrnehmung des Geschmacks wird durch vielerlei Faktoren beeinflusst. Sowohl Geschlecht und Alter, als auch Lebensumstände, Krankheiten und Medikamente spielen hierbei eine Rolle. In diesem Abschnitt wird auf die einzelnen Faktoren in kurzer Form eingegangen.

Es ist allgemein bekannt, dass unser Sehsinn und Hörsinn im Alter abnimmt. Doch auch der Geruchs- und Geschmackssinn wird nachweislich schwächer. Die Schwelle, ab der ein Geschmack wahrgenommen wird, zeigt sich allgemein frühestens ab dem 60. Lebensjahr erhöht (Stevens and Cain, 1993; Ng et al., 2004; Methven et al., 2012). Dabei gibt es Unterschiede hinsichtlich der Geschmacksrichtungen. Insbesondere die Geschmacksqualität süß lässt mit zunehmendem Alter kaum bis gar nicht - abhängig von der Studie - nach. Wohingegen bezüglich einem Verlust an Intensität bei den Qualitäten salzig, umami und bitter weitgehende Einigkeit herrscht (Winkler et al., 1999; Methven et al., 2012). Die Hintergründe des allgemeinen Intensitätsverlustes sind bisher nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass der Verlust an Geschmacksknospen mit zunehmendem Alter ebenso eine Rolle spielt, wie Änderungen der Membranpotenziale (Ng et al., 2004; Schmidt et al., 2011; Feng et al., 2014).

Auch abhängig vom Geschlecht gibt es Unterschiede. Frauen haben tendenziell eine niedrigere Schwelle die verschiedenen Geschmacksrichtungen zu erfassen als Männer (Ahne et al., 2000; Sato et al., 2002).

Einen weiteren Einfluss haben Krankheiten auf unseren Geschmack. Dazu zählen beispielsweise Autoimmunerkrankungen wie das Sjögren-Syndrom und der systemische Lupus erythematosus oder auch die Infektionskrankheit HIV (Graham et al., 1995; Weifenbach et al., 1995; Feng et al., 2014), neben den üblichen Infektionserkrankungen, sowie Krebserkrankungen der oberen Atemwege. Aber auch neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson können den Geschmack nachweislich beeinträchtigen (Shah et al., 2009).

Schädliche Substanzen im Hinblick auf unseren Geschmackssinn stellen auch diverse Medikamente wie Lithium, Captopril, Metronidazol, Amitriptylin oder auch mehrere Chemotherapeutika dar. Ebenso hat das Rauchen einen negativen Einfluss auf die Geschmacksschwelle (Sato et al., 2002; Suliburska et al., 2004)

3.2 Thermorezeption

Die Wahrnehmung der Temperatur ist für den Menschen in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung. Sie dient zum einen der Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur, indem die peripheren Thermorezeptoren die Information der Körperschalentemperatur und damit indirekt der Außentemperatur an das Gehirn weiterleiten, welches so die Möglichkeit bekommt frühzeitig Regulationsmechanismen in Gang zu setzen, wie beispielsweise das Zittern bei Kälte. Zum anderen dient die Wahrnehmung der Temperatur dem Auslösen von Schutzreflexen durch eine Vermittlung von Schmerz bei starker Hitze oder Kälte.

Im Mundbereich haben die Thermorezeptoren weiterhin einen Einfluss auf das Geschmackserleben. Eine Chilischote beispielsweise aktiviert einen Thermorezeptor auf der Zunge, was das Hitzegefühl bzw. Brennen beim Konsum von Chili auslöst (Dhaka et al., 2006).

3.2.1 Periphere Verarbeitung

Die Verarbeitung des Reizes Temperatur beginnt mit den Thermorezeptoren. Diese lassen sich in zwei funktionelle Gruppen einteilen, die Kälte- und die Wärmerezeptoren, welche in der Peripherie über die ganze Haut verteilt sind. Allerdings ist diese Verteilung nicht gleichmäßig, sondern davon abhängig wie relevant die Temperaturwahrnehmung im entsprechenden Hautareal ist. Im Bereich des Gesichts und dort insbesondere um die Mundpartie ist die Dichte, ebenso wie im Bereich der Zungenspitze, besonders hoch (Green and Gelhard, 1987; Nakamura et al., 2008; Pape et al., 2010), wobei es grundsätzlich auf der Haut mehr Kälte- als Wärmerezeptoren gibt (Stevens and Choo, 1998; Nakamura et al., 2008). Auf der Zunge sind die Rezeptoren in den Papillae fungiformes lokalisiert (Aumüller et al., 2014a).

Sowohl die Kälte- als auch die Wärmerezeptoren sind freie Nervenendigungen in denen sich Ionenkanäle der TRP-Familie befinden (Pape et al., 2014b). Diese reagieren, je nach Art bei unterschiedlichen Temperaturen, mit Na^+ und Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle und sind somit für die Auslösung eines Aktionspotenzials verantwortlich. Dieses Potenzial wird im Bereich der vorderen zwei Drittel der Zunge über Axone des N. mandibularis in das Ggl. trigeminale weitergeleitet (Haggard and de Boer, 2014) und im Bereich des hinteren Drittels der Zunge über Axone des N. glossopharyngeus in das Ggl. superius n. glossopharyngei. Dabei entstammen die freien Nervenendigungen der Kälterezeptoren zum überwiegenden Teil A δ -Fasern und nur zu einem geringen Anteil den langsameren unmyelinisierten C-Fasern, wohingegen die freien Nervenendigungen der Wärmerezeptoren nur den C-Fasern angehören (Schepers and Ringkamp, 2009; Pape et al., 2014b).

Es gibt nach derzeitigem Stand der Forschung mindestens sechs verschiedene Familien von TRP-Kanälen, die in ihrer Gesamtheit auf verschiedenste chemische und physikalische Stimuli reagieren (Schepers and Ringkamp, 2009; Wang and Siemens, 2015). Die TRP-Kanäle, die als thermosensitiv gelten sind in Abbildung 2 zu sehen.

Abbildung 2 Abhängigkeit des Ionenstroms der unterschiedlichen Kanäle von der Temperatur. Im oberen Teil der Abbildung sind die wärmesensitiven Kanäle abgebildet, im unteren Bereich die kältesensitiven Kanäle (Wang and Siemens, 2015).

Kälterezeptoren

Der am besten untersuchte Kälterezeptor ist TRPM8. Er wird bei Temperaturen im unschädlichen Bereich zwischen 15 und 25°C aktiviert und ist auch auf der Zunge lokalisiert (Dhaka et al., 2006; Wang and Siemens, 2015). Zwei weitere TRP-Kanäle sind ebenfalls in der Diskussion an der Vermittlung von Kälte beteiligt zu sein. Dies ist zum einen TRPA1 und zum anderen TRPC5. TRPA1 ist schon seit längerem Bestandteil von Studien, die zum überwiegenden Teil darauf hinweisen, dass TRPA1 als ein Kälterezeptor fungiert, der auf niedrige, schädliche Temperaturen reagiert. Er wird bei Temperaturen unter 17°C aktiviert (Dhaka et al., 2006; McKemy, 2013). TRPC5 wiederum wurde erst vor wenigen Jahren als möglicher Kälterezeptor ermittelt. Er gilt als hochsensibel bei Abkühlung im höheren Temperaturbereich zwischen 25 und 37°C (Zimmermann et al., 2011).

Zusätzlich zu den Rezeptoren der TRP-Familie gibt es Hinweise auf weitere Kälterezeptoren, den Natrium-Kanal Nav1.8, sowie die Kaliumkanäle TREK-1 und TRAAK, welche in Mäusen an der Vermittlung von Kälte beteiligt zu sein scheinen (McKemy, 2013).

Wärmerezeptoren

Die Anzahl der bisher erfassten Wärmerezeptoren übersteigt die der Kälterezeptoren deutlich. TRPV1-4 und TRPM2-5 gelten als wärmsensitive Rezeptoren, wovon jeder Kanal wieder seinen eigenen Temperaturbereich hat, in dem er reagiert. Der hitzeassoziierte TRPV1-Kanal wird bei einer Temperaturerhöhung über 42°C aktiviert. Dies gilt auch für TRPV2, welcher ab 52°C aktiviert wird. TRPV3 und TRPV4 reagieren hingegen in Temperaturbereichen, die unschädlich sind. TRPV3 ab 33°C und TRPV4 zwischen ca. 27 und 42°C (Dhaka et al., 2006; McKemy, 2013). TRPV1 ist jedoch der einzige sichere Wärmerezeptor aus der TRPV-Familie, zu TRPV2-4 gibt es kontroverse Studien (Wang and Siemens, 2015). Ähnliches gilt für TRPM2-5. TRPM4 und TRPM5 wurden erstmals 2005 als wärmesensitive Rezeptoren beschrieben (Talavera et al., 2005), wobei TRPM5 auch in Geschmacksepithel nachgewiesen wurde, sodass hier ein Zusammenspiel von Temperatur und Geschmackswahrnehmung vermutet wurde und für die Geschmacksrichtung süß auch gezeigt werden konnte (Talavera et al., 2005; Roper, 2014). Für TRPM2 und TRPM3 wurde erst kürzlich gezeigt, dass sie ebenfalls für die Wahrnehmung von Wärme zuständig sind. TRPM2 reagiert bei Temperaturen ab 35°C und damit im unschädlichen Bereich (Tan and McNaughton, 2016). TRPM3 hingegen reagiert erst bei Hitze und ist damit für die Detektion schädlicher Temperaturen mit verantwortlich (Vriens et al., 2011; Held et al., 2015).

Auf der Zunge wurden bisher lediglich TRPV1 und TRPM5 nachgewiesen (Dhaka et al., 2006; Roper, 2014; Wang and Siemens, 2015).

Neben den TRP-Kanälen existiert auch hier ein weiterer Kanal, der auf schädlich hohe Temperaturen reagiert. Dieser Chlorid-Kanal erhielt den Namen Anoctamin 1 und interagiert mit TRPV1 (Takayama et al., 2015; Wang and Siemens, 2015).

Das Verhalten der Thermorezeptoren bei Reizung entspricht dem eines Proportional-Differential-Rezeptors. Bei Änderung der Temperatur reagieren sie zunächst mit einer deutlichen Erhöhung der Aktionspotenzialfrequenz im Sinne eines Differenzialrezeptors. Danach adaptieren sie jedoch schnell und weisen bei fortbestehendem Reiz auch eine langfristig gesteigerte Frequenz auf, die sich dem Ausgangswert annähert, ihn aber nicht erreicht. Dies entspricht dem Verhalten eines Proportionalrezeptors (Treede, 2010; Pape et al., 2014c). Aus diesem Grund können sowohl Temperaturänderungen als auch Temperaturzustände von Thermorezeptoren registriert werden.

3.2.2 Zentrale Verarbeitung

Die Information über die Temperatur wird im Kopfbereich sehr ähnlich der Information bezüglich schmerzhafter Empfindungen weitergeleitet. Die freien Nervenendigungen leiten die Information an den Hirnstamm. Von dort ziehen die Fasern in das obere Rückenmark, kreuzen

zur Gegenseite und führen anschließend weiter zum Thalamus, der wiederum die Information an die Großhirnrinde weiterleitet.

Die Perikarya der Primärafferenzen der vorderen zwei Drittel der Zunge sind im Ggl. trigeminale lokalisiert, welches sich im Hirnstamm befindet. Von dort ziehen die Bahnen in den Pons und über den Tractus spinalis n. trigemini in den ipsilateralen Subnucleus caudalis des spinalen Trigeminskerns, welcher sich im oberen Rückenmark befindet (Drenckhahn et al., 2004; Haggard and de Boer, 2014).

Hier, im Ncl. spinalis n. trigemini, treffen sie sich mit den Afferenzen des hinteren Zungendrittels, deren Perikarya der Primärafferenzen im Ggl. superius n. glossopharyngei lokalisiert sind (Trepel, 2015).

Im Ncl. spinalis n. trigemini erfolgt nun die Umschaltung auf das 2. Neuron, bevor die Axone anschließend zur Gegenseite kreuzen und als Teil des Lemniscus trigeminalis weiter zum Thalamus ziehen. In welche Kerngebiete die Axone jedoch münden, ist noch nicht abschließend geklärt. Früher ist man davon ausgegangen, dass die Fasern für die Temperaturempfindung zusammen mit allen anderen somatosensorischen Afferenzen aus dem Kopfbereich in den Nucleus ventralis posteromedialis thalami münden, dort verschaltet werden und dann weiter in den primären und sekundären somatosensorischen Kortex ziehen (Davis et al., 1999). Studien an Makaken-Affen haben den posterioren Anteil des Nucleus ventromedialis, welcher etwas weiter posteromedial des Nucleus ventralis posteromedialis liegt, als Teil der Temperaturbahn identifiziert (Davis et al., 1999; Blomqvist, 2000; Brooks et al., 2005; Bud Craig, 2014). Läsionsstudien und Studien an Patienten, die sich einer funktionellen stereotaktischen Hirnoperation unterzogen haben, konnten weiterhin zeigen, dass die beiden genannten Gebiete nicht ausschließlich für die Weiterleitung der Temperaturempfindung zuständig sein können, sondern auch angrenzende Kerngebiete beteiligt sind (Montes et al., 2005; Kim et al., 2007). Auch scheint es Unterschiede in der Lokalisation der wärme- und kälteweiterleitenden Neurone zu geben. Wärme wird tendenziell eher in sehr medialen Abschnitten des Ncl. ventralis posterior empfunden oder posterior davon, Kälte im gesamten Ncl. ventralis posterior sowie dem posterioren Anteil des Nucleus ventromedialis (Lenz et al., 1993; Ohara and Lenz, 2003; Kim et al., 2007). Letztendlich besteht Einigkeit darüber, dass die Temperaturafferenzen zum Thalamus ziehen und dort auf das 3. Neuron verschaltet werden. Welche Kerne genau beteiligt sind, müssen weitere Studien zeigen. Ebenso wird die Lokalisation des primären somatosensorischen Kortex für die Temperaturempfindungen noch diskutiert. Der ursprüngliche Ansatz, dass er dem primären somatosensorischen Kortex gleicht, ist obsolet (Hua, 2005). Diverse Studien haben gezeigt, dass die kontralaterale Inselrinde bei Temperaturreizen nicht nur aktiviert wird, sondern dass der Grad der Aktivierung mit der Intensität des Temperaturreizes korreliert (Hua, 2005).

Außerdem weist sie eine somatotopische Gliederung auf, sodass sie neben dem primär somatosensorischen Kortex sehr wahrscheinlich ebenfalls als primär somatosensorischer Kortex im Rahmen von Temperaturempfindungen beteiligt ist (Craig et al., 2000; Guest et al., 2007; Veldhuijzen et al., 2010; Bud Craig, 2014). Welche Gebiete der Inselrinde beteiligt sind, ist letztendlich ebenfalls noch nicht geklärt. Die meisten Studien verweisen auf eine Beteiligung des posterioren Anteils der Inselrinde, welcher auch eine somatotopische Gliederung aufweisen soll, die das Gesicht im anterioren Teil der posterioren Inselrinde abbildet und die Füße im posterioren Teil (Brooks et al., 2005; Guest et al., 2007). Weiterhin konnten Verbindungen zwischen dem posterioren Anteil des Nucleus ventromedialis des Thalamus und der posterioren Inselrinde gefunden werden (Bud Craig, 2014). Es gibt jedoch auch Hinweise auf eine Beteiligung der anterioren Inselrinde, welche bei oraler Stimulation aktiviert werden soll und sich damit weitgehend mit dem primär gustatorischen Kortex überschneidet (Davis et al., 1998; Guest et al., 2007).

Abgesehen von Aktivierungen im Bereich der Inselrinde und des primär somatosensorischen Kortex konnten auch Beteiligungen anderer Kortexareale, wie des sekundär somatosensorischen Kortex, des orbitofrontalen Kortex, des Gyrus cinguli, des ventralen Striatums und des Hypothalamus gezeigt werden (Craig et al., 2000; Egan et al., 2005; Guest et al., 2007; Rolls, 2010; Farrell, 2016). Fraglich ist dabei auch, ob die Verarbeitung von Wärme- und Kältereizen im Bereich des Kortex in unterschiedlichen Arealen stattfindet (Kadohisa et al., 2004; Farrell, 2016). Gleiches gilt für Temperatureize im schädlichen und unschädlichen Bereich (Davis et al., 1998; Kwan et al., 2000; Nakamura et al., 2008; Rolls et al., 2008).

3.2.3 Einflussfaktoren

Die Temperaturwahrnehmung wird von vielen Faktoren beeinflusst. Sie ist zum einen abhängig vom Temperaturbereich. Im Bereich zwischen 30 und 35°C nehmen wir bei konstanter Temperatur keine Temperatur als solche wahr. In diesem Bereich herrscht thermische Neutralität. Erst jenseits dieser Grenzen empfinden wir durchgängig Wärme bzw. Kälte (Treede, 2010; Pape et al., 2014c).

Aber auch zwischen den Individuen herrschen Unterschiede. Im Alter steigt die Schwelle für warme Temperaturen an und fällt für kalte Temperaturen ab (Stevens and Choo, 1998). Dies gilt sowohl für die behaarte Haut, als auch für die Schleimhaut der Zunge (Ahne et al., 2000; Heft and Robinson, 2010). Auch das Geschlecht hat einen Einfluss auf die Thermorezeption. Frauen sind wie bei den meisten sensorischen Stimuli sensitiver als Männer. (Heft and Robinson, 2010; Said Yekta et al., 2012). Letztlich haben auch Faktoren wie der Nikotinkonsum eine schädigende Wirkung auf die Thermorezeption der Zunge, sodass

Raucher eine höhere Schwelle bezüglich Wärme und eine niedrigere bezüglich Kälte im Vergleich zu Nichtrauchern haben (Said Yekta et al., 2012).

3.3 Taktile Wahrnehmung

Die taktile Wahrnehmung bezeichnet die Erfassung von Berührungen der Haut durch Mechanorezeptoren. Diese reagieren auf kleinste physische Verformungen und ermöglichen uns die Unterscheidung zwischen starkem Druck, leichter Berührung, Dehnung und Vibration. Bei der Nahrungsaufnahme beeinflussen sie außerdem unser Geschmackserleben, indem sie die Konsistenz des Nahrungsmittels vermitteln.

3.3.1 Periphere Verarbeitung

Die Mechanorezeptoren der Zunge ähneln grundsätzlich denen der Haut. Ihre Dichte ist dabei jedoch deutlich höher und sie variiert von Person zu Person (Kikut-Ligaj and Trzcielińska-Lorych, 2015). Zusätzlich hängt die Anzahl der Mechanorezeptoren auch von der Zungenregion ab. Im vorderen und mittleren Teil der Zunge ist ihre Dichte höher als im hinteren Teil und am Zungenrand (Trulsson and Essick, 1997). Dies deckt sich auch mit der Verteilung der Papillae fungiformes, in deren Nähe bzw. in denen sich die Mechanorezeptoren befinden (Essick et al., 2003; Pape et al., 2014a; Kikut-Ligaj and Trzcielińska-Lorych, 2015). Die Dichte der Papillae fungiformes im vorderen Bereich der Zunge liegt bei ca. 100/cm² (Essick et al., 2003).

Es gibt verschiedene Arten von Mechanorezeptoren. Man unterscheidet zwischen schnell-adaptierenden und langsam-adaptierenden Rezeptoren im Bereich der Zunge (Trulsson and Essick, 1997). Der schnell-adaptierende Rezeptor der Zunge gleicht dem in der Haut befindlichen Meissner-Körperchen. Typisch für diese Rezeptoren ist die schnell abfallende Entladungsfrequenz bei konstantem Stimulus und das kleine rezeptive Feld. Die Information von einem rezeptiven Feld wird an ein bestimmtes Neuron geleitet. Je kleiner das rezeptive Feld, desto feiner können wir zwischen zwei Punkten diskriminieren. Die Meissner-Körperchen sind insbesondere für das Tast- und Berührungsempfinden zuständig (Aumüller et al., 2014d). Die ebenfalls in der Haut befindlichen schnell-adaptierenden Vater-Pacini-Korpuskel scheinen im Bereich der Zunge nicht vorhanden zu sein (Trulsson and Essick, 2010; Haggard and de Boer, 2014). Zu den langsam-adaptierenden Rezeptoren gehören die Merkel-Zellen und die Ruffini-Körperchen. Diese sind beide in der Zunge vertreten (Haggard and de Boer, 2014). Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie auch nach der Adaptation an einen Reiz weiterhin Entladungsraten zeigen. Diese sind in ihrer Frequenz von der Stärke des Reizes abhängig (Aumüller et al., 2014d). Die Merkel-Zellen haben kleine rezeptive Felder und vermitteln Berührungs- und leichte Druckempfindungen. Die Ruffini-Körperchen haben hingegen größere

rezeptive Felder und sind damit für die Vermittlung stärkerer Druckempfindungen zuständig (Treede, 2010).

Die sensible Innervation der Zunge erfolgt in den vorderen zwei Dritteln der Zunge durch den N. lingualis, welcher ein Ast des N. mandibularis ist, der wiederum dem N. trigeminus entspringt. Das hintere Drittel der Zunge wird hingegen vom N. glossopharyngeus versorgt (Aumüller et al., 2014a; Tillmann, 2016). Verschiedene Studien zeigen jedoch auch Verbindungen zwischen Ästen des N. lingualis und N. glossopharyngeus, sodass keine derart strikte Trennung der nervalen Versorgung anzunehmen ist (Zur et al., 2004; Doty et al., 2009). Die Perikarya der ersten Neurone der beiden Nerven liegen in verschiedenen Kernen. Der N. lingualis projiziert in das Ggl. trigeminale und der N. glossopharyngeus in das Ggl. superius n. glossopharyngei (Aumüller et al., 2014a; Trepel, 2015).

3.3.2 Zentrale Verarbeitung

Die Information über die taktile Reizung der Zunge wird zu den Hirnnervenkernen im Hirnstamm transportiert. Danach kreuzt ein Großteil der Axone auf die Gegenseite und führt zum Thalamus, von dem aus die Information zum somatosensorischen Kortex der Großhirnrinde weitergeleitet wird.

Die Perikarya der mechanosensiblen Primärafferenzen befinden sich, wie auch die der Temperaturafferenzen, im Ggl. trigeminale und Ggl. superius n. glossopharyngei. Die Axone der ersten Neurone aus dem Ggl. trigeminale teilen sich nach ihrem Eintritt in den Pons in aufsteigende und absteigende Fasern auf (Drenckhahn et al., 2004; Haggard and de Boer, 2014; Mascioli et al., 2015).

Die aufsteigenden Fasern ziehen zum Ncl. principalis nervitrigemini, der sich im Pons befindet. Hier erfolgt die Umschaltung auf das zweite Neuron. Danach kreuzt ein Großteil der Axone zur Gegenseite und verläuft im Tractus trigeminothalamicus anterior des Lemniscus trigeminalis, dorso-lateral an den Lemniscus medialis angelagert, weiter zum Thalamus (Trepel, 2015). Die ungekreuzten Fasern hingegen verlaufen im Tractus trigeminothalamicus posterior, der ebenfalls Bestandteil des Lemniscus trigeminalis ist, weiter ipsilateral und münden dementsprechend mit den Fasern der Gegenseite ebenso im Thalamus (Drenckhahn et al., 2004; Sakamoto et al., 2010).

Die absteigenden Fasern des Ggl. trigeminale ziehen hingegen, wie auch die Axone aus dem Ggl. superius n. glossopharyngei, zum Ncl. spinalis n. trigemini und werden dort auf das zweite Neuron umgeschaltet. Die Axone des zweiten Neurons kreuzen dann noch in der Medulla oblongata auf die Gegenseite und lagern sich an den Tractus spinothalamicus anterior an, sodass auch diese Fasern als Teil des Lemniscus trigeminalis zum Thalamus laufen (Drenckhahn et al., 2004; Bähr and Frotscher, 2014).

Im Thalamus, speziell im Ncl. ventralis posteromedialis thalami, liegen die Informationen in somatotopischer Anordnung vor. Hier erfolgt nun die Umschaltung auf das dritte Neuron und anschließend die Weiterleitung zum primären somatosensorischen Kortex. Dieser entspricht in etwa dem Gyrus postcentralis, der sich im Parietallappen direkt hinter dem Sulcus centralis befindet (Bähr and Frotscher, 2014). Auch im Gyrus postcentralis herrscht eine somatotopische Gliederung. Die Zunge ist dabei im inferiorsten Anteil lokalisiert, wobei die Zungenspitze superior und der Zungengrund inferior dieses Anteils liegt (Boling et al., 2002; Sakamoto et al., 2010; Bähr and Frotscher, 2014). Der somatosensorische Kortex besteht aus den Arealen 3b, 3a, 1 und 2 nach Brodmann. Jedes dieser Areale ist für sich somatotopisch geordnet. Dabei repräsentiert das Areal 1 vorwiegend die Information der schnell-adaptierenden Mechanorezeptoren, das Areal 2 Informationen der Gelenk- und Druckrezeptoren, Areal 3a erhält Afferenzen von den Muskelspindeln und Areal 3b sowohl von schnell- als auch von langsam-adaptierenden Mechanorezeptoren (Amunts et al., 2010).

Der sekundär somatosensorische Kortex befindet sich oberhalb des Sulcus lateralis und bildet einen Teil des Operculum parietale. Auch hier liegt wieder eine somatotopische Gliederung vor, wenn auch nicht so detailliert wie im primär somatosensorischen Kortex (Drenckhahn et al., 2004; Haggard and de Boer, 2014; Trepel, 2015).

Vom somatosensorischen Kortex aus gibt es zahlreiche Efferenzen zu den verschiedenen Hirnarealen beider Hemisphären wie den Basalganglien, dem motorischen Kortex, dem Kleinhirn und auch dem Rückenmark. Hervorzuheben sind noch die Area 5 und 7 nach Brodmann, welche sich im benachbarten posterioren Parietalkortex befinden und ebenfalls an der interpretativen Zuordnung der Informationen des primär somatosensorischen Kortex maßgeblich beteiligt sind (Amunts et al., 2010; Trepel, 2015).

3.3.3 Einflussfaktoren

Die Wahrnehmung von taktilen Reizen auf der Zunge ist nicht bei allen Menschen gleich. Das Alter spielt wie bei den anderen sensorischen Reizen eine maßgebliche Rolle und führt mit zunehmendem Alter zu einer Erhöhung der Reizschwelle auch in Bezug auf taktile Stimuli (Heft and Robinson, 2010; Said Yekta et al., 2012). Allerdings scheinen Frauen, welche meist etwas sensitiver in Bezug auf sensorische Reize sind, im Bereich der Zunge keine signifikant verschiedene Reizschwelle gegenüber Männern zu haben (Said Yekta et al., 2012). Als weiterer Einflussfaktor auf die taktile Empfindsamkeit konnte das Rauchen ermittelt werden. Raucher haben nachweislich auch in Bezug auf taktile Reize eine erhöhte Schwelle der Wahrnehmung (Said Yekta et al., 2012). Zu erwähnen sind weiterhin Operationen, die zu einer Schädigung des N. lingualis führen. Dies tritt insbesondere bei Extraktion der unteren Weisheitszähne oder auch bei anderen mund-kiefer-gesichtschirurgischen Interventionen auf (Yekta et al., 2010; Martos-Fernández et al., 2014).

3.4 Elektroenzephalographie

Die Elektroenzephalographie ist ein Untersuchungsverfahren, das es einem ermöglicht, Potenzialänderungen der Neurone des Kortex mit Hilfe von Elektroden von der Kopfhaut abzuleiten. Die grafische Darstellung dieser Potenzialänderungen bezeichnet man als Elektroenzephalogramm (EEG). Dieses Verfahren ist im klinischen Alltag v.a. in der Neurologie zur Klassifikation von Epilepsien und Bewusstseinsstörungen oder aber in der Schlafmedizin weit verbreitet. In der Forschung können hiermit und mit Hilfe der daraus abgeleiteten ereigniskorrelierten Potenziale (EKP), Erkenntnisse bezüglich der Reizverarbeitung im Gehirn erlangt werden.

3.4.1 Elektroenzephalogramm

Das EEG stellt die Potenzienschwankungen an allen verwendeten Elektroden dar. Diese Potenzienschwankungen entstehen aufgrund der sich ändernden Aktivität der Neurone, die sich im Umkreis der einzelnen Elektroden befinden und können zwischen 10 und 100 μV stark sein (Mumenthaier and Mattie, 2011). Heutzutage wird das EEG mit dem Computer aufgezeichnet und kann so jederzeit vom Untersucher beurteilt werden.

In der Regel wird zunächst ein Ruhe-EEG abgeleitet. Dazu schließt der wache, entspannte Patient die Augen. Der hier vorhandene Grundrhythmus, der das dominierende Wellenmuster im okzipitalen Bereich beschreibt, entspricht beim Erwachsenen meist einem alpha-Rhythmus.

Kinder haben abhängig vom Lebensalter einen langsameren Grundrhythmus (Milnik, 2012). Es gibt grundsätzlich vier vorherrschende Wellentypen, die entsprechend ihres Frequenzbereichs eingeteilt werden. Die höchste Frequenz haben beta-Wellen, welche in einem Bereich zwischen 13,5 und 30 Hz liegen. Sie treten im Wachzustand bei geöffneten Augen, in der REM-Schlafphase oder bei mentaler Aktivität v.a. über den frontalen Bereichen auf, können aber auch durch Medikamente wie Barbiturate verursacht werden. Alpha-Wellen sind die Wellen, die normalerweise beim entspannten, wachen Patienten mit geschlossenen Augen zu finden sind. Sie haben eine Frequenz von 8-13 Hz und haben über den okzipitalen Ableitpunkten in der Regel die größte Amplitude. Theta-Wellen, die eine Frequenz von 4-7,5 Hz haben, sind die dominante Wellenform bei Kindern bis zum fünften Lebensjahr (Milnik, 2012). Außerdem treten sie bei Schläfrigkeit, in den leichten Schlafphasen und bei pathologischen Prozessen auf. Vereinzelt Theta-Wellen beim alten Menschen gelten als normal, wenn sie temporal lokalisiert sind (Mattie and Mumenthaier, 2013). Die langsamen Delta-Wellen, die im Frequenzbereich unter 4Hz liegen, treten in der Tiefschlafphase und ebenso wie die Theta-Wellen bei pathologischen Prozessen auf.

Wenn der Patient während der EEG-Ableitung bestimmten Reizen ausgesetzt ist, ändert sich das EEG. Es entstehen von den Reizen abhängige Potenzialänderungen, die man als EKPs bezeichnet.

3.4.2 Ereigniskorrelierte Potenziale

EKPs sind Spannungsschwankungen, die als unmittelbare Reaktion auf einen Reiz durch die Neurone des Kortex ausgelöst werden. Dieser Reiz kann verschiedene Qualitäten haben. So kann er visueller Art sein, indem eine Reizung der Netzhaut durch wechselnde Schachbrettmuster hervorgerufen wird, akustischer Art bei der Präsentation von Klickgeräuschen oder auch somatosensibel bei der Reizung sensibler Nerven (Wöhrle, 2012). Weiterhin gibt es chemosensorisch ausgelöste EKPs, die sich in olfaktorische und gustatorische EKPs (gEKPs) unterteilen lassen und bei der Applikation von Gerüchen oder Geschmackslösungen unter bestimmten Bedingungen auftreten. Neben den sensorisch ausgelösten EKPs, treten diese auch bei motorischen und kognitiven Stimuli auf. In der Klinik dient die Messung von EKPs der Überprüfung der Leitfähigkeit der involvierten Nervenbahnen. Auf die somatosensiblen und die gEKPs wird im Folgenden noch einmal genauer eingegangen, da diese Dissertation die Applikation von taktilen und gustatorischen Reizen beinhaltet.

Die maximale Größe eines EKPs liegt bei wenigen Mikrovolt. Die genauen Werte sind dabei von der Art des EKPs abhängig. Bei visueller Reizung liegen diese bei 10-20 μV , während ein akustischer Reiz nur ein EKP mit einer Größe von 500 nV bis 1 μV hervorruft (Milnik, 2012). Da die Grundspannung des EEGs aber bei durchschnittlich 50 μV liegt und damit deutlich höher, sind die EKPs im Spontan-EEG einer Person nicht erkennbar. Um die EKPs sichtbar zu machen, muss die Reaktion vieler gleicher Ereignisse gemittelt werden. Dies bewirkt, dass zufällige Spannungsschwankungen sich gegenseitig aufheben, wodurch sich die Amplitude dieser verkleinert, während die EKPs deutlich hervortreten. Jedes EKP hat abhängig von der Art des Reizes seinen eigenen Kurvenverlauf. Das Grundprinzip der Bezeichnung ist allerdings das gleiche. Die positiven Kurvengipfel werden mit P, die negativen mit N bezeichnet. Dabei ist zu beachten, dass die positiven Werte nach unten zeigen, während die negativen nach oben ausschlagen. Die Nummerierung erfolgt dann entweder der Reihe nach als P1, N1, P2 oder entsprechend der Latenz als P100, wenn der positive Gipfel nach 100ms aufgetreten ist. Abbildung 3 zeigt ein allgemeines Beispiel für ein EKP.

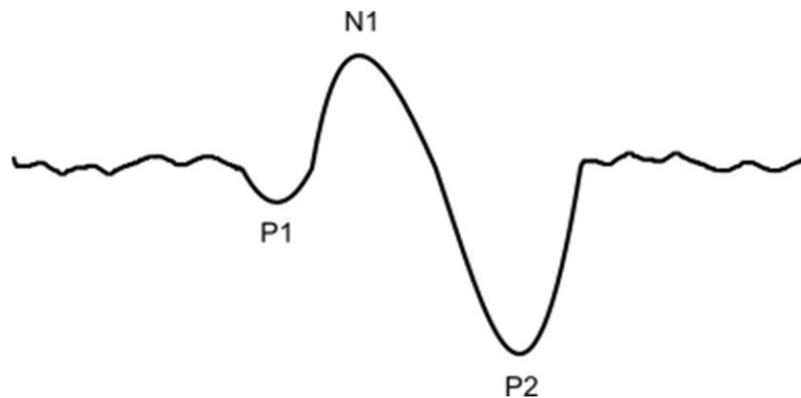


Abbildung 3 EKP

Somatosensibel ereigniskorrelierte Potenziale

Berührungen der Haut führen beim gesunden Menschen zu bewussten Empfindungen, die in Form von EKPs über dem Kortex und dem Rückenmark registriert werden können. Die allgemeine Somatosensibilität umfasst jedoch nicht nur die Berührungsempfindung, sondern auch Schmerz und Temperatur. Im klinischen Alltag werden somatosensible EKPs zu diagnostischen Zwecken z.B. bei Plexusläsionen, Rückenmarksprozessen und Multipler Sklerose abgeleitet. Da die taktile Reizung schwer standardisierbar und damit schwer vergleichbar ist, wird in der Klinik fast ausschließlich die elektrische Reizung verschiedener Nerven zur Ableitung von somatosensiblen EKPs angewandt. In dieser Arbeit wurde die Zunge jedoch sowohl taktil als auch thermisch gereizt. Somit sind die entstehenden EKPs nicht mit den standardisierten Daten aus dem Klinikalltag vergleichbar, was in unserem Fall jedoch auch nicht relevant ist.

Gustatorisch ereigniskorrelierte Potenziale

Das erste gEKP ist bereits vor fast 50 Jahren abgeleitet worden (Funakoshi and Kawamura, 1971). Dennoch ist das Interesse an den gEKPs erst in den letzten Jahren gewachsen. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Ein Hauptgrund liegt darin, dass es Schwierigkeiten gab, das Auftreten der Geschmackslösung auf der Zunge mit der nötigen zeitlichen Genauigkeit im Millisekundenbereich zu bestimmen und zu applizieren (Ohla et al., 2012). Dies ist aber für die Ableitung von EKPs unabdingbar, da jene erst durch die Mittelung vieler Einzelpotenziale mit identischem Stimulus sichtbar werden und hierfür der genaue Zeitpunkt der Reizapplikation nötig ist. Ein weiteres Problem bestand darin, nach einem erfolgten Stimulus wieder Neutralität im Mundraum herzustellen, da eine auf der Zunge verbleibende Geschmackslösung die Reizantwort des nächsten Stimulus beeinflussen würde. Außerdem war es lange Zeit nicht möglich ein EKP mit rein gustatorischer Komponente zu erhalten, weil die Applikation einer

Geschmackslösung immer auch eine taktile und eine thermische Empfindung hervorgerufen hat. Die Entwicklung eines Gerätes zur Applikation gustatorischer Stimuli unter der Leitung von Kobayakawa hat diese Problematik zu großen Teilen gelöst und die Ableitung von gEKPs erheblich vorangetrieben (Kobayakawa et al., 1996). Das in dieser Arbeit verwendete sog. Gustometer ist ein gustatorischer Stimulator, der nun seit einigen Jahren kommerziell erhältlich ist und in Abschnitt 3.5 ausführlich beschrieben wird.

3.4.3 Ableitung

Die Ableitung des EEGs erfolgt über Elektroden, die meist aus einer Silber/Silberchlorid-Verbindung bestehen. Bevor sie auf der Kopfhaut platziert werden, müssen die entsprechenden Stellen mit einer Reibepaste und Alkohol vorbereitet werden. Dies dient der Reduktion des Übergangswiderstandes, was aufgrund der geringen abzuleitenden Spannung beim EEG und v.a. bei EKPs notwendig ist. Um die Leitfähigkeit weiter zu verbessern, werden die Elektroden unter Nutzung eines Elektrodengels oder einer Paste an der Kopfhaut angebracht. Die Paste kann je nach Bedarf neben elektrolytischen Bestandteilen zur Besserung der Leitfähigkeit auch adhäsive Bestandteile beinhalten, damit sie gleichzeitig als Klebstoff verwendet werden kann.

Es gibt zwei Arten der Verschaltung, entweder bipolar gegenüber einer Nachbarelektrode oder monopolar gegenüber einer Referenzelektrode. Bei der bipolaren Verschaltung wird jeweils der Spannungsunterschied zwischen zwei benachbarten Elektroden gemessen. Bei der monopolaren Verschaltung wird die Spannung an den einzelnen Elektroden in Bezug zu einer gemeinsamen Referenzelektrode dargestellt. Die Referenzelektrode befindet sich dabei nicht über Kortexarealen, da sie selbst keine Potenzialschwankungen aufweisen sollte. Eine häufige Lokalisation für die Referenzelektroden sind die Ohren.

Die Positionierung der ableitenden Elektroden erfolgt entsprechend vordefinierter Punkte, die einen Vergleich der EEGs untereinander ermöglichen. Das in der Klinik am weitesten verbreitete System ist das 10-20-System, da es durch markante Punkte am Kopf einfach auszumessen und anzubringen ist und durch die proportionale Verteilung der Elektroden abhängig von der Kopfgröße eine Ableitung über identischen Hirnarealen trotz unterschiedlicher Kopfgrößen ermöglicht (Milnik, 2012). Hierzu wird zunächst der Abstand von der präaurikulären Region des einen Ohres über den Scheitel zur präaurikulären Region des anderen Ohres vermessen. Die präaurikuläre Region ist die Vertiefung vor dem Tragus des Ohres. Im Anschluss wird der Abstand zwischen Nasion und Inion vermessen. Das Nasion ist die tiefste Stelle der Nasenwurzel, die sich am Übergang zur Stirn befindet. Das Inion ist der untere Knochenhöcker, der sich mittig am Hinterkopf befindet. Diese Strecken werden als 100% definiert und davon abhängig in 10 oder 20% Schritten die Elektroden nach definiertem

Schema geklebt (Mumenthaler and Mattle, 2011). Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Elektroden und ihre Bezeichnung entsprechend des 10-20-Systems. Die Nummerierung erfolgt seitenabhängig. Über der linken Hemisphäre befinden sich die ungeraden und über der rechten Hemisphäre die geraden Zahlen. Die Buchstaben entsprechen den Regionen über denen sich die Elektroden befinden, d.h. F für frontal, Fp für frontopolar, C für zentral, P für parietal, O für Okzipital, T für temporal und Z für die Mittellinie (zero).

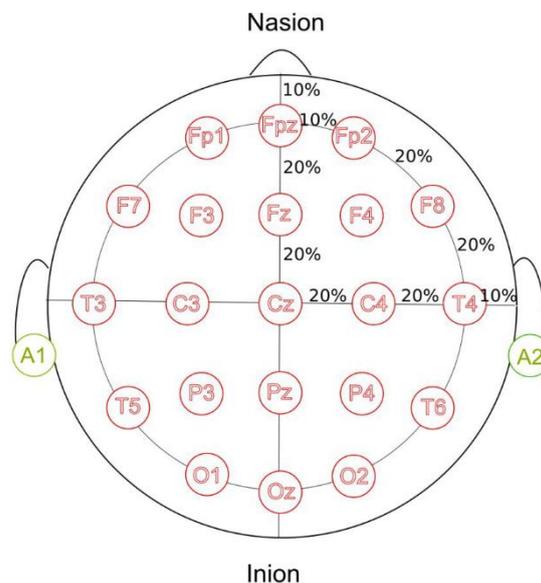


Abbildung 4 Elektrodenplatzierung entsprechend des internationalen 10-20-Systems

Für diese Arbeit war das klassische 10-20-System nicht umfassend genug. In unseren Versuchen haben wir ein System mit 128 Elektroden verwendet, dessen Anbringung von der ebenbeschriebenen Art und Weise teilweise abweicht und im Abschnitt 4.5.2 genauer erläutert wird. Die Elektroden des 10-20-Systems finden sich jedoch auch im 128-Kanal-EEG wieder, wie in Abbildung 5 zu sehen ist. Das über die Elektroden abgeleitete Signal wird heutzutage verstärkt und gefiltert auf einem Computer dargestellt, auf dem es gespeichert und ausgewertet werden kann.

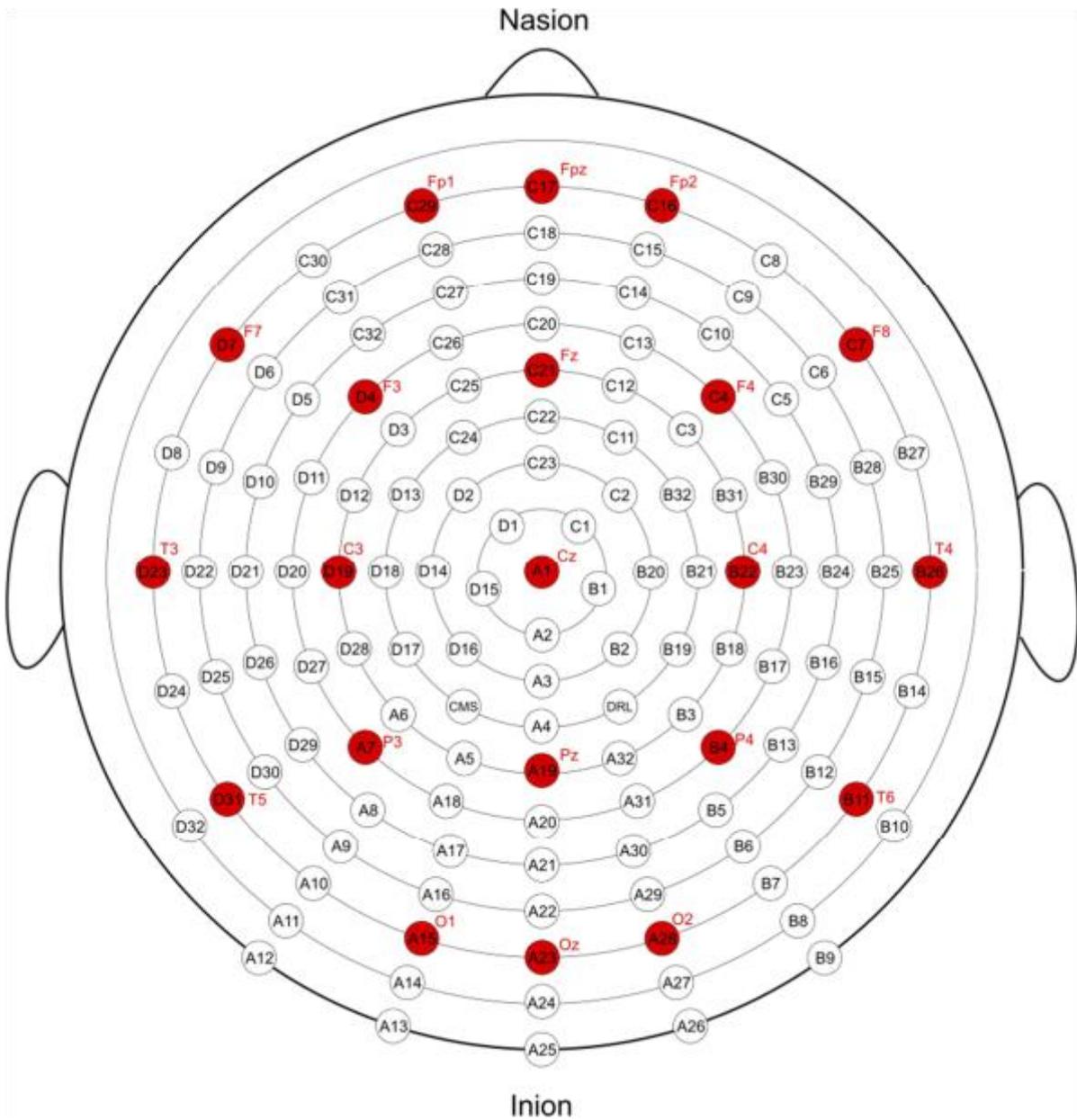


Abbildung 5 128-Kanal-EEG. Die Elektroden des 10-20-Systems sind in der Abbildung rot markiert.

3.5 Gustometer

Um gEKPs sichtbar zu machen, benötigt man, wie bereits beschrieben, viele Stimuli mit möglichst gleicher Reaktion. Damit die Reaktion auf einen gustatorischen Reiz gleich ausfällt, müssen eine Reihe von Kriterien erfüllt sein. Dies gewährleistet das Gustometer der Firma Burghart (Wedel, Deutschland), welches in Abbildung 6 dargestellt ist.

Das Gustometer ist ein Gerät, das Geschmackslösungen gepulst, nach vom Untersucher gewählten Kriterien, im Mundraum appliziert. Die Geschmackslösungen werden dabei mittels Dosiereinheiten über 12m lange Teflonschläuche von den Glasflaschen, in denen sich die verschiedenen Lösungen befinden, bis zum Auslass, vor dem der Proband sitzt, transportiert (Iannilli et al., 2015). Am Auslass enden die Schläuche gemeinsam, sodass ein einzelner Strahl auf die Zunge des Probanden trifft. Optional kann auch ein Sprühkopf angebracht werden.

Das Gustometer besitzt sieben Dosiereinheiten. Da für die neutrale Lösung, die zwischen den Stimuli appliziert wird in der Regel zwei Dosiereinheiten verwendet werden, bleiben für die Geschmackslösungen, die als Stimulus dienen, fünf weitere. In welcher Reihenfolge die Lösungen appliziert werden sollen, ist mittels eines Computers programmierbar. Ebenso sind die verschiedenen Komponenten des Reizes, nämlich Volumen, Dauer, Konzentration und die Länge des Interstimulusintervalls programmierbar (Briede, 2010). Dies ermöglicht eine Reizung mit identischen Stimuli und gibt dem Untersucher damit die Gelegenheit gEKPs sichtbar zu machen.

Eine weitere Voraussetzung für qualitativ gute EKPs ist die Applikation von rechteckigen Reizen. Ein Reiz hat eine rechteckige Form, wenn er keinen Zeitraum hat in dem der Stimulus sich verändert, sondern nur einen Zeitpunkt. Dies bewirkt, dass möglichst viele Neurone synchron erregt werden und damit das Potenzial darstellbar wird. Streng rechteckige Reize sind praktisch mit dem Gustometer nicht realisierbar und wir sprechen deshalb von quasi-rechteckigen Reizen, wo Anstiegs- und Abfallszeit sehr kurz sind (Briede, 2010).

Ein weiteres wichtiges Kriterium bei der Ableitung reiner gEKPs ist die ausschließliche Erregung der Geschmacksrezeptoren. Da sich auf der Zunge aber auch Thermo- und Mechanorezeptoren befinden, müssen diese für die Dauer in der gEKPs abgeleitet werden sollen, desensibilisiert werden. Auch dies gewährleistet das Gustometer, indem es die Flüssigkeiten gepulst abgibt. An die gepulste Abgabe der Flüssigkeiten gewöhnen sich die Mechanorezeptoren sehr schnell, sodass sie nach kurzer Zeit nicht mehr erregt werden (Briede, 2010). Die Reaktion der Thermorezeptoren wird vermieden indem die Schläuche in denen die Geschmackslösungen zum Probanden transportiert werden in einem beheizten Rohr verlaufen, das die Lösungen auf Körpertemperatur erwärmt.

Nach Benutzung müssen sämtliche Schläuche des Gustometers beispielsweise mit Injektionslösung gereinigt werden.

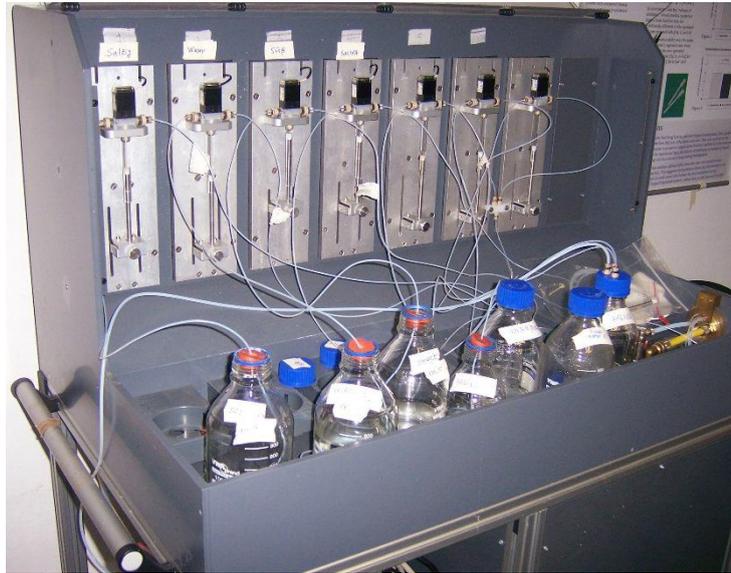


Abbildung 6 Gustometer

4 Material und Methoden

4.1 Ethikkommission

Die Studie wurde entsprechend der Vorgaben des Weltärztebundes in der Deklaration von Helsinki zu den "Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen" durchgeführt, nachdem sie von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden genehmigt wurde (EK186062009). Die Erfassung der Daten belief sich auf den Zeitraum von August bis Oktober 2011.

4.2 Probanden

An der Studie nahmen 25 freiwillige, gesunde Probanden teil, wovon 13 weiblichen und 12 männlichen Geschlechts waren. Der Altersdurchschnitt lag bei 24 Jahren mit einer Standardabweichung von 5 Jahren. Die Probanden wurden aus der Medizinischen Fakultät des Uniklinikums Carl Gustav Carus und durch persönliche Kontakte rekrutiert. In die Versuche wurden lediglich rechtshändige Probanden mit normalem Riech- und Schmeckvermögen einbezogen. Diese Kriterien wurden anhand von Fragebögen ermittelt, welche im Abschnitt 4.5.1 genauer erläutert werden. Ferner wurden die Probanden darauf hingewiesen, dass sie vor dem Versuch eine Stunde nichts essen und nichts außer Wasser trinken dürfen. Außerdem wurden sie darum gebeten sich vorher die Haare und das Gesicht zu waschen um den bestmöglichen Kontakt zwischen Haut und Elektroden zu gewährleisten und damit die Störungen bei der Ableitung mittels EEG zu minimieren.

4.3 Geschmackslösungen

Für die Versuche wurden eine salzige, eine süße und eine geschmacksfreie Lösung benötigt. Diese wurden zum Teil selbst und zum Teil in der Klinik-Apotheke des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus angemischt. Die Zusammensetzungen der Geschmackslösungen sind nachfolgend in Tabelle 1 aufgeführt.

Geschmackslösungen	Masse	Volumen (Injektionslösung)	Stoffmengenkonzentration
salzige Lösung	5,844g NaCl	500ml	200mM
süße Lösung	68,4592g Saccharose	500ml	400mM
geschmacksfreie Lösung	1,86g Kaliumchlorid; 0,21g Natriumhydrogencarbonat	1000ml	25mM Kaliumchlorid; 2,5mM Natriumhydrogencarbonat

Tabelle 1 Zusammensetzung der Geschmackslösungen

Die salzige und die süße Lösung wurden eigenhändig hergestellt. Dafür wurde als Grundlage Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad injectabilia. B.Braun, Braun AG, Melsungen, Deutschland) verwendet, welchem Saccharose (ROTH, Deutschland) bzw. NaCl (MERCK, Deutschland) zugesetzt wurden. Das genaue Mischverhältnis wurde mittels einer exakten Waage realisiert. Die Zusammensetzung der geschmacksfreien Lösung basiert auf den Hauptkomponenten des Speichels und wurde in der Klinik-Apotheke hergestellt (O'Doherty et al., 2001).

Bei den Geschmackslösungen wurde darauf geachtet, dass sie in ihrer Intensität möglichst gleich sind. Dies wurde durch Vortests verifiziert, an denen 23 gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 35 Jahren teilnahmen, wobei alle Probanden zwischen 18 und 45 Jahre alt waren. Die Probanden sollten auf einer Skala von 0 (nicht wahrgenommen) bis 100 (extrem stark wahrgenommen) die Intensität bewerten. Die durchschnittliche Intensität der salzigen Lösung betrug 37,8 bei einer Standardabweichung von 2,4, die der süßen Lösung 35,8 bei einer Standardabweichung von 3,1. Der abhängige T-Test ergab dabei für den Prüfwert $t = 1,617$ (Freiheitsgrade $df = 22$, p-Wert $p = 0,12$).

4.4 Reizapparatur

Die Apparatur zur Applikation und Registrierung des gustatorischen Reizes bestand aus dem Gustometer, zwei Computern, einer Kühlbox, dem EEG-System, einem Analog-Digital Wandler und einem USB2-Receiver. In Abbildung 7 ist der Aufbau zur Reizapplikation noch einmal veranschaulicht.

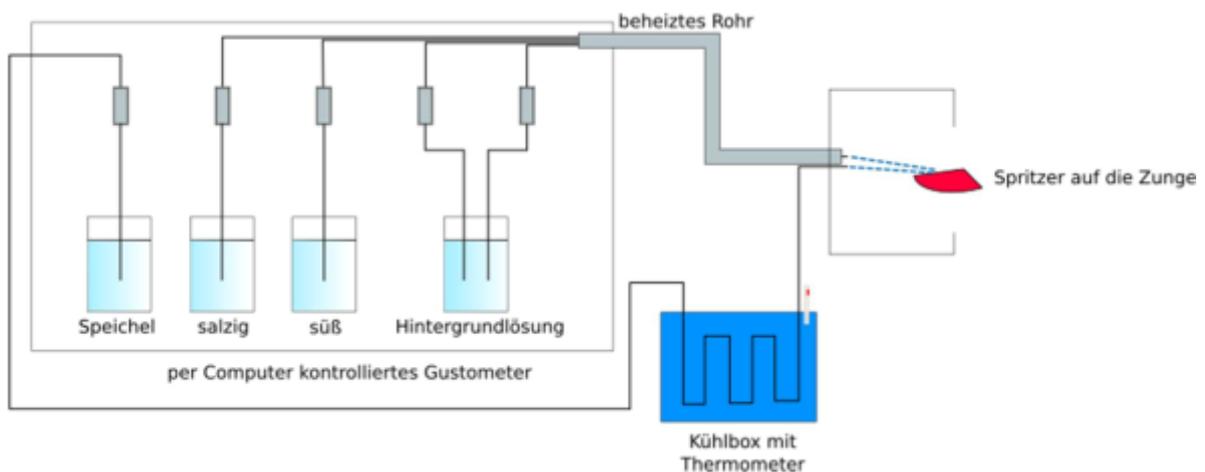


Abbildung 7 Apparatur zur Reizapplikation

Das Gustometer ist, wie in Abschnitt 3.5 beschrieben, ein Gerät, welches in der Lage ist, verschiedene Lösungen eines definierten Volumens und über eine definierte Dauer, quasi-rechteckig abzugeben, um reproduzierbare gustatorische Reize zu erhalten und damit gEKPs mittels EEG abzuleiten. In unserem Fall wurde das Gustometer GU002 (Gu002/GM05, Burghart, Wedel, Deutschland) verwendet. Die quasi-rechteckigen Reize haben hier bei einer Pulsdauer von 250ms eine Anstiegszeit von 57 ms (Iannilli et al., 2015). Die verschiedenen Komponenten des Reizes, nämlich Volumen, Dauer und Abstand der Pulse wurden mit Hilfe eines Computers programmiert. Das Volumen betrug 100 μ l bei einer Dauer pro Puls von 250ms und einem Interstimulusintervall von durchschnittlich 18s. Dies wurde zwischen 16 und 20s randomisiert um Fehler durch eine Erwartung des Stimulus durch den Probanden zu vermeiden. Zusätzlich wurde die Abfolge der verwendeten Lösungen programmiert. In dieser Arbeit wurden fünf der sieben Dosiereinheiten verwendet, wobei drei für die Stimuli und zwei für die neutrale Lösung, die in der Zeit zwischen den Stimuli appliziert wurde, benötigt wurden. Der Grund für die notwendige Doppelbesetzung der Dosiereinheiten mit neutraler Lösung, die im Folgenden als Hintergrundlösung bezeichnet wird, liegt darin, dass der Verbrauch sehr hoch ist und gewährleistet sein muss, dass keine Unterbrechungen auftreten. Deshalb wird auch eine Vakuumflasche benötigt, damit es beim Umschalten zwischen den Dosiereinheiten zu keinen Druck- und damit Flüssigkeitsumverteilungen kommt, was dazu führen würde, dass die nächste Flüssigkeitsapplikation ein geringeres Volumen hätte (Briede, 2010). Als Hintergrundlösung haben wir künstlichen Speichel verwendet. In den Flaschen mit den Stimulanzen befanden sich eine salzige Lösung, eine süße Lösung und künstlicher Speichel. Es wurden vier verschiedene Sequenzen programmiert, in denen die Abfolge der verschiedenen Lösungen festgelegt wurde, sodass jeder Stimulus dem Probanden 40 Mal präsentiert wurde.

Gestartet wurde eine Sequenz über den Computer, der das Gustometer steuert. Die Schläuche in denen sich die Geschmackslösungen befanden wurden durch ein beheiztes Rohr geleitet, welches die Lösungen auf 36°C erwärmte. In unserem Fall wurde noch ein weiterer Schlauch außerhalb des beheizten Rohres verlegt. Dieser verlief durch die Kühlbox. In dieser befand sich an dem einen Versuchstag Eiswasser, sodass eine Temperatur von ungefähr 0°C (durchschnittlich 0,6°C bei Standardabweichung von 0,3°C) herrschte um den Kältereiz zu applizieren. An dem anderen Versuchstag war sie mit warmem Wasser gefüllt von ungefähr 40°C (durchschnittlich 39,9°C bei Standardabweichung von 1,1°C) um den taktilen Reiz in etwa bei Körpertemperatur zu applizieren. Die Temperatur in der Kühlbox wurde bewusst etwas höher gewählt, um den Temperaturabfall zwischen Austreten des Schlauches aus der Box und Applikation auf der Zunge bei Körpertemperatur zu berücksichtigen. Die Schlauchenden wurden kurz hinter dem beheizten Rohr bzw. der Kühlbox zusammengeführt, sodass die Lösungen auf die gleiche Stelle der ausgestreckten Zunge des Probanden geleitet werden konnten. Abbildung 8 zeigt auf, welche Schlauchenden in den verschiedenen Sequenzen verwendet wurden.

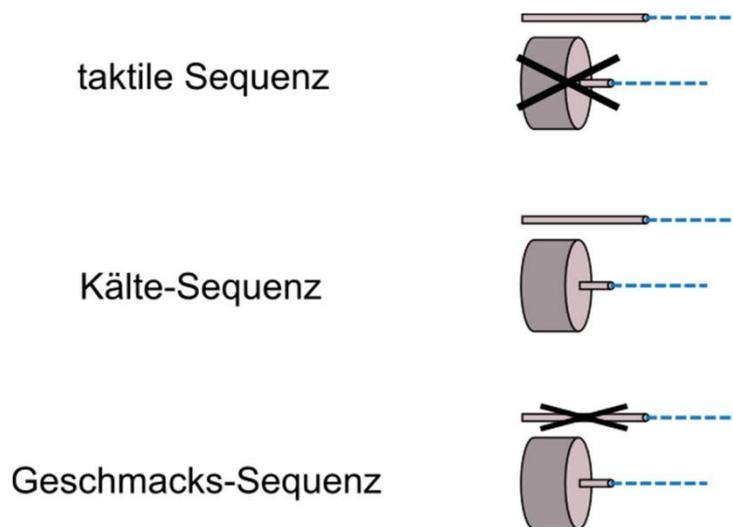


Abbildung 8 beteiligte Schlauchenden in den verschiedenen Sequenzen

Die Registrierung der Reizantwort im Gehirn wurde mit Hilfe des EEG-Systems erfasst, welches aus einer Haube mit 128 Elektroden und in diesem Fall acht externen Elektroden bestand. Die Elektroden waren mit einem Analog-Digital Wandler (BioSemi Active Two AD-box) verbunden, welcher die analogen Signale der Elektroden verstärkt und digitalisiert. Die Abtastfrequenz betrug hierbei 512 Hz. Anschließend wurden die Daten über ein Glasfaserkabel zum USB2 Receiver (BioSemi) übertragen, der den optischen Datenstrom in

ein für den Computer auslesbares USB2-Format umwandelt (Iannilli et al., 2013). Zusätzlich erhielt der Receiver auch vom Gustometer per Kabel Information über den Beginn und die Dauer des jeweiligen Stimulus in Form eines Triggers. Auf diese Weise konnte das Signal des Triggers durch den Receiver direkt in den Datenstrom eingebunden werden, der die Information zu den Elektroden enthielt. Die Daten wurden dann mittels der Software Biosemi ActiveView 605 auf dem zweiten Computer erfasst und gespeichert.

4.5 Versuchsablauf

4.5.1 Voruntersuchungen

Bevor mit dem Versuch begonnen wurde, bekamen die Probanden einen Informations- und Aufklärungsbogen zu lesen, in dem auch darauf hingewiesen wurde, dass sie den Versuch jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen dürfen. Bei sowohl mündlichem als auch schriftlichem Einverständnis in die Teilnahme an der Studie erhielten sie zunächst einen Fragebogen, in dem sie Fragen zu Krankheiten, Operationen im Kopfbereich, Alkohol- und Nikotinkonsum, subjektivem Riechvermögen und Händigkeit beantworten mussten. Dies diente dazu, die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen, welche in Tabelle 2 dargestellt sind.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter zwischen 18 und 40 Jahren	Schwangerschaft und Stillzeit
normales Riech- und Schmeckvermögen	wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der Riechfunktion einhergehen können
Rechtshändigkeit	Personen mit akuten oder chronischen Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen Personen mit relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich

Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien

Während dieser Zeit konnten offene Fragen geklärt werden. Im Anschluss wurde ermittelt, ob die Probanden ein normales Riech- und Schmeckvermögen haben, welches ebenfalls

Voraussetzung für die Teilnahme am Versuch war. Das Riechvermögen wurde mithilfe der Sniffin' Sticks und das Schmeckvermögen mithilfe von Geschmackssprays überprüft. Die genaue Untersuchung werde ich im Folgenden erläutern.

Sniffin' Sticks

Die Sniffin' Sticks sind ca. 14 cm lange Filzstifte mit einem Innendurchmesser von 1,3 cm, in denen sich ein Tampon befindet, der vorher in Duftstoff getränkt wurde (Hummel et al., 1997). Sie dienen der Unterscheidung zwischen Normosmikern und Anosmikern und werden deshalb sowohl in der Klinik als auch bei Studien verwendet um objektiv Riechstörungen zu detektieren. Ein gesamter Riechtest besteht aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest und wird deshalb als SDI bezeichnet. In unserem Fall ist der Identifikationstest ausreichend. Beim Identifikationstest wird ein Set der Firma Burghart aus 16 Riechstiften bestehend verwendet. Die verwendeten Duftstoffe sind im Alltag häufig auftretende Gerüche. Für den Test wird ein ruhiger, geruchsneutraler und gut gelüfteter Raum verwendet. Dem Probanden werden vom Untersucher die Stifte nacheinander in einem Abstand von ca. 2cm zu den Nasenlöchern einmalig dargeboten. Zu den Stiften zugehörig sind 16 Karten, pro Stift eine Karte, auf der je vier Antwortmöglichkeiten aufgeführt sind, sodass der Proband nach jedem Stift entsprechend dem „multiple-choice-Prinzip“ eine Antwortmöglichkeit auf der zugehörigen Karte auswählen muss, die für ihn am zutreffendsten erscheint. Bei mindestens 12 von 16 richtig bestimmten Gerüchen darf der Proband an der Studie teilnehmen.

Geschmackssprays

Die Sprays dienen dem Nachweis einer normalen Geschmacksfunktion. Das Testkit wurde in der Klinik-Apotheke des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus hergestellt und besteht aus 4 Sprayflaschen mit den Qualitäten süß, sauer, salzig und bitter, deren Zusammensetzung in Tabelle 3 aufgeführt ist. Der Test läuft folgendermaßen ab: Der Proband setzt eine Augenbinde auf und öffnet den Mund. Dann wird vom Untersucher ein Sprühstoß des ersten Geschmackssprays in den Mund des Probanden appliziert, woraufhin dieser sich für eine Geschmacksqualität entscheiden muss. Im Anschluss nimmt der Proband etwas Wasser zu sich um wieder Geschmacksneutralität im Mund herzustellen. Bei korrekter Antwort folgt der nächste Sprühstoß nach dem gleichen Procedere und so weiter. Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen alle vier Qualitäten beim ersten Mal richtig erkannt werden.

Qualität	Zusammensetzung
süß	1,0g Saccharose in 10g konserviertem Wasser
sauer	0,5g Zitronensäure in 10g konserviertem Wasser
salzig	0,75g NaCl in 10g konserviertem Wasser
bitter	0,005g Chininhydrochlorid in 10g konserviertem Wasser

Tabelle 3 Zusammensetzung der Lösungen der Geschmackssprays

4.5.2 Vorbereitung der Messung

Bevor die Messung beginnen konnte, musste der Proband entsprechend vorbereitet und eingewiesen werden. Zunächst wurde er gebeten Kopfschmuck und Kontaktlinsen abzuzeigen, da der Schmuck die Anlage des EEGs behindert und die Kontaktlinsen die Augen austrocknen und somit zu vermehrtem blinzeln führen, was bei EEG-Aufzeichnungen zu Artefakten führt. Danach wurden die Stellen im Gesicht an denen die externen Elektroden platziert werden sollten mit spezieller Sandcreme und Alkohol gereinigt um einen möglichst guten Kontakt zu gewährleisten. Anschließend wurden acht externe EEG-Elektroden angebracht, wie in Abbildung 9 dargestellt.

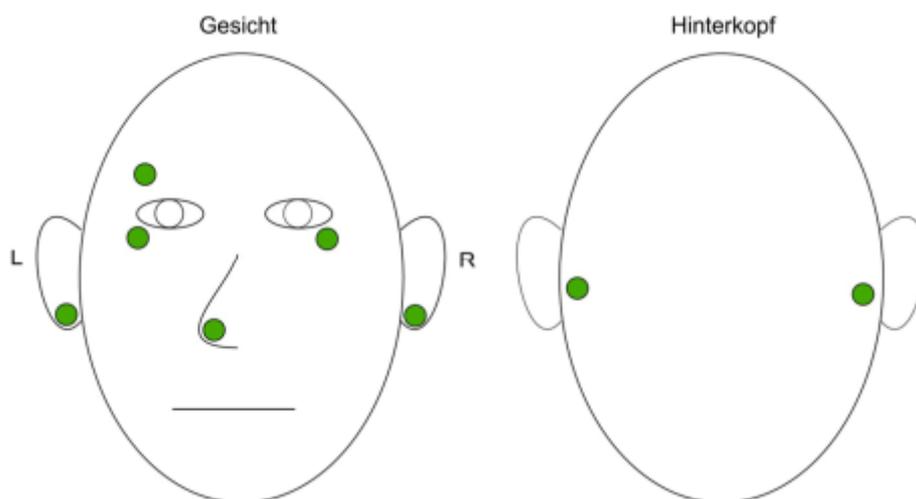


Abbildung 9 Platzierung der externen Elektroden

Dabei dienen die Elektroden an Ohrläppchen, Nase und im Mastoidbereich als mögliche Referenzelektroden und die Elektroden ober- und unterhalb der Augen wurden für die Detektion von Artefakten durch Lidschlag und Augenbewegung verwendet. Im Anschluss

wurde der Kopf auf die gleiche Weise vermessen, wie auch bei Anbringung des bekannten 10-20-Systems, welches in Abschnitt 3.4.3 beschrieben ist. Dazu wurde sagittal die Strecke zwischen Nasion und Inion und quer die Strecke zwischen den präaurikulären Regionen vermessen um die Elektrode A1 der Haube an der Kreuzungsstelle auf jeweils halber Strecke der Linien in Kopfmittle zu platzieren. Nachdem die Haube (Biosemi, Amsterdam, NL) aufgesetzt und unter dem Kinn verschlossen war, wurde die Messung wiederholt und der Sitz der Haube gegebenenfalls korrigiert. Die Haube vereinfacht das Anbringen der 128 Elektroden sehr, da sie über markierte Steckplätze für die Elektroden verfügt und die anderen Elektrodenpositionen dementsprechend nicht mehr ausgemessen werden müssen. In die einzelnen Steckplätze wurde Elektrodengel (Signa gel—Parker laboratories, Inc. Fairfield, New Jersey) in Form einer Säule gegeben um den Kontakt zwischen Elektrode und Kopfhaut sicher herzustellen. Das Signa Gel enthält außerdem Salze, deren Ionen die Leitfähigkeit verbessern. Nachdem alle 128 Elektroden befestigt und mit der AD-Box verbunden waren, konnte die Aufzeichnung des EEGs auf dem Computer mittels der Software Biosemi ActiveView verfolgt und zunächst der Kontakt der einzelnen Elektroden überprüft werden. Bei schlechtem Kontakt, ersichtlich an starken Schwankungen, wurde ein weiteres Mal Elektrodengel appliziert um den Kontakt zu verbessern. Die Funktion der externen Elektroden im Bereich der Augen wurde über das Blinzeln getestet. Dann wurde der Proband am Messplatz, wie in Abbildung 10 dargestellt ist, eingewiesen.

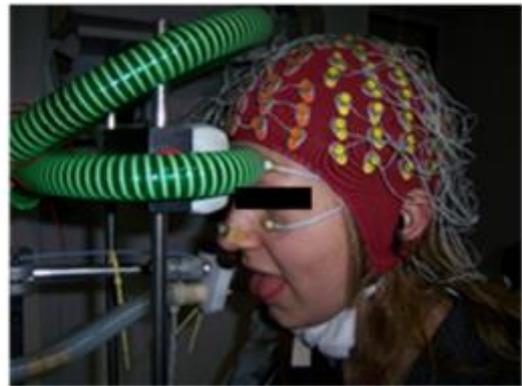


Abbildung 10 Versuchsaufbau am Sitzplatz. Das linke Bild zeigt den Messplatz, das rechte Bild die Sitzposition der Probanden während der Versuche.

Zunächst sollte der Proband dort eine möglichst bequeme, nach vorn gelehnte Haltung einnehmen und die Zunge herausstrecken. Die nach vorn gebeugte Haltung ist notwendig, damit die applizierte Lösung aus dem Mund herauslaufen kann. In dieser Position sollte er sich möglichst wenig bewegen, blinzeln und schlucken, da jede dieser Bewegungen zu Artefakten führt. Linker Hand des Probanden stand in ungefähr einem Meter Entfernung ein Monitor auf dem sich in Augenhöhe ein größeres Quadrat relativ langsam beliebig über den Bildschirm

bewegte. Die Aufgabe des Probanden war es nun mit der rechten Hand an der Maus den Mauszeiger in Form eines weißen Punktes in dem Quadrat zu halten. Dieses einfache Computerspiel dient wiederum der Reduktion von Artefakten, indem es die Vigilanz des Probanden aufrechterhält, das Blinzeln reduziert und starke Augenbewegungen vermeidet (Iannilli et al., 2013). Um die Umgebung möglichst reizarm zu gestalten wurde die Messung zum einen im Dunkeln durchgeführt und zum anderen erhielt der Proband In-ear-Kopfhörer, die ihm weißes Rauschen in einer Lautstärke von 80 bis 85 dB darboten. Weißes Rauschen ist das Geräusch, welches entsteht, wenn alle Frequenzen des hörbaren Bereichs mit derselben Amplitude abgespielt werden. Dies dient dem Verdecken von nicht eliminierbaren Umgebungsgeräuschen, welche beispielsweise durch das Gustometer verursacht wurden und damit der Vermeidung EKPs akustischer Genese, die erneut Artefakte darstellen. Im Anschluss erfolgte noch ein Testlauf jeder Sequenz um den Probanden an die Gegebenheiten zu gewöhnen und die Position des Strahls auf der Zunge zu optimieren. Dieser sollte mittig im vorderen Bereich auftreffen ohne Zähne oder Lippen zu berühren. Bei den Messungen mit zwischengeschalteter Kühlbox musste vorher die Temperatur in der Box mittels Thermometer erfasst werden, die bei der Kälte-Sequenz 2°C nicht überschreiten und bei der taktilen Sequenz 38°C nicht unterschreiten durfte.

4.5.3 Ablauf der Messung

Es gab vier Sequenzen. Diese wurden an zwei Tagen durchgeführt, wobei an jedem Tag eine kurze a zwölf Minuten und eine längere a 25 Minuten durchgeführt wurde. Die kurzen Sequenzen waren die Stimulation mit Kälte (Kälte-Sequenz) und die taktiler Stimulation (taktile Sequenz). Die langen Sequenzen die Stimulation mit Salz und Süße auf der Basis künstlichen Speichels (Geschmackssequenz) und eine Wassersequenz, die nicht Bestandteil dieser Arbeit ist, aber aufgrund ihres Einflusses auf den Versuchsablauf dennoch erwähnt gehört. Die Reihenfolge der Messungen wurde variiert um systemische Fehler zu vermeiden. Außerdem wurden zwei verschiedene Geschmackssequenzen verwendet, die sich in der Reihenfolge der Stimuli unterschieden. Allerdings wurde aufgrund technischer Gegebenheiten die Wasser-Sequenz gemeinsam mit der taktilen Sequenz und die Kälte-Sequenz immer gemeinsam an einem Tag mit der Geschmackssequenz durchgeführt. Dementsprechend konnten nur die Tage und die Reihenfolge der Sequenzen an einem Tag variiert werden. Nach der ersten Sequenz wurde eine kurze Pause gemacht, wo etwas Wasser getrunken werden konnte, die Gliedmaßen bewegt und Beschwerden geäußert. Vor der zweiten Messung wurde der Kontakt der Elektroden noch einmal überprüft.

Die Registrierung der EEG-Daten erfolgte mittels der Software Biosemi ActiveView 605 reizsynchron. Um die Messung nach entsprechender Vorbereitung, wie in Abschnitt 4.5.2 beschrieben, zu starten, wurde zunächst im Programm die Aufzeichnung des EEGs gestartet

und nachfolgend am anderen Computer, der das Gustometer kontrollierte, die gewünschte Sequenz. Während der Messung wurde der Proband mit Hilfe einer Kamera überwacht. Nach der letzten Stimulation wurde die EEG-Aufzeichnung sofort beendet.

4.5.4 Nachbereitung der Messung

Nach jeder Messung wurden Haube und Elektroden mit warmem Wasser gereinigt um das wasserlösliche Elektrodengel zu entfernen. Bei mehreren Probanden täglich musste die Haube trockengeföhnt werden, wobei darauf zu achten war, dass nur eine geringe Hitzestufe verwendet wurde um die Haube nicht zu schädigen. Zusätzlich wurden Hilfsmittel, wie Kopfhörer und Spritzen, die mit dem Probanden in Kontakt gekommen waren, desinfiziert. Am Ende jedes Tages wurde das Gustometer mit Wasser für Injektionszwecke gereinigt und anschließend leer gespült. Die Geschmackslösungen wurden zwischen den Versuchstagen im Kühlschrank aufbewahrt.

4.6 Datenanalyse

Nachdem die Versuche abgeschlossen waren, erfolgte die Auswertung der EEG-Daten. Hierfür wurde die Software Cartool (Version 3.51) verwendet. Mit Hilfe dieser Software konnten die Rohdaten, die durch Biosemi ActiveView 605 aufgezeichnet wurden, nun weiterverarbeitet werden. Zunächst erfolgte der Ausschluss von artefaktbehafteten Stimulusreaktionen und die Bereinigung gestörter Elektroden. Im Anschluss konnten die Stimulusreaktionen der Probanden gemittelt und damit die EKPs sichtbar gemacht werden. Es folgte die klassische Analyse des Potenzials anhand der fünf hierfür typischen Elektrodenpositionen und im Anschluss die neuartige Herangehensweise bei der zunächst Randomisierungstests parallel zur *microstate segmentation* inklusive *microstate fitting* durchgeführt wurden. Dies ermöglicht schlussendlich die *source localisation*, mit Hilfe derer die Areale im Gehirn detektiert werden können, die an der Verarbeitung der verschiedenen Reize beteiligt sind. Die einzelnen Schritte werden im Folgenden genauer erläutert.

4.6.1 Schritte zur Bildung des Mittelwertes der EKPs

EKPs haben nur sehr geringe Amplituden, weswegen es notwendig ist aus vielen dieser Potenziale den Durchschnitt zu bilden, damit die reizunabhängigen Wellen des EEGs gegen Null gemittelt werden und die reizabhängigen Wellen sichtbar werden. Dafür ist eine Reihe von Schritten notwendig.

Der Beginn des Stimulus wurde durch den USB-2 Receiver mit einem Trigger im EEG versehen, damit später exakt nachvollzogen werden konnte, wann die Stimuli erfolgten. Zunächst wurden die Trigger angepasst, d.h. es wurde zum einen überprüft, ob die geplanten

40 Trigger vorhanden waren und zum anderen wurden entsprechende Marker gesetzt um bei verschiedenen Stimulusqualitäten wie süß und salzig in einer EEG-Aufzeichnung, auch getrennte Auswertungen für die verschiedenen Stimuli durchführen zu können d.h. alle salzigen Stimuli für den salzigen Durchschnittsstimulus und alle süßen separat. Es kam auch vor, dass zusätzliche fehlerhafte Trigger vorhanden waren, wahrscheinlich aufgrund einer Irritation des USB-Receivers. In diesen Fällen wurde das gesamte EEG überprüft und der oder die falsch gesetzten Trigger nicht in die Auswertung mit einbezogen, indem sie nicht mit Markern versehen wurden. Es wurden auch die korrekten Trigger entfernt, wenn sie sich in einem Bereich von zwei Sekunden um den fehlerhaften Trigger befanden. Die korrekten Trigger konnten wir aufgrund der uns bekannten Interstimuluszeiten und der Dauer des Triggers von den fehlerhaften problemlos unterscheiden.

Danach konnten mittels Cartool die Abschnitte selektiert werden, in denen der Stimulus stattfand. Dabei wurde ein Zeitraum ausgewählt, der fast zwei Sekunden betrug um den Stimulus und die vollständige Reaktion des Gehirns darauf festzuhalten, nämlich von 100 Messpunkten vor dem Marker, was bei einer Abtastfrequenz von 512 Hz 195ms beträgt bis 800 Messpunkte (1563ms) nach ihm. Die Messpunkte vor dem Stimulus dienten der Ermittlung der Grundlinie, welche im folgenden Baseline genannt wird. Außerdem wurden ein Hochpassfilter von 0,1 Hz, ein Tiefpassfilter von 15 Hz und ein Kerbfilter von 50 Hz ausgewählt. Hoch- und Tiefpassfilter sorgen dafür, dass Signale die weit außerhalb des erwarteten Frequenzbereichs der EKPs liegen, gedämpft werden. Der Kerbfilter dient dazu eine bestimmte Frequenz oder einen kleinen Frequenzbereich stark zu dämpfen. 50 Hz ist die Frequenz des Wechselstroms in unserem Stromnetz, weswegen hier zusätzlich ein Kerbfilter eingesetzt wurde um die Störungen durch die Netzfrequenz weiter zu dämpfen.

Im nächsten Schritt wurde nun jeder einzelne Abschnitt auf verbliebene Artefakte überprüft. Dazu wurden noch die externen Elektroden zugeschaltet, anhand derer Lidschlag- und Augenbewegungsartefakte leicht detektierbar waren. Abschnitte mit Artefakten wurden aussortiert. Es mussten mindestens acht der 40 Abschnitte pro Proband erhalten bleiben, damit die Sequenz des Probanden zur Bildung des Mittelwertes weiterverwendet werden konnte. Bevor der Mittelwert jedoch gebildet wurde, mussten zunächst einzelne stark gestörte Elektroden interpoliert werden. Die Interpolation dient der nachträglichen Korrektur von offensichtlich falschen Messwerten. Dazu werden die vorhandenen Messwerte der gestörten Elektrode verworfen und mit Hilfe der Messwerte der räumlich benachbarten Elektroden neue Werte berechnet, die schätzungsweise eigentlich abgeleitet worden wären, wenn der Kontakt nicht gestört gewesen wäre.

Nun wurde der Durchschnitt aus allen Stimulusreaktionen aller Probanden für jede Qualität gebildet. Als Referenz konnten die Elektroden am Mastoid beidseits ausgewählt werden, welche gern bei der Ableitung von EEGs verwendet werden. Die Reserve-Referenzelektroden

an Ohriäppchen und Nase wurden nicht benötigt, da die Registrierung am Mastoid problemlos verlief. Zusätzlich wurde eine sog. *baseline correction* durchgeführt, wodurch die *Baseline*, welche in diesem Fall durch die ersten 100 Messpunkte charakterisiert ist, von den übrigen Messwerten subtrahiert wurde. Dies bewirkte visuell eine vertikale Verschiebung, sodass die *Baseline* im Bereich der 0-Linie zu liegen kommt. Auf diese Weise sind die Potenzialänderungen einfacher abzulesen und die EKPs leichter zu vergleichen.

4.6.2 Klassischer Ansatz mit fünf Elektroden

Die Studien zu EKPs werden häufig mit fünf ausgewählten Elektroden durchgeführt. Demnach wurde auch in dieser Studie der klassische Ansatz zusätzlich verfolgt und aus den 128 Elektroden die fünf Elektroden Fz (entspricht C21 im 128-Elektroden System), Cz (A1), C4 (B22), C3 (D19) und Pz (A19) ausgewählt, wie in Abbildung 11 noch einmal veranschaulicht ist, und der Gesamtdurchschnitt für diese gebildet.

Die entstandenen Kurven wurden unterschiedlich stark gefiltert. Dies diente dem Glätten der Kurven, wobei darauf geachtet wurde nicht zu viel Information wegfallen zu lassen. Im Einzelfall wurde für die salzige Reizantwort 8Hz, die süße 6Hz, Kälte 12Hz und die taktile 10 Hz verwendet.

Auch hier wurde noch eine *baseline correction* durchgeführt. Mit Hilfe dieser Daten konnten nun, entsprechend Abschnitt 3.4.2, die Latenz und die Amplitude von P1, N1 und P2 für die verschiedenen Stimuli an den fünf Elektrodenpositionen bestimmt werden. Mittels CARTOOL war es weiterhin möglich die Verteilung der Potenziale zu den Zeitpunkten P1, N1 und P2 darzustellen und zudem statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Reizantworten durch gepaarte t-Tests hervorzuheben.

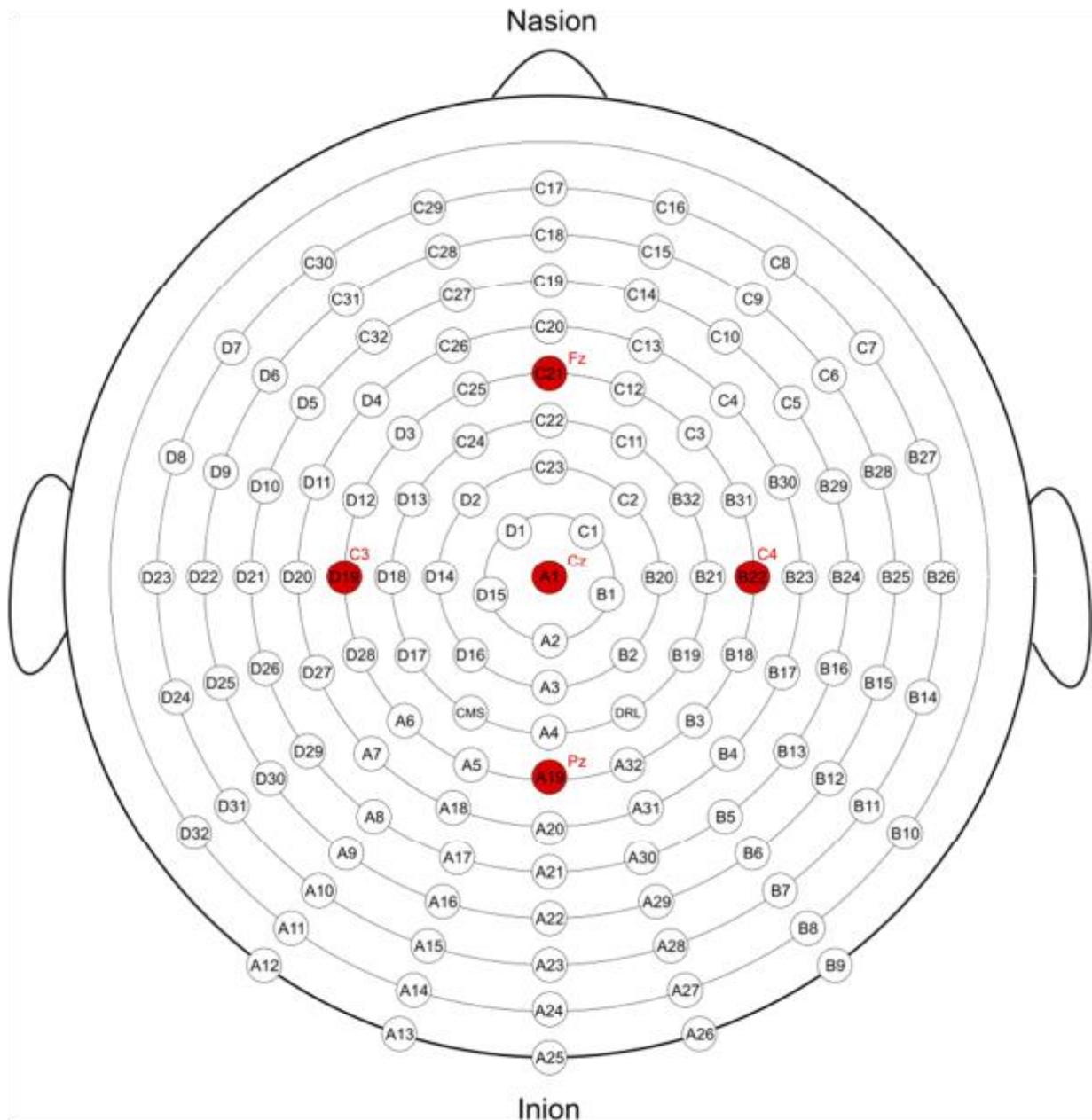


Abbildung 11 128-Kanal-EEG. Die rot markierten Elektroden entsprechen den fünf Elektroden, die typischerweise für den klassischen Ansatz gewählt werden.

4.6.3 Randomisierungstest

Im Anschluss wurden die aus sämtlichen 128 Elektroden gemittelten EKPs weiter analysiert. Dazu wurden zunächst Randomisierungstests durchgeführt. Diese dienen dem Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede in Bezug auf die Potenzialverteilungen der verschiedenen Stimulusreaktionen abhängig von der Zeit. Grundlage für die Randomisierung bildet die *Global Map Dissimilarity* (GMD). Sie misst den Grad des Unterschieds zwischen verschiedenen Potenzialverteilungen. Dabei reichen die Werte von 0 bis 2. Der Wert 0 sagt

aus, dass kein Unterschied zwischen beiden Potenzialverteilungen besteht, der Wert 2, dass sie genau entgegengesetzt sind (Brunet et al., 2011).

Bei den Randomisierungstests wurden nun die GMD der bereits ermittelten Gesamtmittelwerte mit durch Permutation der Daten errechneten Gesamtmittelwerten verglichen (Iannilli et al., 2013). Bei einer Permutation werden die Daten in jeder vorhandenen Möglichkeit angeordnet bzw. zugeordnet.

Cartool stellt das Ergebnis in Form roter Balken dar, die die Zeitabschnitte markieren, in denen zwischen zwei Konditionen signifikante Unterschiede bestehen.

Dies ist auch gleichzeitig eine Kontrolle für die *microstate segmentation*, da zu den Zeiten, wo signifikante Unterschiede in der Potenzialverteilung bestehen auch die *microstates* mit ihrer stabilen Potenzialverteilung verschieden sein sollten.

4.6.4 Microstate segmentation

Parallel zu den Randomisierungstests wurde die *microstate segmentation* durchgeführt. Diese teilt die Stimulusreaktion in verschiedene *microstates* ein. *Microstates* sind Abschnitte von mehreren Zehntel Millisekunden, in denen sich das elektrische Feld des Gehirns nicht nennenswert ändert, bevor es sich dann schlagartig in einen anderen *microstate* umwandelt, in dem es dann wiederum für einige Zeit verbleibt. Lehmann und Kollegen waren die ersten, die diese Beobachtung beschrieben haben und sie *functional microstates* nannten (Brunet et al., 2011). Dies lässt annehmen, dass die Verarbeitung im Gehirn nicht in einem kontinuierlichen Fluss sondern schrittweise abläuft und dass die Abfolge der *microstates* den Weg der Informationsverarbeitung im Gehirn beschreibt (Iannilli et al., 2013).

Um die *microstates* zu definieren, haben wir die Software Cartool verwendet. Cartool berechnet anhand der gemittelten Daten eine bestimmte Anzahl an *maps*, die die konstante Potenzialverteilung darstellen, durch welche der gesamte Datensatz am besten repräsentiert ist. Dabei kann der Auswertende einstellen, wie hoch die Übereinstimmung zwischen der von Cartool entworfenen *map* und den tatsächlichen Daten mindestens sein muss. Ein Beispiel für eine von Cartool berechnete *microstate segmentation* inklusive der *maps* ist in Abbildung 12 dargestellt.

Die Grundlage der *microstate segmentation* bei Cartool ist die *Global Field Power* (GFP). Die GFP entspricht der Standardabweichung der Potentiale an allen Elektroden zu einem bestimmten Zeitpunkt (Murray et al., 2008). Die entstehende Kurve wird in die verschiedenen *microstates* unterteilt, dabei stehen unterschiedliche Farben für unterschiedliche *microstates*. Die Potenzialverteilung während jedes einzelnen dieser *microstates* kann in der zugehörigen *cluster map* angeschaut werden. Diese stellt die Potenzialverteilung auf der Kopfschwarte in unterschiedlichen Farben dar. Dabei zeigt eine Rotfärbung Potentiale im positiven und eine Blaufärbung Potentiale im negativen Voltbereich an.

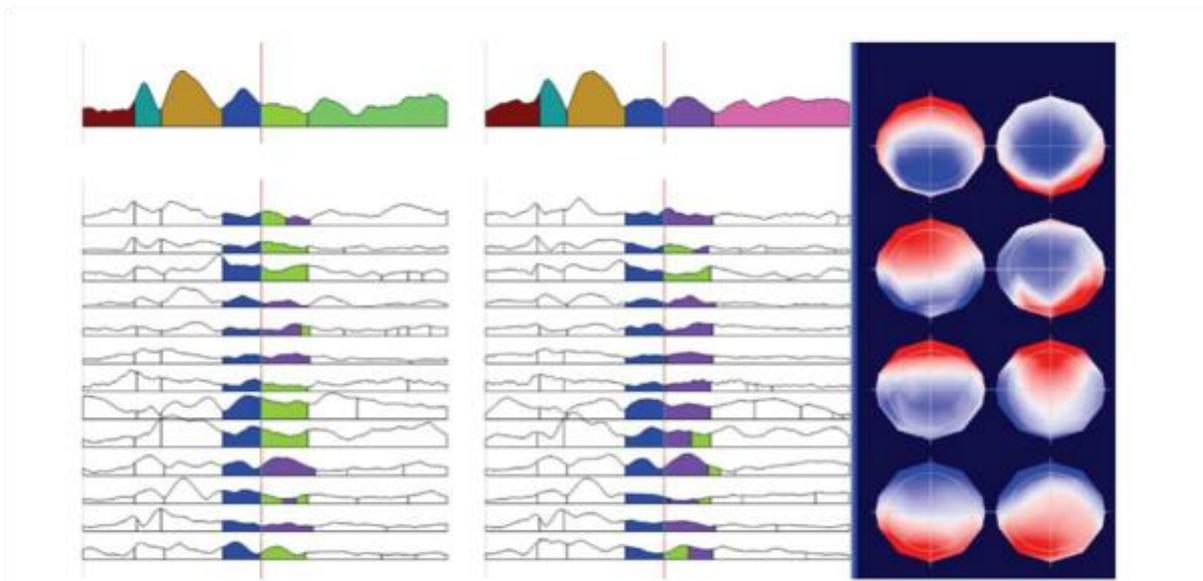


Abbildung 12 microstate segmentation. Im oberen Teil der Abbildung ist die jeweilige microstate segmentation für zwei verschiedene Konditionen dargestellt. Die zugehörigen cluster maps befinden sich auf der rechten Seite. Unterhalb der microstate segmentation ist die statistische Überprüfung dieser zu sehen. Dabei werden die gefundenen cluster maps den EKPs der einzelnen Probanden zugeordnet (Brunet et al. 2011).

4.6.5 Microstate fitting

Die *microstate segmentation* bedient sich lediglich der Gesamtmittelwerte der Daten um die *microstates* zu definieren. Dies ist letztendlich nur eine grobe Schätzung, da man nicht davon ausgehen kann, dass bei allen Probanden die gleichen Verarbeitungsschritte im Gehirn ablaufen und somit die gleichen *microstates* zu finden sind. Deshalb schließt sich an die *microstate segmentation* noch das *microstate fitting* an. Beim *microstate fitting* werden die EKPs jedes Probanden und jeder Qualität mit den errechneten *microstates* bzw. den *cluster maps* der *microstate segmentation* verglichen und zu jedem Zeitpunkt die *map* ausgewählt, die am ehesten mit den individuellen Daten in Bezug auf die GMD korreliert. Um ein gewisses Maß an Kontinuität herzustellen, können auch diese Daten mittels Cartool gefiltert werden. Die Filteroptionen beziehen sich zum einen darauf, dass eine hohe Korrelation zwischen den *cluster maps* und den GMDs vorhanden sein sollte und zum anderen, dass die Mehrheit der umgebenden Messungen zum gleichen *microstate* gehören. Auf diese Weise filtert man die statistisch signifikanten *microstates* aus der *microstate segmentation* heraus (Brunet et al., 2011).

4.6.6 Source localisation

Diese *microstates* mitsamt der zugehörigen *cluster maps* zeigen nun annehmbar die Potenzialverteilung über dem Kopf während der verschiedenen Arbeitsschritte der Reizverarbeitung an. Außerdem erhält man durch die *microstate segmentation* und das *microstate fitting* Informationen darüber, wie viele Verarbeitungsschritte wahrscheinlich stattfinden, in welcher Reihenfolge und inwieweit dies bei verschiedenen Stimuli übereinstimmt oder differiert. Was allerdings weiter unklar ist, ist welche Regionen im Gehirn an dieser Verarbeitung beteiligt sind.

Dies zu ermitteln ist auch nicht ohne weiteres möglich, da die auf der Kopfschwarte gemessenen Daten nicht die Lokalisation der aktiven Neurone im Gehirnnieren anzeigen. Eine Aktivierung unterschiedlicher Regionen im Gehirn kann an einer Elektrode exakt das gleiche Potenzial hervorrufen, was die Lokalisationszuordnung schwierig gestaltet. Was jedoch nicht möglich ist, ist das Gegenteil. Wenn das gleiche Areal aktiviert ist, kann es kein unterschiedliches Potenzial geben. Dies ist der Ausgangspunkt zur Lösung des inversen Problems, also des Problems, dass man anhand der Auswirkung auf die Ursache schließen möchte. Dazu mussten vorab Hypothesen darüber aufgestellt werden, welches Areal aktiv ist und wie sich die abgeleiteten Potenziale demzufolge verhalten müssten. Über diesen Weg wurden in den letzten zwei Jahrzehnten viele Hypothesen aufgestellt, die durch intrakranielle Ableitungen, Läsionsstudien und andere bildgebende Verfahren verifiziert und als sog. *inverse solution* Algorithmen implementiert wurden (Michel et al., 2004; Brunet et al., 2011).

Die verwendete Software Cartool stellt einige der am häufigsten verwendeten *inverse solution* Algorithmen zur Auswertung zur Verfügung. Diese lauten WMN, LORETA, LAURA und EPIFOCUS. Wir verwendeten den LAURA-Algorithmus. Das Gehirn besteht hier aus 3000-5000 Punkten, die gleichmäßig über die graue Substanz verteilt und in ein 3D-Gitter eingeordnet sind. Im LAURA-Algorithmus sind biophysische Gesetze Bestandteil der *inverse solution*, sodass die ermittelte Aktivität an jedem der Punkte sowohl von den vorhandenen Daten, als auch von den Gesetzen der Biophysik abhängig ist (Michel et al., 2004). Die erhaltenen Daten werden räumlich im MNI (Montreal Neurological Institute), einem MRT dargestellt, das einem anhand von Studien ermittelten menschlichen Durchschnitts-MRT entspricht und in dem jedem der 5000 gleichmäßig verteilten Punkte, die zugehörigen TALAIRACH Koordinaten und die anatomische Bezeichnung zugeordnet sind.

Abbildung 13 zeigt ein Beispiel für die Darstellung der *source localisation* in CARTOOL. Die aktivierten Areale können in den üblichen Schnittbildern d.h. frontal, horizontal und sagittal betrachtet werden. Dabei sind die Areale mit erhöhter Aktivität auf den Schnittbildern durch eine farbliche Markierung gekennzeichnet. Diese reicht von einer Grünfärbung für relativ schwache Aktivierung über eine Gelbfärbung bis hin zu einer Rotfärbung bei starker Aktivierung. Mithilfe der Maus können die TALAIRACH Koordinaten der in den aktivierten

Areaen befindlichen Punkte abgelesen werden. Mit Hilfe dieser Koordinaten konnten die Hirnareale bestimmt werden, die im jeweiligen *microstate* aktiv sind. Dazu wurde neben CARTOOL auch das WFM PickAtlas Tool 2.2 als ein Bestandteil von SPM verwendet.

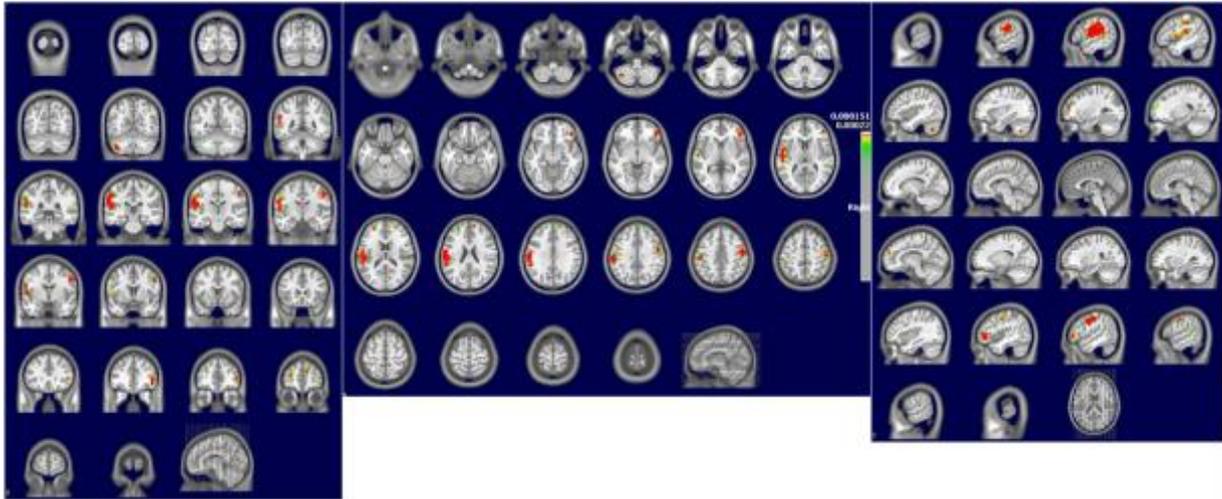


Abbildung 13 source localisation für Schnittbilder in allen drei Ebenen

5 Ergebnisse

5.1 Probandenkollektiv

An der Studie nahmen 25 Probanden teil. In der nachfolgenden Tabelle 4 ist die Altersverteilung der beteiligten Probanden in Abhängigkeit von ihrem Geschlecht aufgeschlüsselt.

	Anzahl	Minimum	Maximum	Durchschnitt	SD
Weiblich	13	21	40	24,9	6,5
Männlich	12	21	27	22,4	1,7
Gesamt	25	21	40	23,7	4,9

Tabelle 4 geschlechtsspezifische Altersverteilung der Probanden in Jahren

5.2 manuelle Temperaturmessung

Da der Schlauch für die taktile Reizung und den Kältereiz außerhalb des beheizten Rohres durch eine Kühlbox verlief, musste die Temperatur vor jeder Sequenz manuell überprüft werden. Dabei sollte die Temperatur bei der taktilen Reizung ca. 40°C betragen und bei der Kältemessung ca. 0°C. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die gemessenen Temperaturen.

	Anzahl	Minimum	Maximum	Durchschnitt	SD
Kälte-Sequenz	25	-0,2	1,6	0,6	0,3
taktile Sequenz	25	38	43	39,9	1,1

Tabelle 5 Temperaturverteilung in °C

5.3 EEG-Daten

5.3.1 Mittelwerte der evozierten Potenziale

Für die Bildung der Mittelwerte konnten von den jeweils 25 Messungen pro Kondition letztendlich je 24 der Geschmackssequenzen, 23 der Kälte-Sequenz und 22 der taktilen Sequenz nach Artefaktauschluss verwendet werden. Abbildung 14 zeigt die berechneten

Mittelwerte der evozierten Potenziale aus allen 128 Elektroden für die vier verschiedenen Konditionen. Aufgrund dessen, dass das erhaltene Signal für die Kondition „süßer Geschmack“ nicht ausreichend abgrenzbar war, mussten wir es bei der weiteren Bearbeitung ausschließen. Ursächlich war möglicherweise, die relativ hohe Menge an gelöstem Zucker. Dies hat die Viskosität der hergestellten Lösung erhöht, sodass sie für das Gerät zu dickflüssig war und die Pulse nicht exakt abgegeben werden konnten, was in der Konsequenz zu Ungenauigkeiten des Stimulusbeginns und damit auch der Stimulusreaktion geführt hat.

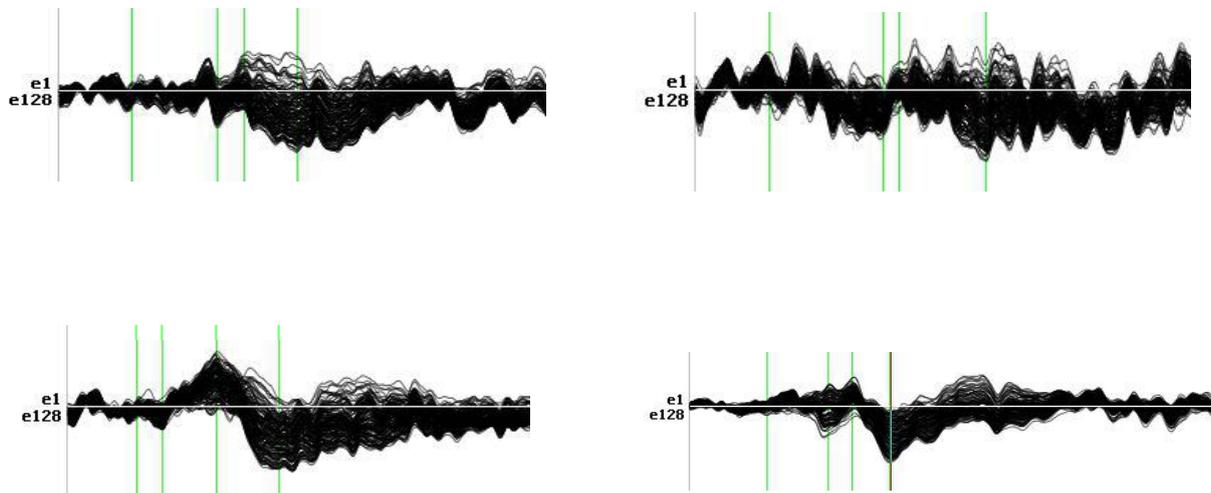


Abbildung 14 Gesamtmittelwerte der evozierten Potenziale der Konditionen a) bis d) mit Referenz zum Mastoid beidseits

5.3.2 Klassischer Weg

In Abbildung 15 sind die gemittelten Daten der EKPs der verschiedenen Konditionen in der klassischen Variante mit den fünf typischen Elektroden zu sehen.

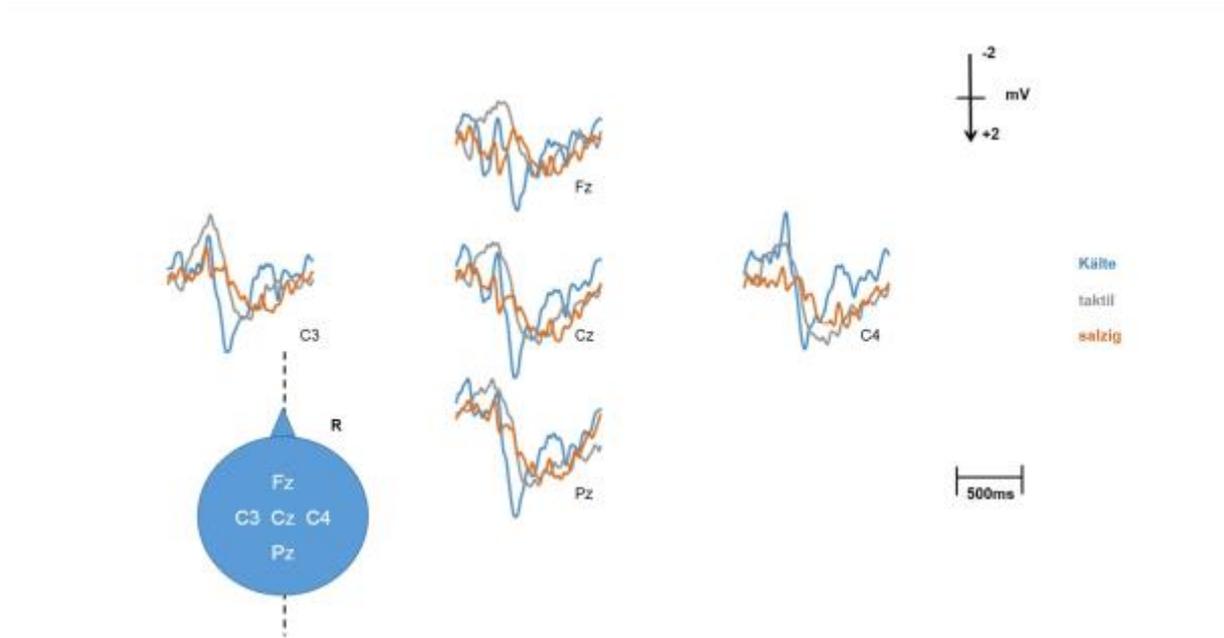


Abbildung 15 Mittelwerte der EKPs der verschiedenen Stimuli an den fünf klassischen Ableitpunkten. Der Stimulusbeginn entspricht dem Beginn der Kurven. Pz, Fz, Cz, C3 und C4 haben als Referenz das linke und rechte Mastoid.

Für jede Elektrode und jede Stimulusart wurden nun P1, N1 und P2 in Bezug auf Latenz und Amplitude bestimmt. Dabei ergaben sich für die verschiedenen Stimuli folgende, in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellten, Mittelwerte und Standardfehler. Abbildung 16 und Abbildung 17 veranschaulichen diese Werte grafisch.

	P1	N1	P2
salzig	300 ± 30 ms	397 ± 40 ms	583 ± 58 ms
Kälte	204 ± 20 ms	284 ± 28 ms	409 ± 41 ms
taktil	97 ± 10 ms	294 ± 29 ms	526 ± 53 ms

Tabelle 6 Latenzen der verschiedenen Stimuli

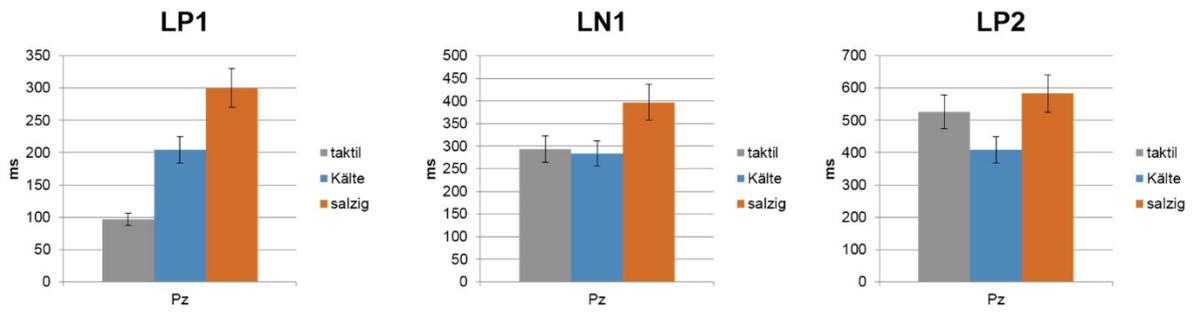


Abbildung 16 Latenzen für P1, N1 und P2 der verschiedenen Stimuli

Die Latenzzeit bis zum ersten positiven Gipfel schwankte bei den verschiedenen Reizarten zwischen ca. 100 und 300ms. Der taktile Reiz hatte dabei die kürzeste Reaktionszeit aller, wohingegen der Kältereiz am schnellsten den zweiten positiven Gipfel erreichte. Für beide waren die Latenzzeiten durchweg kürzer als für den Geschmacksstimulus salzig.

	Position	P1-N1	N1-P2
salzig	Cz	1,19 ± 0,12 µV	2,58 ± 0,26 µV
	Pz	0,07 ± 0,01 µV	2,89 ± 0,29 µV
	Fz	2,58 ± 0,26 µV	2,28 ± 0,23 µV
	C3	0,62 ± 0,06 µV	2,52 ± 0,25 µV
	C4	0,56 ± 0,06 µV	2,57 ± 0,26 µV
Kälte	Cz	2,71 ± 0,27 µV	7,30 ± 0,73 µV
	Pz	1,06 ± 0,11 µV	7,15 ± 0,72 µV
	Fz	3,19 ± 0,32 µV	5,22 ± 0,52 µV
	C3	1,61 ± 0,16 µV	6,80 ± 0,68 µV
	C4	2,11 ± 0,21 µV	7,94 ± 0,79 µV
taktile	Cz	2,39 ± 0,24 µV	5,62 ± 0,56 µV

Pz	$1,18 \pm 0,12 \mu\text{V}$	$5,50 \pm 0,55 \mu\text{V}$
Fz	$3,32 \pm 0,33 \mu\text{V}$	$4,27 \pm 0,43 \mu\text{V}$
C3	$4,34 \pm 0,43 \mu\text{V}$	$5,99 \pm 0,60 \mu\text{V}$
C4	$4,19 \pm 0,42 \mu\text{V}$	$6,43 \pm 0,64 \mu\text{V}$

Tabelle 7 Amplituden P1N1 und N1P2 der verschiedenen Stimuli an den fünf Elektroden Cz, Pz, Fz, C3 und C4 mit Werten für den Standardfehler

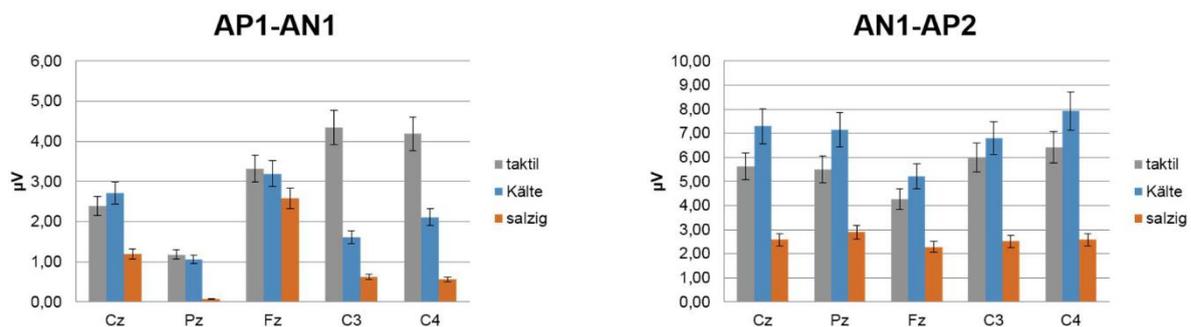


Abbildung 17 Amplituden für P1, N1 und P2 der verschiedenen Stimuli

Für die Amplitudendifferenzen lässt sich verallgemeinern, dass der Kälte- und der taktile Stimulus eine um einiges stärkere Reaktion hervorgerufen haben, als der Geschmacksstimulus. Die Amplitude eines Reizes ist prinzipiell von der Reizintensität abhängig. Da die Qualitäten Kälte, taktile Stimulation und Geschmack in ihrer Reizintensität schlecht vergleichbar sind, ist es nicht verwunderlich, dass die Reaktion so unterschiedlich ausfällt.

In Bezug auf die Potenzialunterschiede der fünf Elektroden bei dem taktilen Reiz, lässt sich folgendes finden. Bei P1N1 ist die Reaktion bei Pz am geringsten, bei N1P2 bei Fz. Ein signifikanter Seitenunterschied besteht nicht.

Beim Kälte-Reiz findet sich die stärkste Potenzialdifferenz zu Beginn frontal (Fz) und zentral (Cz). Der spätere Umschlag hat bei Fz nun den geringsten Einfluss. Außerdem zeigt sich bei N1P2 eine starke Ähnlichkeit der Amplitudendifferenzen an den verschiedenen Punkten in Bezug auf den taktilen Reiz. Möglicherweise besteht eine Seitendifferenz und Kälte ist mehr rechts verarbeitet.

Beim Geschmacksreiz zeigt sich anhand der Amplitudendifferenz bei P1/N1 ein starker Potenzialunterschied frontal (Fz) und fast keiner posterior (Pz). Später sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Elektroden und damit Kopfreionen weitgehend aufgehoben. Ein signifikanter Seitenunterschied existiert nicht.

Abbildung 18 zeigt die Feldverteilungen zum Zeitpunkt P1, N1 und P2. Hier ist außerdem eine für alle Stimulusqualitäten sehr ähnliche Verteilung für die P2 Komponente zu sehen. Zusätzlich gleicht sich die N1 Komponente von Kälte und taktilem Stimulus, wohingegen die P1 Komponente bei allen verschieden ist.

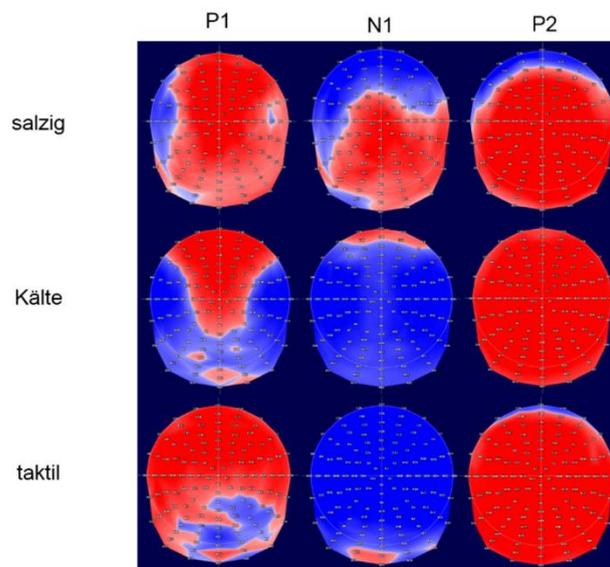


Abbildung 18 Potenzialverteilung zu den Zeiten der positiven und negativen Gipfel für die verschiedenen Qualitäten

5.3.3 Randomisierung und Microstate segmentation

Wie in Abschnitt 4.6.3 erläutert, erfolgten nun die Randomisierungstests um die signifikanten topographischen Unterschiede der verschiedenen Stimuli hervorzuheben. Dazu wurde ein p-Wert von unter 0,05 ausgewählt und die Mindestdauer für die signifikant verschiedenen Abschnitte auf 5 Messpunkte (10ms) festgesetzt. Parallel dazu erfolgte die *microstate segmentation*, die im Abschnitt 4.6.4 genauer erläutert ist, um die ausgewählten Zeitabschnitte in *microstates* zu unterteilen. Dabei wurden die Konditionen taktil, Kälte und salziger Geschmack verglichen.

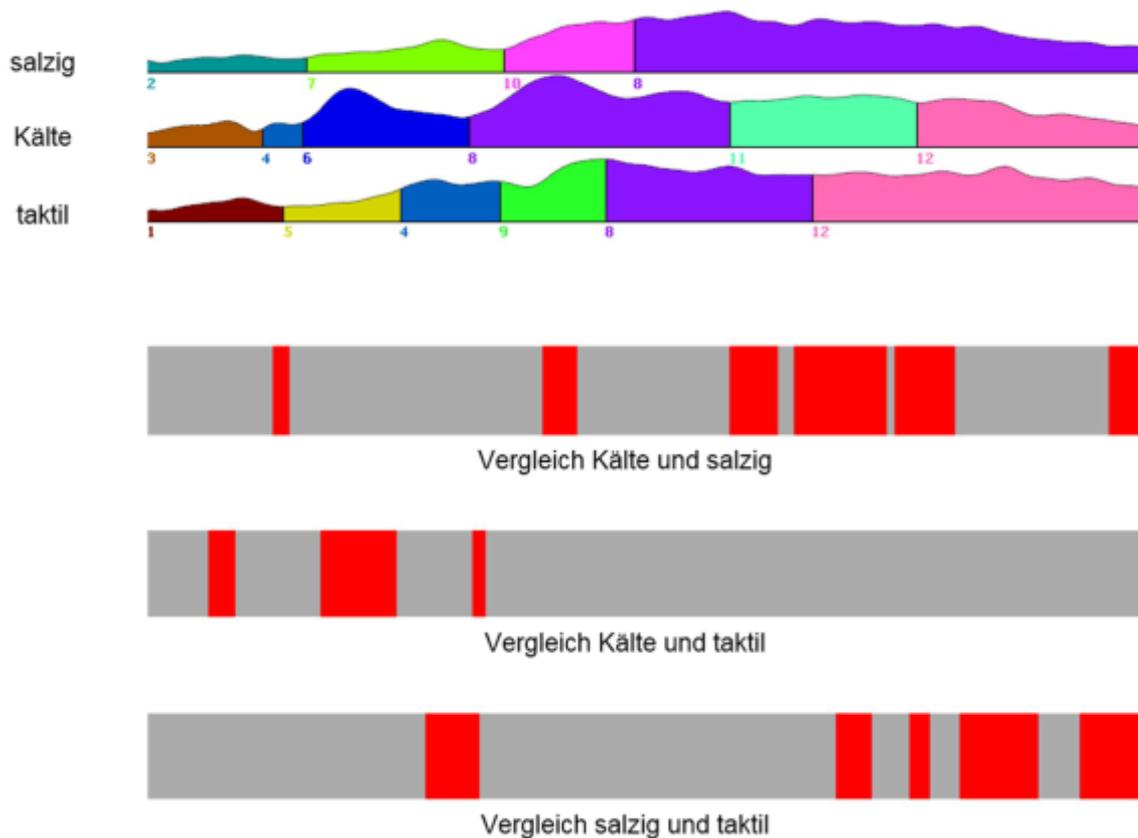


Abbildung 19 Microstate segmentation mit Randomisierungstests.

Die microstate segmentation der Konditionen salziger Geschmack, Kälte und taktil ist im oberen Teil der Abbildung aufgezeigt. Darunter sind die Randomisierungstests der einzelnen Konditionen zu sehen für den Zeitraum bis 1000ms nach dem Stimulus.

Die *microstate segmentation*, dargestellt in Abbildung 19, zeigt die Unterteilung der EKPs in 12 verschiedene *maps*. Jede *map* erhielt dabei eine andere Farbe. Sie sind unterhalb der GFP- Kurve dargestellt. Dabei fällt auf, dass es kaum Gemeinsamkeiten zwischen den verschiedenen Konditionen zu Beginn gibt. In der zweiten Hälfte der EKPs zeigen jedoch alle Stimuli eine relativ lange stabile *Map* 8. Beim Kälte- und beim taktilen Stimulus endet der Messzeitraum mit *Map* 12.

Die unterhalb der *microstate segmentation* dargestellten Randomisierungstests zeigen anhand roter Balken die Abschnitte an, in denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Potenzialverteilungen der verglichenen Stimuli besteht. Dabei zeigt der Vergleich von kalt und salzig sechs signifikante Abschnitte. Der erste liegt zwischen 127 und 145 ms und deckt sich überwiegend mit der *Map* 4. Der zweite liegt im Bereich der *Map* 10 von 398 bis 434 ms und alle weiteren im Bereich der *Map* 8 ab 586 ms, die signifikant verschieden von *Map* 11 und 12 angezeigt wird. Dies wird auch im Vergleich von taktilem und salzigem Stimulus bestätigt, da

auch hier über fast die gesamte Zeit in der *Map 12* aktiv ist, ein signifikanter Unterschied zu *Map 8* besteht. Des Weiteren gibt es keinen signifikanten Unterschied mehr nach 342 ms bei Vergleich von Kälte und taktilem Stimulus. Was auch bedeutet, dass *Map 11* und *12* nicht signifikant verschieden sind. Es gibt jedoch auch zwischen Kälte und taktilem Reiz signifikante Unterschiede, die sich allerdings auf den ersten Teil des Verarbeitungsprozesses begrenzen lassen. Hier sticht v.a. ein signifikanter Unterschied zwischen *Map 5* und *Map 6* hervor. Bei dem Vergleich des salzigen und taktilem Stimulus gibt es nur einen signifikanten Abschnitt, der sich nicht auf *Map 12* bezieht. Dieser liegt in der Zeit in der *Map 4* aktiv ist und befindet sich zwischen 281 und 336 ms.

Abbildung 20 zeigt die zu den einzelnen *maps* zugehörigen *cluster maps*. Diese stellen die gemittelte Potenzialverteilung während der *microstates* dar. Dabei entspricht die einzelne *cluster map* dem Blick von oben auf den Schädel, wobei die linke Seite der *cluster map* auch der linken Seite des Probanden entspricht und rechts demzufolge der rechten. Außerdem gleicht oben nasal und unten occipital auf der *map*. Die Farbverteilung reicht dabei von rot bei positiven Werten, über orange und gelb zu grün bei neutralen Werten, bis hin zu blau für negative Werte.

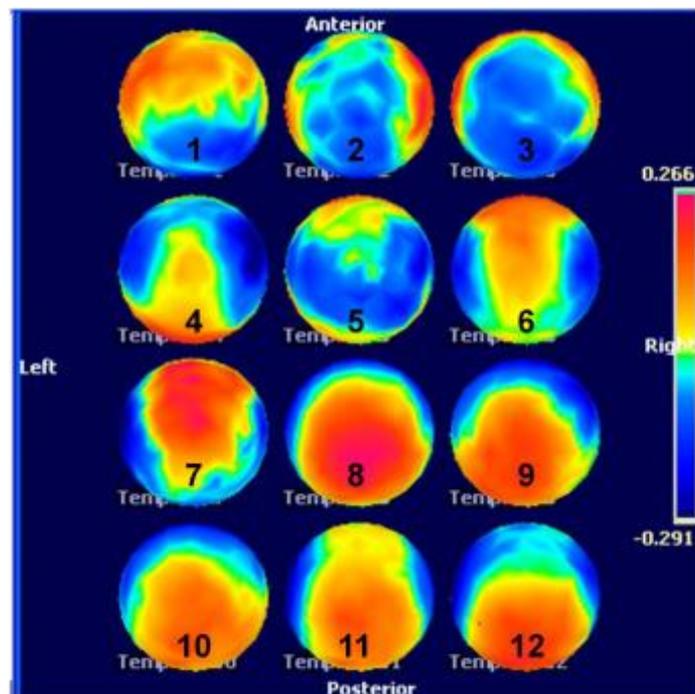


Abbildung 20 cluster maps der einzelnen microstates

Die *cluster maps*, die die Potenzialverteilung in der zweiten Hälfte des Messzeitraums darstellen, unterscheiden sich von der Verteilung positiver und negativer Werte her kaum. Die Amplitude der Potenziendifferenz ist allerdings v.a. in *Map 8* wesentlich höher, als in den *Maps*

9-12. Dies bestätigen auch die Randomisierungstests. Beim Blick auf die klassische Herangehensweise fällt auf, dass P2 aller Qualitäten im Bereich der *Map 8* liegt und bereits die Potenzialverteilungen zum Zeitpunkt P2 sich sehr geähnet hatten. Die *Maps 1-7* hingegen sind sehr verschieden und lassen darauf schließen, dass die Reize zu Beginn sehr unterschiedlich verarbeitet werden, was durch die fehlenden gemeinsamen *Maps* in der ersten Hälfte des Abschnitts bestätigt wird und auch durch die unterschiedlichen Potenzialverteilungen zu den Zeitpunkten P1 und N1 untermauert wird. Die Ähnlichkeit, die zwischen Kälte und taktilem Reiz zum Zeitpunkt des jeweiligen N1 bestand, ist hier nicht mehr zu sehen.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Randomisierungstests die Verlässlichkeit der *microstate segmentation* untermauern.

5.3.4 Source localisation

Anhand der so gewonnenen Daten konnte nun die Quelle der elektrischen Aktivität nach Anwendung der *inverse solution*, wie in Abschnitt 4.6.6 beschrieben, ermittelt werden. Dabei konnten für den salzigen Geschmack folgende beteiligte Areale gefunden werden.



Abbildung 21 microstate segmentation salziger Geschmack

Die Verarbeitung des Geschmacksreizes kann mittels *microstate segmentation* in vier verschiedene *maps*, welche die Nummerierungen 2, 7, 10 und 8 erhalten, unterteilt werden. *Map 2*, sichtbar in Abbildung 22, stellt den Beginn der Verarbeitung im Kortex dar. Hier konnten Aktivierungen in der Inselrinde und dem frontalen Operculum, die als Lokalisation des primär gustatorischen Kortex gelten, nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigten sich einige Aktivierungen im präfrontalen Kortex, im Lobulus parietalis inferior, sowie insbesondere dem Kleinhirn.

Der nächste Verarbeitungsschritt ist in *Map 7*, Abbildung 23, ersichtlich. Hier war vornehmlich der präfrontale und orbitofrontale Kortex aktiviert. Weiterhin zeigten sich in *Map 7* bereits Aktivierungen des prä- und postzentralen Gyri, des Operculums, sowie des Kleinhirns.

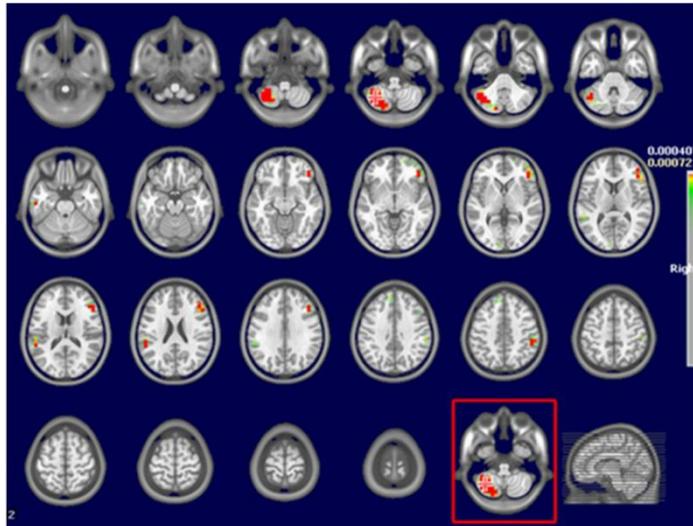


Abbildung 22 Map 2: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
 Aktivierung: präfrontaler Kortex und Operculum frontale (rechts), posteriorer Anteil der Inselrinde (links), Gyrus temporalis superior (links), Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis (beidseits), sowie Lobus posterior cerebelli (links)

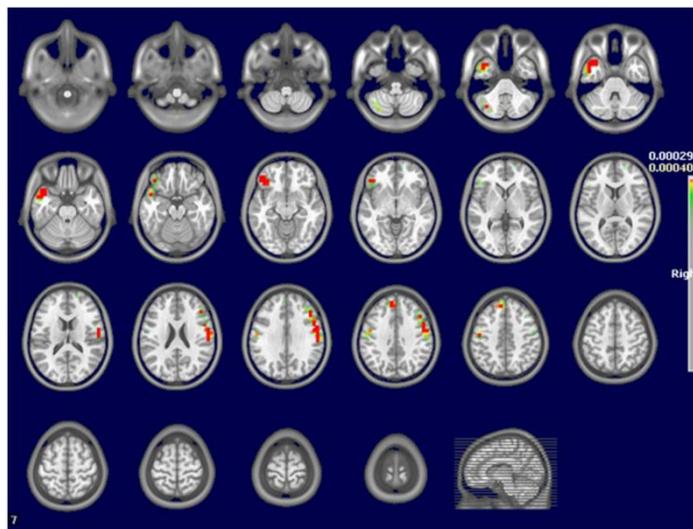


Abbildung 23 Map 7: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
 Aktivierung: präfrontaler Kortex (beidseits), orbitofrontaler Kortex und Operculum parietale (rechts), Operculum temporale (links), Gyrus prae- und postcentralis (rechtsbetont), sowie Lobus posterior cerebelli (links)

Die nachfolgende beständige *map* ist *Map 10*, in *Abbildung 24* dargestellt. Hier zeigte sich weiterhin eine Aktivierung des orbitofrontalen Kortex und Kleinhirns, sowie erneut des Gyrus temporalis superior als Teil des Operculum temporale.

Im Anschluss folgt die letzte beständige *map* für den salzigen Geschmack, die mit Abstand am längsten stabil blieb. Hier waren weiterhin Aktivierungen im präfrontalen/orbitofrontalen Kortex zu sehen, sowie im prä- und postzentralen Gyrus. Auch das Kleinhirn war weiterhin aktiviert, sowie der Gyrus supramarginalis.

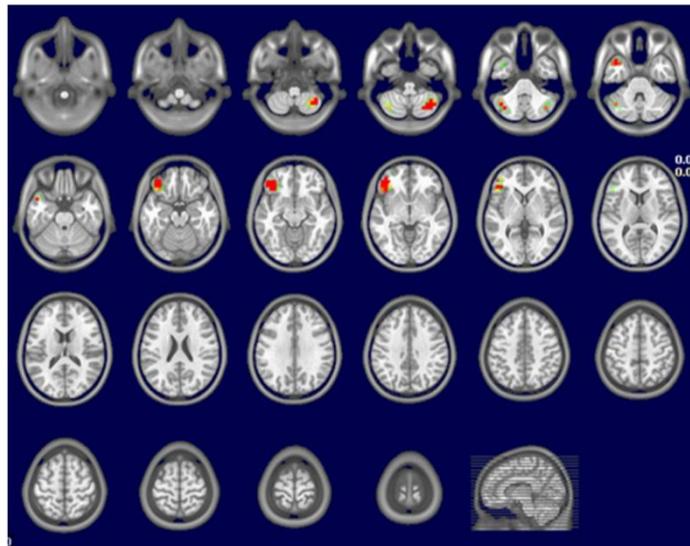


Abbildung 24 Map 10: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
Aktivierung: orbitofrontaler Kortex und Gyrus temporalis superior (links), sowie Lobus posterior cerebelli (beidseits)

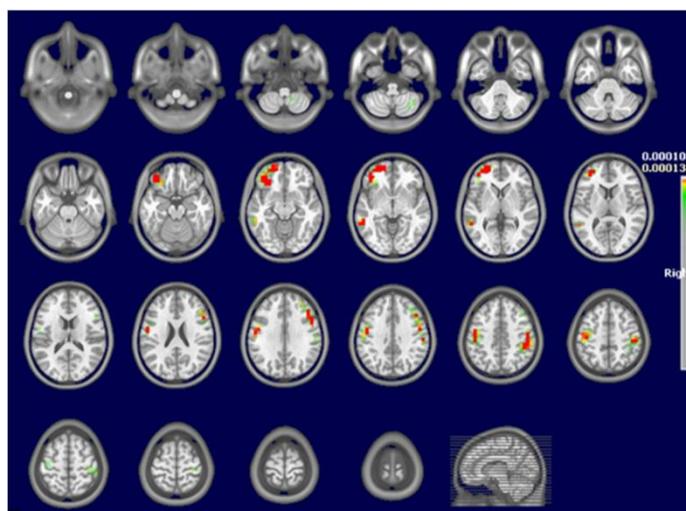


Abbildung 25 Map 8: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
Aktivierung: präfrontaler Kortex (beidseits), Gyrus prae- und postcentralis (beidseits), orbitofrontaler Kortex (links), Gyrus temporalis medius (links), Gyrus supramarginalis (rechts), sowie Lobus posterior cerebelli (rechts)

Für den Kälte-Reiz konnten folgende Aktivierungen gefunden werden.



Abbildung 26 microstate segmentation Kälte

Die Verarbeitung des Kältereizes kann laut *microstate segmentation* in sechs verschiedene, beständige *maps*, welche die Nummerierungen 3,4,6,8,11 und 12 erhalten, unterteilt werden. Im ersten Verarbeitungsschritt in *Map 3*, siehe Abbildung 27, ist der kaudale Anteil des Gyrus postcentralis, neben weiteren Arealen, aktiviert. In *Map 4* bleibt er ebenso wie Areale im orbitofrontalen/präfrontalen Kortex, Kleinhirn und im Gyrus supramarginalis aktiviert.

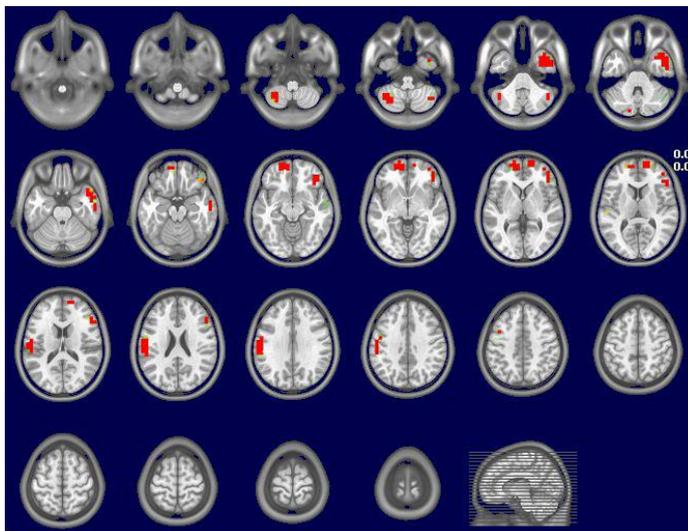


Abbildung 27 Map 3: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.

Aktivierung: kaudaler Anteil des Gyrus postcentralis (links), orbitofrontaler Kortex (beidseits), präfrontaler Kortex und Operculum (rechts), Gyrus supramarginalis (links), Gyrus temporalis (rechts), sowie Lobus posterior cerebelli (beidseits)

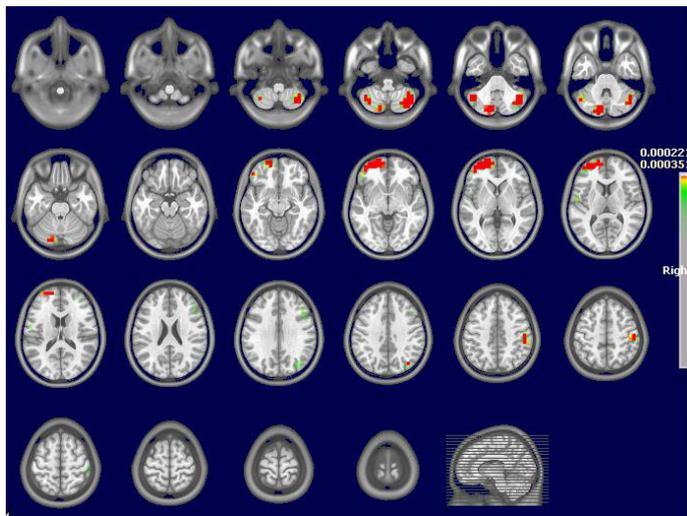


Abbildung 28 Map 4: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
 Aktivierung: Gyrus postcentralis (rechts), orbitofrontaler/präfrontaler Kortex (links),
 Gyrus supramarginalis (rechts), sowie Lobus posterior cerebelli (beidseits)

In *Map 6*, siehe Abbildung 29, ist erstmals der Gyrus cinguli aktiviert. In der bereits bekannten *Map 8*, welche auf *Map 6* folgt, zeigt sich nun auch Aktivierung im Gyrus praecentralis. *Map 11* und *12* sind sich in Bezug auf die aktivierten Areale sehr ähnlich. *Map 11* zeigt lediglich eine Betonung des präfrontalen Kortex, welche in *Map 12* deutlich verblasst. Die Aktivierung des prä- und postzentralen Gyrus hingegen ist sehr ähnlich.

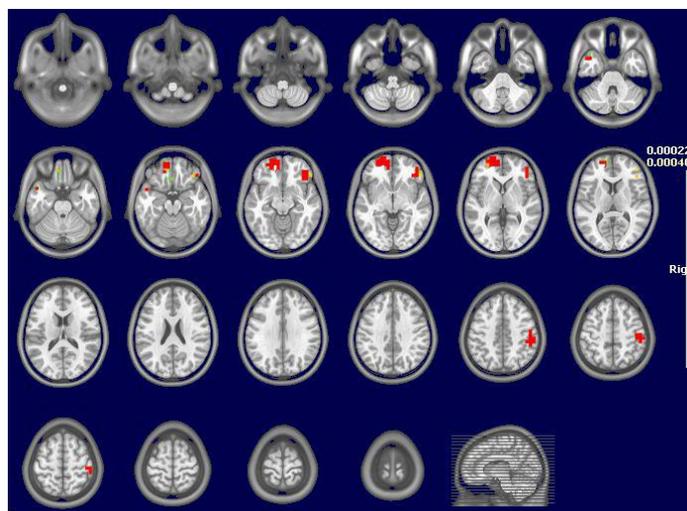


Abbildung 29 Map 6: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
 Aktivierung: Gyrus postcentralis (rechts), orbitofrontaler/präfrontaler Kortex
 (beidseits), Operculum frontale (rechts), Gyrus cinguli anterior (links), Gyrus
 supramarginalis (rechts), Gyrus temporalis superior et medius (links)

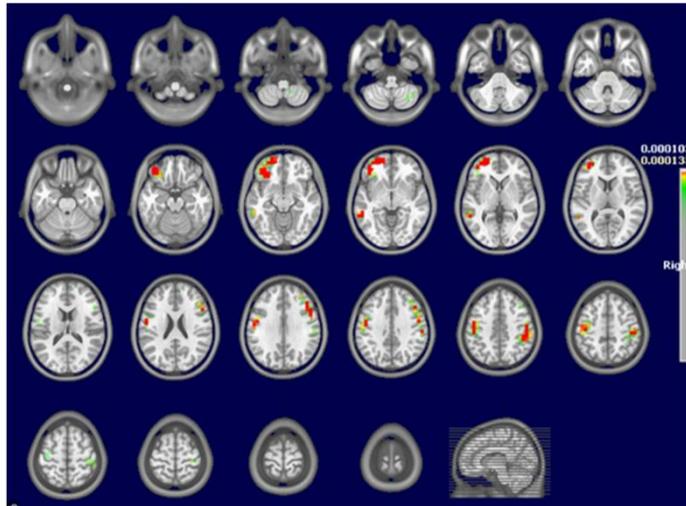


Abbildung 31 Map 8: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
 Aktivierung: präfrontaler Kortex (beidseits), Gyrus prae- und postcentralis (beidseits), orbitofrontaler Kortex (links), Gyrus temporalis medius (links), Gyrus supramarginalis (rechts), sowie Lobus posterior cerebelli (rechts)

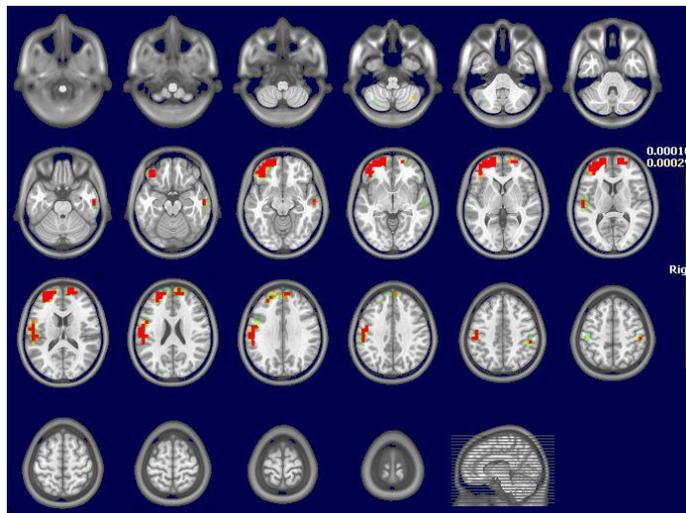


Abbildung 30 Map 11: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
 Aktivierung: orbitofrontaler/präfrontaler Kortex (beidseits), Gyrus postcentralis (beidseits), Gyrus praecentralis (links sicher), Operculum parietale (links), Gyrus supramarginalis (links), Gyrus temporalis sup et med. (rechts)

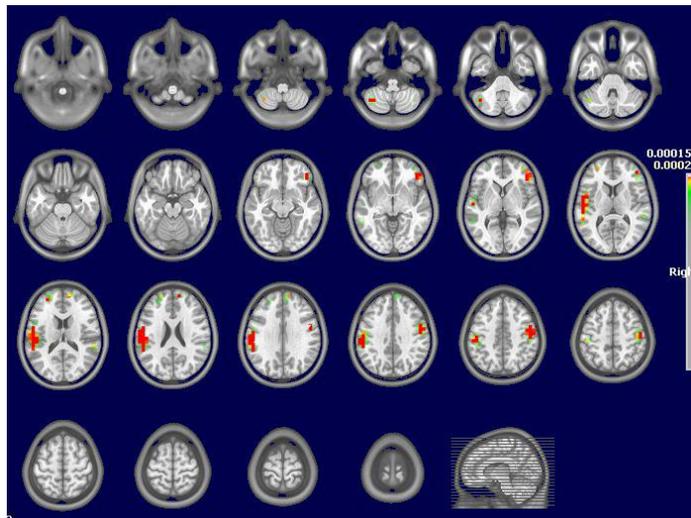


Abbildung 32 Map 12: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.

Aktivierung: Gyrus prae- und postcentralis (beidseits), präfrontaler Kortex (rechts), Inselrinde (links), Gyrus supramarginalis (links), sowie Lobus posterior cerebelli (links)

Für den taktilen Reiz konnten folgende Aktivierungen gefunden werden.

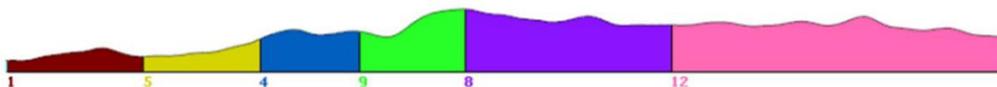


Abbildung 33 microstate segmentation taktil

Auch die Verarbeitung des taktilen Reizes kann laut *microstate segmentation* in sechs verschiedene, beständige *maps* unterteilt werden. Diese erhalten die Nummerierungen 1,5,4,9,8 und 12.

In *Map 1*, dem zeitigsten Verarbeitungsschritt sieht man vorrangig eine Aktivierung des Occiput. Dies ist den Versuchsbedingungen geschuldet und hat nichts mit der Verarbeitung eines taktilen Stimulus zu tun. Der Versuchsablauf und die Anordnung der für den Versuch notwendigen Apparaturen ermöglichten während des Versuchs, die Wahrnehmung des in größeren Intervallen abgegebenen Flüssigkeitsstrahls aus dem Schlauchsystem zur taktilen Reizung der Zunge, sodass *Map 1* vorrangig die Verarbeitung dieses visuellen Sinneseindrucks widerspiegelt.

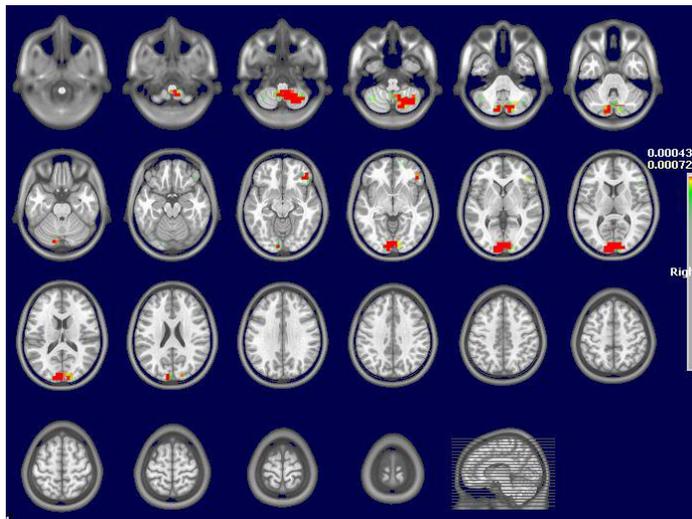


Abbildung 35 Map 1: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung. Aktivierung: Cuneus, Occiput und Area striata (beidseits), präfrontaler Kortex (rechts), sowie Cerebellum mit vorwiegend Lobus posterior cerebelli (beidseits)

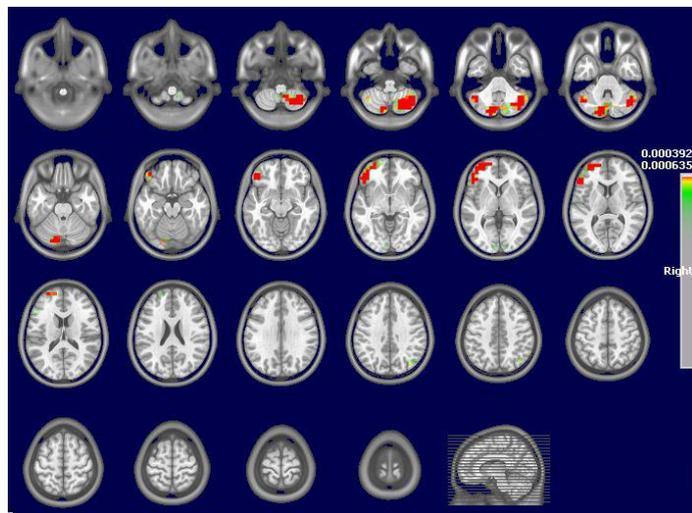


Abbildung 34 Map 5: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung. Aktivierung: orbitofrontaler/präfrontaler Kortex (links), sowie Lobus posterior cerebelli (beidseits)

Map 5 zeigt Aktivierung im orbitofrontalen/präfrontalen Kortex und im Kleinhirn. Map 4 zeigt zusätzlich Aktivierung im Gyrus postcentralis und Gyrus supramarginalis und Map 9 zeigt zusätzlich zu den Aktivierungen in Map 5 Aktivierung im Gyrus praecentralis.

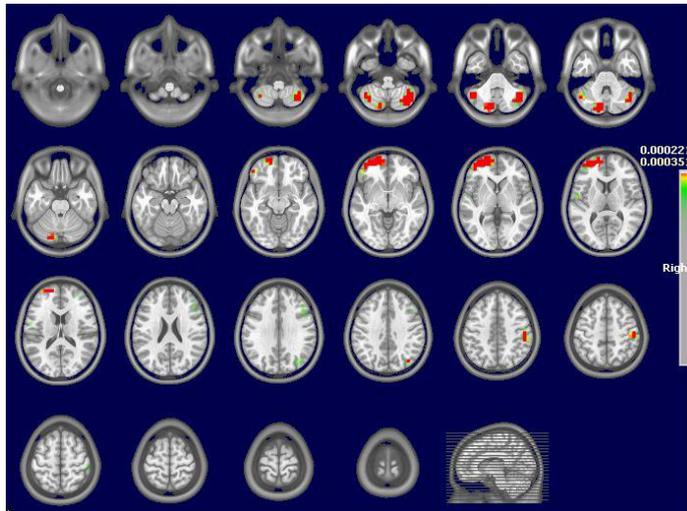


Abbildung 37 Map 4: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
Aktivierung: Gyrus postcentralis (rechts), orbitofrontaler/präfrontaler Kortex (links),
Gyrus supramarginalis (rechts), sowie Lobus posterior cerebelli (beidseits)

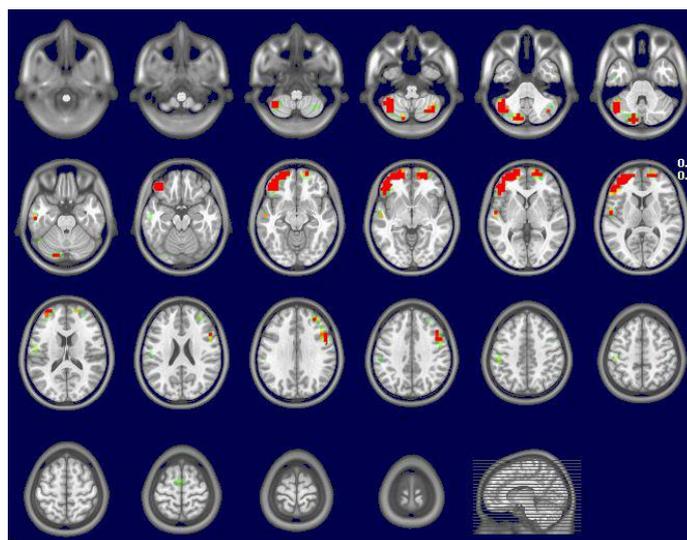


Abbildung 36 Map 9: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
Aktivierung: präfrontaler Kortex (beidseits), orbitofrontaler Kortex (links), Gyrus
praecentralis (rechts), sowie Lobus posterior cerebelli (beidseits)

In den bereits bekannten *Maps* 8 und 12 zeigt sich eine breite Aktivierung im präfrontalen Kortex, Gyrus prae- und postcentralis, dem Gyrus supramarginalis und dem Kleinhirn, wobei in *Map* 8 die frontalen Hirnareale stärker aktiviert sind, als noch in *Map* 12.

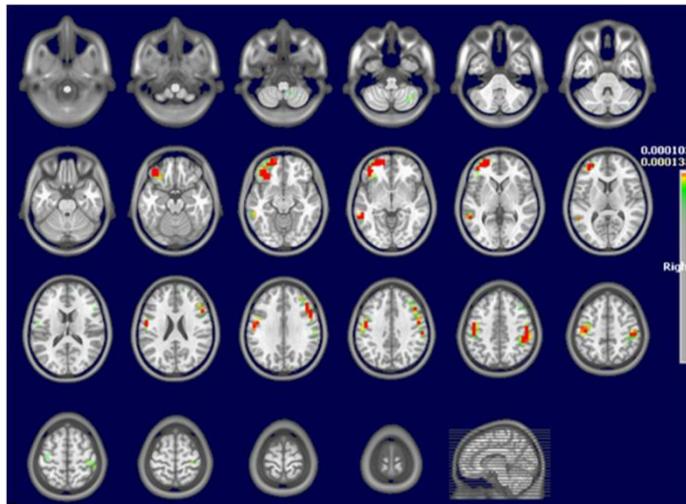


Abbildung 39 Map 8: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
Aktivierung: präfrontaler Kortex (beidseits), Gyrus prae- und postcentralis (beidseits), orbitofrontaler Kortex (links), Gyrus temporalis medius (links), Gyrus supramarginalis (rechts), sowie Lobus posterior cerebelli (rechts)

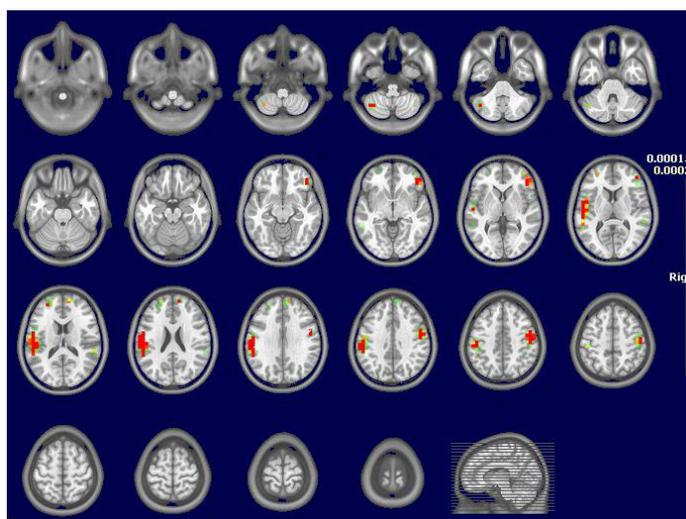


Abbildung 38 Map 12: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.
Aktivierung: Gyrus prae- und postcentralis (beidseits), präfrontaler Kortex (rechts), Inselrinde (links), Gyrus supramarginalis (links), sowie Lobus posterior cerebelli (links)

5.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

salziger Geschmack

Zusammenfassend lässt sich zur Verarbeitung des salzigen Geschmacks folgendes sagen. P1 des EKPs liegt in unserem Fall bei 300ms, N1 bei ungefähr 400ms und P2 bei knapp 600ms. Ein signifikanter Seitenunterschied in der Verarbeitung scheint nicht zu bestehen. Der Prozess der Verarbeitung konnte in vier *microstates* unterteilt werden. Im ersten *microstate* zeigt sich unter anderem (u.a.) eine Aktivierung des primär gustatorischen Kortex, im zweiten *microstate* vornehmlich eine Aktivierung des präfrontalen/orbitofrontalen Kortex im Sinne des sekundär gustatorischen Kortex. Auch in den letzten beiden *microstates* ist der präfrontale/orbitofrontale Kortex aktiviert, sowie der prä- und postzentrale Gyrus und das Kleinhirn. Begleitend zeigt sich eine intermittierende Aktivierung aller Abschnitte des Operculums.

Kältereiz

Zur Verarbeitung des Kältereizes lässt sich insgesamt folgendes sagen. P1 des EKPs liegt hier bei ca. 200ms, N1 bei knapp 300ms und P2 bei ca. 400ms. Möglicherweise besteht eine rechtsseitige Dominanz im Hinblick auf die Verarbeitung. Anhand der *microstate segmentation* konnte die Stimulusreaktion in sechs verschiedene *maps* unterteilt werden. Zu Beginn sind der kaudale Gyrus postcentralis, als vermuteter Teil des primär somatosensorischen Kortex, sowie der orbitofrontale/präfrontale Kortex und das Operculum aktiviert. Im dritten *microstate* kommt es erstmals zu einer Aktivierung des Gyrus cinguli, im vierten kommt der Gyrus praecentralis hinzu, während über die gesamte Zeit der präfrontale Kortex und der Gyrus postcentralis weiter aktiviert sind. Die letzten beiden *microstates* ähneln sich wieder, *Map 11* zeigt eine verstärkte Aktivierung des präfrontalen Kortex, während dies in *Map 12* etwas nachlässt. Begleitend sind hier wieder der Gyrus prae- und postcentralis aktiviert.

Der Gyrus supramarginalis und das Kleinhirn sind in nahezu jedem *microstate* aktiviert. Eine sichere Seitenbetonung ist im Hinblick auf die *source localisation* nicht zu verzeichnen.

taktiler Reiz

Für den taktilen Reiz lässt sich zusammenfassend folgendes sagen. P1 liegt bei knapp 100ms, ist jedoch nicht Teil des durch taktile Stimulation hervorgerufenen evozierten Potenzials, sondern eher des visuell evozierten Potenzials. Ein für den taktilen Stimulus separates P1 lässt sich nicht finden, sodass das visuelle EKP, das taktile möglicherweise überlagert. N1 liegt bei knapp 300ms und P2 bei reichlich 500ms. Ein signifikanter Seitenunterschied in Bezug auf die Verarbeitung scheint auch hier nicht zu bestehen. Im Rahmen der *microstate segmentation* wurde beim taktilen Stimulus eine Unterteilung der Stimulusreaktion in sechs verschiedene

maps festgestellt. Zu Beginn liegt hier jedoch ein versuchsbedingter Fehler vor mit Aktivierung des Occiput und damit des Kortexabschnitts, der für visuelle Reize zuständig ist. Die sich anschließende *map* zeigt lediglich Aktivierung im Kleinhirn und präfrontalen Kortex. Ob dies durch den visuellen Stimulus oder den taktilen bedingt ist, lässt sich nicht sagen, sodass erst ab der dritten *map*, bei der der postzentale Gyrus, als bekanntes somatosensorisches Zentrum, mit aktiviert ist, von einer Reaktion auf den taktilen Stimulus ausgegangen werden kann. Begleitend ist erneut der Gyrus supramarginalis aktiviert. Im Anschluss kommt es zu einer Aktivierung des präzentralen Kortex und darauffolgend zur *Map 8*, die bei allen Stimuli vertreten ist. Hier zeigt sich Aktivierung im prä-/orbitofrontalen Kortex, prä- und postzentralen Gyrus, mittleren Temporallappen, Gyrus supramarginalis und Kleinhirn. Daran schließt sich *Map 12* an mit nachlassender Aktivierung des präfrontalen Kortex und verstärkter Aktivierung des prä- und postzentralen Gyrus.

Vergleich untereinander

Im Vergleich der verschiedenen Reize untereinander lässt sich erkennen, dass der taktile und der Kältereiz insgesamt schneller verarbeitet werden, als der gustatorische Reiz. Im Hinblick auf eine Seitendominanz bei der Verarbeitung besteht insgesamt eher keine Tendenz zu einer dominanten Hemisphäre. Die Potenzialverteilung zu den Zeiten der positiven und negativen Gipfel der EKPs zeigt Hinweise auf eine grundsätzlich verschiedene Verarbeitung zum Zeitpunkt P1, eine ähnliche Potenzialverteilung für Kälte und taktilen Reiz zum Zeitpunkt N1 und eine Angleichung aller drei zum Zeitpunkt P2.

In der *microstate segmentation* bestätigt sich, dass die Reize zu Beginn komplett verschieden verarbeitet werden. Die *map*, die bei allen drei Reizen auftritt, ist die *Map 8*. Sie tritt jedes Mal während P2 auf, sodass hier vermutlich eine Integration der verschiedenen Reize stattfindet. Im Anschluss an *Map 8* tritt beim Kälte- und taktilen Reiz noch *Map 12* auf bzw. *Map 11*, die *Map 12* aber sehr ähnlich ist. Ob *Map 12* auch noch im Anschluss an *Map 8* beim gustatorischen Reiz aufgetreten wäre, lässt sich nur mutmaßen.

6 Diskussion

6.1 Verarbeitung des salzigen Geschmacks im Gehirn

Die Verarbeitung des Geschmacks im Gehirn ist bis heute nicht abschließend geklärt. Doch seit der Entwicklung des Gustometers kommen wir den im Gehirn stattfindenden Prozessen, die zu der Entstehung einer Geschmackswahrnehmung im Detail führen deutlich näher. Der anfängliche Verlauf von den beteiligten Hirnnerven über die verschiedenen Ganglien zu den Nuclei tractus solitarii, wo die Umschaltung auf das zweite Neuron stattfindet, gilt als sicher (Drenckhahn et al., 2004; Aumüller et al., 2014c; Trepel, 2015). Ab hier bestehen Unklarheiten über den weiteren Verlauf zum Pons und Mittelhirn, die mittels dieser Studie nicht weiter differenziert werden können, da diese Verarbeitungsschritte zu tief im Gehirn auf Hirnstammebene stattfinden, welche mittels Oberflächenelektroden nicht gut erreichbar sind. Hier müssen intraoperative Studien an Menschen, Läsionsstudien und Tierstudien weiteren Aufschluss bringen. Vom Mittelhirn aus ziehen die Axone weiter zum Thalamus und schließlich zum Kortex.

Im Kortex konnten innerhalb der letzten 20 Jahre Areale identifiziert werden, die im Verdacht stehen, den primären und sekundären gustatorischen Kortex abzubilden. Der primäre gustatorische Kortex ist schon seit langer Zeit Bestandteil von Studien. Bereits 1996 wurde durch Kobayakawa et al. der Bereich um Inselrinde und Operculum als primär gustatorischer Kortex des Menschen benannt (Kobayakawa et al., 1996). In den folgenden Jahren wurden verschiedene Studien mit unterschiedlicher Methodik, wie MRT, PET, EEG, durchgeführt, die diese Ergebnisse stützten (Small et al., 1997; Kobayakawa et al., 1999; O'Doherty et al., 2001; de Araujo, 2003), sodass heutzutage Inselrinde und Operculum als Lokalisation des primär gustatorischen Kortex angesehen werden. Fraglich ist jedoch noch, welche Anteile der genannten Strukturen als Bestandteile des primär gustatorischen Kortex gelten. Hier zeigten Iannilli et al. eine Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse unterschiedlicher Methodik zu den erhaltenen Lokalisationen (Iannilli et al., 2014). Diese zeigt die Diversität der Studienergebnisse auf, zeigt jedoch ebenfalls eine Konzentration auf die anteriore/mittlere Inselrinde und das frontale Operculum. Auch Edmund T. Rolls und eine selbst durchgeführte Studie von Iannilli et al. weisen auf die Beschränkung auf diese Anteile hin (Rolls, 2016; Iannilli et al., 2017). Das in vielen Studien ebenfalls genannte parietale Operculum scheidet aufgrund bisher nicht nachgewiesener Verbindungen zwischen Thalamus und parietalem Operculum als Lokalisation des primären gustatorischen Kortex aus (Cauda et al., 2011; Small and Faurion, 2015). Weiterhin gibt es Studien, die sowohl eine Aktivierung der anterioren, als auch der posterioren Inselrinde anzeigen. Hier zeigt sich anhaltend zunächst die anteriore und

später die posteriore Inselrinde aktiviert, sodass der anteriore Anteil sehr wahrscheinlich als Teil des primär gustatorischen Kortex anzusehen ist (Iannilli et al., 2014; Rolls, 2016; Iannilli et al., 2017).

Im Rahmen dieser Studie zeigte sich ebenfalls eine Aktivierung der Inselrinde und des frontalen Operculums im Bereich der ersten *map*, wobei hier der posteriore Anteil der Inselrinde und nicht der anteriore/mittlere aktiviert wurde. Damit reiht sich diese Studie in die meisten anderen EEG und MEG-Studien ein, die eher eine Aktivierung der posterioren Insel zeigten, während bei MRT- und PET-Studien die Aktivierung vorwiegend im Bereich der eher vermuteten anterioren Inselrinde lag (Iannilli et al., 2014). Letztlich stützen die mit anderen Studien übereinstimmenden Ergebnisse auch die Güte der Studie.

Nach dem primären sensorischen Kortex gelangt die Information in der Regel in den sekundären sensorischen Kortex. Der sekundär gustatorische Kortex wird im Bereich des orbitofrontalen/präfrontalen Kortex vermutet (de Araujo, 2003). Dies untermauern diverse Studien (Kringelbach et al., 2003; Guest et al., 2007; Ohla et al., 2012; Small and Faurion, 2015). Auch die Ergebnisse dieser Studie zeigen Aktivierungen im Bereich des orbitofrontalen/präfrontalen Kortex, welche insbesondere ab der zweiten *map*, *Map 7*, vertreten sind.

Nach dem sekundär sensorischen Kortex ist die Sinnesverarbeitung nicht beendet. Darauf folgen Assoziationsfelder, die die verschiedenen Informationen integrieren. Weitere Aktivierungen bei der Geschmacksverarbeitung zeigten sich in verschiedenen Studien im Bereich des prä- und postzentralen Gyrus, im Hippocampus und im anterioren Anteil des Gyrus cinguli, sowie der Amygdala (Veidhuizen et al., 2011; Small and Faurion, 2015; Yeung et al., 2017). Auch in dieser Studie traten insbesondere zum Ende der registrierten Zeit Aktivierungen im prä- und postzentralen Gyrus auf. Amygdala und anteriorer Anteil des Gyrus cinguli, welche bekannt dafür sind, dass sie bei angenehmen und unangenehmen Stimuli aktiviert werden, zeigten hier keine Aktivierung (Rolls et al., 2015; Yeung et al., 2018). Dies wäre möglicherweise bei süßen und bitteren Stimuli anders verlaufen. Im Rahmen dieser Studie zeigten sich weiterhin noch Aktivierungen im Gyrus temporalis superior, im Lobulus parietalis inferior, bestehend aus dem Gyrus supramarginalis und Gyrus angularis, sowie im Cerebellum. In diesen Arealen zeigte sich auch bei Applikation des Kälte- und des taktilen Stimulus Aktivierung, weswegen die in diesen Arealen vermutlich stattfindenden Integrationsprozesse im Abschnitt 6.4 ausführlicher diskutiert werden.

6.2 Verarbeitung von lokaler Kälte auf der Zunge im Gehirn

Die Verarbeitung von Temperaturreizen auf der Haut ist weitgehend geklärt. Bei der Verarbeitung von Temperaturreizen, die auf der Zunge wahrgenommen werden, herrscht zum

Teil noch Unklarheit. Da in dieser Studie nur ein Augenmerk auf die Applikation kalter Stimuli geworfen wurde, werde ich mich in diesem Abschnitt hierauf konzentrieren.

Grundsätzlich ist bekannt, dass freie Nervenendigungen die Kältereize über verschiedene Kälterezeptoren registrieren, wobei sukzessive mehr Rezeptoren im Verdacht stehen an der Übermittlung beteiligt zu sein (Pape et al., 2014b). Letztlich ist für diese Studie jedoch am ehesten relevant, dass immer die gleiche Art von Kanal erregt wurde, was, da diese Kälterezeptoren temperaturabhängig sind, über eine konstante Temperatur der applizierten Lösung gewährleistet wurde.

Die freien Nervenendigungen leiten die Information lokalisationsabhängig zu zwei der im Hirnstamm liegenden Ganglien. Von dort ziehen die Fasern in das obere Rückenmark in einen gemeinsamen Kern und kreuzen anschließend zur Gegenseite (Trepel, 2015). In welchen Kerngebieten des Thalamus die Fasern nun münden ist noch Gegenstand von Studien und kann durch diese Studie nicht weiter geklärt werden, da die Methodik dieser Studie hierfür nicht geeignet ist. Es wird aber vermutet, dass Wärme und Kälte in unterschiedlichen Kernbereichen verarbeitet und verschaltet werden (Ohara and Lenz, 2003; Kim et al., 2007). Nach dieser Verschaltung wird die Information an die Großhirnrinde geleitet.

Der primär somatosensorische Kortex für Temperaturempfindungen wurde lange Zeit ausschließlich im primären somatosensorischen Kortex, im Gyrus postcentralis, vermutet. Neuere Studien weisen jedoch auch auf Aktivierungen im Bereich der Inselrinde hin (Craig et al., 2000; Veldhuijzen et al., 2010; Bud Craig, 2014).

Der Gyrus postcentralis wurde auch in dieser Studie deutlich im kaudalen Abschnitt aktiviert. Die kaudale Aktivierung deckt sich mit der aktuellen Lehrmeinung, dass der Gyrus postcentralis somatotopisch gegliedert ist und die Zunge im kaudalen Anteil abgebildet ist. Dies spricht im Gegenzug wieder für die Qualität der hier erhaltenen Ergebnisse. Umso verwunderlicher ist es, dass die Inselrinde, im Gegensatz zu anderen Studien, hier keine sichtbare Aktivierung zeigt. Um die mögliche Ursache zu finden, muss man genauer die Methodik der Studien prüfen, welche eine Aktivierung der Inselrinde zeigen konnten. Dabei fällt auf, dass die Applikationsdauer der Stimuli in diesen Studien deutlich länger war. Hua et al. nutzten beispielsweise eine Hautelektrode, die von 33°C im Verlauf von 39 Sekunden auf ca. 23°C abkühlte (Hua, 2005). Egan et al. nutzten einen Anzug, der über kleine Wasserleitungen im Material erhitzt oder abgekühlt wurde (Egan et al., 2005). Guest et al. konzentrierten sich auf die orale Applikation, doch auch hier behielten die Probanden die Lösung über mehrere Sekunden im Mund und waren angehalten diese mit der Zunge großflächig zu verteilen (Guest et al., 2007). Ein weiterer Anhaltspunkt, der mehrfach auftaucht ist die Diskrepanz zwischen schädlichen/starken und unschädlichen/schwachen Temperaturstimuli. Die sog. schädlichen Stimuli scheinen die Inselrinde eher zu aktivieren. In einer Studie von Moulton et al. zeigte sich nur eine Aktivierung der Inselrinde bei den Stimuli,

die von den Probanden als schmerzhaft empfunden wurden (Moulton, 2004). Guest et al. zeigten zwar Aktivierungen der Inselrinde auch bei unschädlichen Temperaturen, jedoch nicht bei allen. Hier war auffällig, dass die Inselrinde immer dann aktiviert war, wenn ein 50°C oder ein 5°C Stimulus appliziert wurde. Bei einem 20°C Stimulus zeigte sich keine Aktivierung der Inselrinde, wohl aber des Gyrus postcentralis, der ebenfalls bei den anderen Temperaturen aktiviert war (Guest et al., 2007).

Letztlich ist am ehesten anzunehmen, dass die Inselrinde intensitätsabhängig aktiviert wird und der in dieser Studie applizierte Stimulus über eine Dauer von 250ms, wenn auch bei 0°C nicht intensiv genug war um die Inselrinde anfänglich mit zu aktivieren. Eine andere Möglichkeit ergibt sich daraus, dass die bisherigen Studien mittels PET und MRT durchgeführt wurden und damit eine schlechtere zeitliche Auflösung als das EEG haben. Auch im Rahmen dieser Studie wurde die Inselrinde aktiviert, aber erst nach ca. 800ms. Wenn man diese zeitliche Diskrepanz zwischen der Aktivierung des Gyrus postcentralis und der Inselrinde annehmen würde, wäre die Inselrinde als primär sensorischer Kortex unwahrscheinlich.

Die weitere Verarbeitung findet dann im sekundär sensorischen Kortex und den Assoziationsfeldern statt. Der sekundär somatosensorische Kortex liegt bekanntermaßen knapp hinter dem Gyrus postcentralis an der Grenze zur Fissura lateralis sylvii (Haggard and de Boer, 2014; Trepel, 2015). In der folgenden *map*, *Map 4*, zeigte sich die Aktivierung abgesehen vom Gyrus postcentralis, weiterhin im orbitofrontalen/präfrontalen Kortex, dem Gyrus supramarginalis und dem Kleinhirn. Auch in anderen Studien zeigte sich insbesondere der orbitofrontale/präfrontale Kortex im Verlauf aktiviert (Kadohisa et al., 2004; Guest et al., 2007; Farrell, 2016). Der Gyrus supramarginalis wird unter dieser Bezeichnung weniger beschrieben, liegt jedoch dorsal dem Gyrus postcentralis an der Stelle an, wo auch der sekundär somatosensorische Kortex sich befindet. Damit liegt der sekundär somatosensorische Kortex zumindest teilweise im vorderen Anteil des Gyrus supramarginalis (Bösel, 2006). Da in *Map 4* der vordere Anteil des Gyrus supramarginalis aktiviert ist, spricht dies für eine Aktivierung des sekundär somatosensorischen Kortex.

In der sich anschließenden *map*, *Map 6*, zeigt sich erstmals ein Anteil des Gyrus cinguli mit aktiviert. Auch hier deckt sich die Aktivierung mit anderen Studien der Kälteverarbeitung (Davis et al., 1998; Egan et al., 2005; Guest et al., 2007). Der Gyrus cinguli ist Teil des limbischen Systems und für die Emotionsverarbeitung mitverantwortlich. Der anteriore Anteil des Gyrus cinguli wird am ehesten mit einer positiven affektiven Komponente des Geschmacks oder der Temperatur assoziiert (Guest et al., 2007; Rolls, 2009).

Es folgt die gemeinsame *Map 8*, die auch am Ende des Geschmacksreizes präsent ist und auf die im Abschnitt 6.4 genauer eingegangen wird. Daran schließen sich beim Kältereiz noch zwei weitere *maps* an, *Map 11* und *12*. Diese unterscheiden sich jedoch nicht in der Lokalisation ihrer aktivierten Areale, sondern lediglich in der Intensität der Aktivierung. *Map 12*

ist im Anschluss an *Map* 8 auch beim taktilen Reiz vorhanden. Da diese beiden Reize schneller verarbeitet wurden, wenn man sich die Zeiten für P1, N1 und P2 anschaut, ist es gut möglich, dass bei längerer Zeitaufzeichnung *Map* 12 auch noch beim Geschmacksreiz im Anschluss an *Map* 8 erschienen wäre. Die Diskussion dieser gemeinsamen *map* erfolgt aus diesem Grund auch im Abschnitt 6.4. Anzumerken ist jedoch, dass die erwähnte Aktivierung der Inselrinde in dieser Studie erst in dieser letzten *Map* 12 sichtbar war.

6.3 Verarbeitung taktiler Stimuli auf der Zunge im Gehirn

Über die Verarbeitung taktiler Reize herrscht schon seit längerer Zeit Klarheit. Sie beginnt mit der Wahrnehmung durch schnell- und langsam adaptierende Rezeptoren auf der Zunge, deren Erregung abhängig von der Lokalisation, durch den N. lingualis oder den N. glossopharyngeus zu den Hirnnervenkernen im Hirnstamm weitergeleitet werden (Trulsson and Essick, 1997; Aumüller et al., 2014a; Tillmann, 2016). Von hier aus verlaufen die Axone auf verschiedenen Wegen, münden aber letztlich alle über den Lemniscus trigeminalis im Thalamus (Drenckhahn et al., 2004; Bähr and Frotscher, 2014). Von hier aus wird die Information über die taktilen Stimuli zum primären somatosensorischen Kortex weitergeleitet. Dieser befindet sich für die Zunge im kaudalen Anteil des Gyrus postcentralis (Bähr and Frotscher, 2014). In unmittelbarer Nachbarschaft, etwas dorsal, befindet sich auch der sekundär somatosensorische Kortex (Haggard and de Boer, 2014).

In der ersten *map* zeigt sich nun keine Aktivierung des primär somatosensorischen Kortex, sondern des Occiput. Dies ist den Untersuchungsbedingungen geschuldet. Der Blick des Probanden war zwar während der Ableitung auf einen Monitor nach vorn gerichtet, aber im äußeren Blickfeld war die Wahrnehmung des Wasserstrahls zur taktilen Stimulation dennoch sichtbar, sodass die visuelle Stimulation hier sichtbar ist und nicht die taktile.

Die taktile Stimulation ist erst in *Map* 4 sichtbar, wo der Gyrus postcentralis eine Aktivierung zeigt. Bei der visuellen Stimulation ist dieser auch nicht aktiviert, sodass sicher davon ausgegangen werden kann, dass hier die Verarbeitung der taktilen Stimulation abgebildet wird. Die folgende *map* zeigt dann Aktivierung im präfrontalen/orbitofrontalen Kortex, sowie im Gyrus praecentralis und etwas ventral davon und im Kleinhirn. Aktivierungen im präfrontalen/orbitofrontalen Kortex sind auch in diversen anderen Studien nachgewiesen (Kadohisa et al., 2004; Rolls, 2010; Haggard and de Boer, 2014). Das zwischen motorischen und sensiblen Kortexarealen Verbindungen bestehen ist ebenfalls schon lange bekannt (Amunts et al., 2010; Trepel, 2015) und die Notwendigkeit schlüssig, da die sensiblen Eindrücke bei der Planung motorischer Bewegungsabläufe relevant sind. Der Gyrus praecentralis enthält nun zu einem Teil den primär motorischen Kortex, zum anderen Teile des primären somatosensiblen Kortex und auch des prämotorischen Kortex, der sich noch weiter nach ventral erstreckt (Bösel, 2006; Bähr and Frotscher, 2014). Das Kleinhirn

schließlich ist für die Feinkoordination der Bewegung zuständig und erhält dazu viele Informationen, u.a. auch taktile, aus weiten Teilen unseres Nervensystems (Bähr and Frotscher, 2014), sodass sich auch hier die Ergebnisse dieser Studie mit der Literatur decken. Danach folgen die bekannten *Maps* 8 und 12 auf die im anschließenden Abschnitt genauer eingegangen wird.

6.4 Integration der drei verschiedenen Stimulusqualitäten

Die Kombination aus der Geschmacksqualität, der Temperatur und der Konsistenz der Nahrung ergibt gemeinsam mit dem retronasalen Geruchsempfinden den von uns erlebten Geschmack eines Nahrungsmittels. Durch die Kombination dieser verschiedenen Qualitäten können wir Nahrungsmittel voneinander unterscheiden und sowohl essentielle Nährstoffe, als auch gefährliche Substanzen schnell und sicher voneinander abgrenzen.

Verschiedene Studien haben sich mit der Integration der genannten Stimuli beschäftigt. Es konnte bereits vor einiger Zeit gezeigt werden, dass die beteiligten Neurone nicht gänzlich unimodal sind, sondern zum Teil auf mehrere Stimuli reagieren. In Rattenstudien gab es bereits in den 80er Jahren im Bereich des Thalamus Hinweise auf Neurone, die sowohl auf Geschmacksqualitäten, als auch taktile Stimuli reagierten (Scott and Mark, 1986). Diese multimodalen Neurone wurden in den folgenden Jahren auch im orbitofrontalen Kortex und der Inselrinde von Affen und Menschen gefunden (Cerf-Ducastel et al., 2001; Kadohisa et al., 2004; Small, 2012). So zeigte sich, dass bereits im primär gustatorischen Kortex multimodale Neurone vorhanden sind, die auf Kombinationen von Geschmacksqualität und taktilem Stimulus reagieren (Verhagen et al., 2004). Dies sind jedoch nicht die einzigen Areale in denen die verschiedenen Stimulusqualitäten integriert werden. Auch Areale wie die Amygdala und der anteriore Gyrus cinguli zeigten sich aktiviert. Sie scheinen an den Emotionen, wie Genuss und Ekel, in Bezug auf das Erschmeckte beteiligt zu sein (de Araujo, 2003; Kadohisa et al., 2005). Der Genuss eines Nahrungsmittels verstärkt auch die Aktivität des orbitofrontalen Kortex. Hier zeigte sich eine Reduktion der Aktivität bei sinkendem Appetit auf ein konsumiertes Nahrungsmittel (Kringelbach et al., 2003). Im folgenden Abschnitt werde ich detaillierter auf die Areale eingehen, die auch im Rahmen dieser Studie von allen drei Stimulusqualitäten aktiviert wurden.

Zunächst einmal zeigte sich im Rahmen der *microstate segmentation* eine *map*, *Map* 8, die nicht nur bei allen Stimuli vertreten war, sondern bei ca. 500ms bei allen Stimuli gleichzeitig präsent war, was eine größere Rolle im Rahmen der Integrationsvorgänge vermuten lässt. Aktiviert waren zu diesem Zeitpunkt der orbito-/präfrontale Kortex, der Gyrus prae- und postcentralis, der Gyrus temporalis medius, der Gyrus supramarginalis, sowie das Kleinhirn. Der orbitofrontale Kortex ist, wie bereits beschrieben, einer der wichtigsten Hirnabschnitte, was

die Integrationsvorgänge beim Geschmack angeht. Er gilt im Allgemeinen als eine Art verbindendes Element zwischen taktilen und Temperaturinformationen aus dem Mundbereich, sowie anderen sensorischen Elementen wie auch der Geschmacksqualität (Kadohisa et al., 2004; Rolls, 2010). Er ist nicht nur an den Emotionen bezüglich des Erschmeckten beteiligt (Rolls, 2015; Yeung et al., 2018), sondern indirekt auch an der Nahrungsaufnahme, da Hunger und Belohnungsintensität die Aktivität der Neurone im orbitofrontalen Kortex mit beeinflussen und darüber die weitere Nahrungszufuhr mit steuern (Rolls, 2015).

Der präfrontale Kortex besteht aus einem lateralen, einem medialen und dem soeben beschriebenen orbitofrontalen Abschnitt. In dieser Studie zeigte sich die Aktivierung, abgesehen vom orbitofrontalen Abschnitt, überwiegend im lateralen Anteil. Dieser ist vermutlich generell für die Kodierung von Stimuli zuständig und für deren Wiedererkennung (Okamoto et al., 2006; Iannilli et al., 2017). Auch scheint er an der Entscheidungsfindung beteiligt zu sein, die u.a. auch dazu führt, ob von dem Nahrungsmittel mehr konsumiert oder ob die Nahrungszufuhr unterbrochen wird (Rolls, 2015).

Die Beteiligung des prä- und postzentralen Gyrus im Rahmen von taktilen und Temperaturstimuli ist lange bekannt. Auch in anderen Studien zeigt sich eine Beteiligung an der Erkennung und Verarbeitung des Geschmacks als Ganzem (Cloutman et al., 2012; Yeung et al., 2017, 2018).

Der Temporallappen enthält Teile des Operculums, welches am Geschmack beteiligt ist und auch der Pol der Temporallappen hat in einigen Geschmacksstudien Aktivität gezeigt (Cerf-Ducastel et al., 2001; Cloutman et al., 2012). Er scheint für die semantische Übersetzung des Stimulus vordergründig zuständig zu sein (Cloutman et al., 2012).

Ein weiterer Abschnitt, der sehr häufig, nicht nur in *Map 8*, aktiviert ist, ist der Gyrus supramarginalis. Dieser ist, ebenso wie der Gyrus angularis, Hauptbestandteil des Lobulus parietalis inferior. Der Lobulus parietalis inferior ist an diversen höheren kognitiven und integrativen Prozessen beteiligt. Er spielt bei der Wahrnehmung von Bewegungen und bei der Erinnerung bezüglich verschiedener sensorischer Stimuli, aber auch bei mathematischen Operationen, Aufmerksamkeit und der semantischen Verarbeitung von Sprache, eine Rolle (Lawrence et al., 2003; Zhang and Li, 2014). Eine Aktivierung zeigte sich auch im Rahmen von Schmeckstudien. Hier wird vermutet, dass die Schmeckempfindung und andere Wahrnehmungen, zu denen auch Geruch, Temperatur und taktile Stimuli zählen, integriert werden (Cerf-Ducastel et al., 2001; Seo et al., 2013; Yeung et al., 2017). Da der Lobulus parietalis inferior auch an multisensorischen Erinnerungen beteiligt ist, findet hier wahrscheinlich auch ein Abgleich mit früheren Geschmackserlebnissen statt, sodass der Geschmack mit Erinnerungen verknüpft wird.

Die letzte Hirnregion, welche ebenfalls in *Map 8* aktiviert war, ist das Kleinhirn. Die Funktion des Kleinhirns besteht hauptsächlich darin die Bewegungsabläufe und die Haltung zu

koordinieren, weswegen eine Assoziation zwischen Kleinhirn und Geschmack eher unwahrscheinlich erscheint. Eine Studie von Lee et al. zeigte jedoch Hinweise darauf, dass das Kleinhirn nicht nur motorische Funktionen hat, sondern vermutlich auch kognitive Funktionen, die im Alter bei stattfindender Kleinhirnatrophie nachlassen (Lee et al., 2005). Dies wurde in den folgenden Jahren weiter verfolgt, sodass eine Beteiligung des Kleinhirns auch am Gedächtnis, der allgemeinen Intelligenz und der Verarbeitungsgeschwindigkeit vermutet wird (Eckert, 2010; Hogan et al., 2011; Miller et al., 2013). Schmeckstudien weisen vereinzelt ebenso auf eine Kleinhirnbeteiligung hin und auch eine Läsionsstudie mit Glioblastom im Kleinhirnbereich und resultierender Schmeckstörung, gibt Grund zu der Annahme, dass das Kleinhirn am Geschmackserleben beteiligt ist (Noda et al., 1989; Small et al., 2003; Small and Green, 2012; Iannilli et al., 2017). Dennoch sind die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Aktivierungen eher ein Artefakt. Dafür spricht die fast durchgehende Aktivierung des Kleinhirns bei allen drei Stimulusqualitäten. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in der Versuchsdurchführung. Vor der Messung wurden die Probanden darum gebeten, sich möglichst wenig zu bewegen, wenig zu blinzeln und zu schlucken, da all diese Faktoren die EEG-Aufzeichnung stören. Als Konsequenz dessen bemühten sie sich den Drang ihre Haltung zu ändern, zu schlucken etc. zu bekämpfen, was im Kleinhirn letztlich zu inhibierenden Signalen und damit zu Aktivität führte.

Grundsätzlich ist eine Beteiligung des Kleinhirns beim Geschmack, mit Verweis auf oben genannte Hinweise, dennoch möglich und nicht alle Aktivierungen im Kleinhirnbereich im Rahmen dieser Studie müssen Artefakte sein. Allerdings lassen sich Artefakte und womöglich echte Aktivierungen nicht unterscheiden, sodass der Einfluss des Kleinhirns auf das Geschmackserleben Bestandteil folgender Studien sein muss.

Ein weiteres Areal, welches häufig im Rahmen von Integrationsprozessen der verschiedenen Stimuli erwähnt wird, ist die Inselrinde. Diese ist in der letzten aufgezeichneten *Map* des taktilen und des Kältestimulus, *Map* 12, aktiviert. Die Aufzeichnung des Geschmacksreizes endete bei *Map* 8. Da dieser mit Blick auf die Zeiten bei P1, N1 und P2 jedoch der langsamste unter den drei Stimulusqualitäten war, ist die Wahrscheinlichkeit nicht gering, dass bei längerer Zeitaufzeichnung *Map* 12 auch beim Geschmacksreiz im Anschluss an *Map* 8 noch erschienen wäre.

Die Inselrinde wurde in vielen Studien untersucht. Abgesehen von ihrer Funktion als primär gustatorischer Kortex und damit rascher Aktivierung im Rahmen eines gustatorischen Reizes, konnten Iannilli et al., wie auch in dieser Studie, eine erneute Aktivierung im späteren Verlauf nachweisen (Iannilli et al., 2017). Außerdem konnten im Bereich der Inselrinde Neurone nachgewiesen werden, die auf verschiedene Stimulusqualitäten bzw. deren Kombination, darunter Temperatur, taktile Stimuli und olfaktorische Stimuli, reagierten (Kadohisa et al.,

2004; Verhagen et al., 2004; Rolls, 2015; Yiannakas and Rosenbium, 2017). Yeung et al. führten eine Metaanalyse von Traktografiestudien durch. Die Traktografie ist ein Verfahren zur Darstellung des Verlaufs größerer Nervenbahnen mittels Magnetresonanztomographie. In diesem Rahmen konnten Verbindungen zwischen der mittleren dorsalen Inselrinde und dem frontalen Operculum, dem orbitofrontalen Kortex, dem Temporallappen und dem Gyrus postcentralis aufgezeigt werden (Yeung et al., 2018). Small et al. wiederum zeigten, dass somatosensorische Stimuli der Zunge, nachdem sie in ihre Regionen des primär somatosensiblen Kortex geleitet wurden, weitere Verbindungen in Richtung Inselrinde haben (Small, 2012). Zusammengefasst weisen viele Studien auf eine integrative Funktion der Inselrinde im Zuge des Geschmackserlebens hin. Dabei ist aktuell die verantwortliche Region im Bereich der Insel noch strittig.

Neben den hier aufgeführten aktivierten Regionen, finden noch zwei weitere Areale häufig Erwähnung in den genannten Studien, die in dieser Studie nicht signifikant aktiviert waren. Dies sind die Amygdala und der Gyrus cinguli. Beide sind stark an der Emotionsverarbeitung beteiligt, weswegen auch hier eine Integration der Stimuli nachvollziehbar ist (Small et al., 2003; Rolls, 2015). Andererseits ist die affektive Komponente der applizierten Reize eher als gering einzustufen, da sie weder angenehm noch unangenehm sind. Dies wäre möglicherweise bei süßen und bitteren und bei kombinierten Stimuli anders verlaufen. Auch Yeung et al. stellten fest, dass die Aktivierung im Bereich des Gyrus cinguli bei reinen Geschmackslösungen ohne retronasale Geruchskomponente nicht mehr signifikant war (Yeung et al., 2018).

Abgesehen davon wo die Integration der verschiedenen Stimulusqualitäten im Rahmen der Geschmacksverarbeitung stattfindet, ist auch das wann interessant. In *Map 8*, die bei ca. 500ms bei allen Stimuli gleichzeitig präsent war und Aktivierungen in typischen Arealen zeigte, findet sicherlich bereits die Integration statt. Dennoch gibt es auch Hinweise darauf, dass die Integration schon viel eher beginnt. So wurden nicht nur in der Inselrinde, sondern bereits im Ncl. ventralis posteromedialis thalami von Primaten bimodale Zellen lokalisiert, die auf Kombinationen aus Geschmack und taktilem Reiz oder Geschmack und Kälte reagieren (Small, 2012). Auch zeigten sich in der nun durchgeführten Studie, die im Rahmen der Integrationsarbeit beteiligten Areale auch vor *Map 8* aktiviert. Mit Blick auf die klassischen Komponenten P1, N1 und P2, wobei P1 und N1 im Allgemeinen von den objektiven Parametern der Stimuli, wie Qualität und Konzentration abhängen und P2 eher mit subjektiven Eigenschaften, im Sinne der Bedeutung des Stimulus für das Individuum in Verbindung steht, kann P1 eher als Wahrnehmung des Stimulus per se passend zum primär sensorischen Kortex und P2 eher zu Integrationsvorgängen und allgemeiner Bewertung des Stimulus zugeordnet

werden (Iannilli et al., 2014; Bruyns-Haylett et al., 2017). Dazu passend sind auch die unterschiedlichen Aktivierungen zu den Zeiten P1 und die identischen (*Map 8*) zu P2, da die verschiedenen Stimuli zunächst in ihren primär sensorischen Kortexarealen verarbeitet werden müssen, bevor sie integriert werden.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass bereits vor *Map 8* Integrationsvorgänge stattfinden, diese aber aufgrund der verschiedenen noch parallellaufenden Prozesse keine einheitliche *Map* bilden. Es spricht jedoch auch viel dafür, dass die hauptsächliche Integrationsarbeit erst in *Map 8* und 12 stattfindet.

6.5 Konsequenzen der Studie

6.5.1 Fehlerquellen

Um an der Studie teilzunehmen, mussten bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt werden, weswegen die Ergebnisse der Studie nicht dem allgemeinen Durchschnitt der Bevölkerung entsprechen, sondern einer gesunden, jungen Teilgruppe. Bei den Angaben zur Gesundheit der Probanden mussten wir auf die Ehrlichkeit der Probanden vertrauen, eine ärztliche Untersuchung fand nicht statt. Es wurde lediglich das Riech- und Schmeckvermögen mit Hilfe der Sniffin' Sticks und Geschmackssprays überprüft.

Im Hinblick auf die Geschmackslösungen wurden diese immer unter gleichen Bedingungen mit gleichen Konzentrationen hergestellt. Um die Beeinflussung der Messergebnisse durch unterschiedliche Intensitäten der Geschmackslösungen zu vermeiden, fand eine Vorstudie statt um die richtigen Konzentrationen an NaCl für die salzige und an Saccharose für die süße Lösung festzustellen, damit sie in ihrer Intensität gleich bewertet werden. Dies hatte jedoch eine zu hohe Viskosität der süßen Lösung zur Folge, sodass das evozierte Potenzial durch Mittelung nicht exakt genug detektiert werden konnte.

Um ein reines gustatorisch evoziertes Potenzial zu erhalten, müssen die verschiedenen Komponenten des Reizes, nämlich Volumen, Druck, Dauer, Temperatur und Konzentration identisch sein. Wir achteten immer auf gleiche Versuchsbedingungen und der überwiegende Teil der Komponenten wurde mit Hilfe eines Computers programmiert. Wir mussten uns jedoch auch der individuellen Körpergröße und Zungenlänge des Probanden anpassen, sodass ein identischer Abstand zwischen Zunge und Schlauchausgang nicht immer realisierbar war und der Strahl nicht immer auf der exakt gleichen Stelle der Zunge auftraf, was möglicherweise zu diskreten Unterschieden in der Latenz führte.

Ein weiterer Punkt, der die Latenz verlängert, ist die Verzögerungszeit zwischen dem elektrischen Signal, welches die Reizabgabe des Gustometers triggert und dem tatsächlichen Austritt der Geschmackslösung aus dem Schlauchsystem. Ursächlich sind hier kleine Luftblasen, die sich im Schlauchsystem befinden und durch Druck komprimierbar sind, sodass

die Verzögerungszeit abhängig von der Menge an Luftblasen im Schlauchsystem ist. Ein weiterer Punkt der die Verzögerungszeit beeinflusst, ist die Elastizität des Schlauchs, weswegen die Verzögerungszeit mit zunehmender Schlauchlänge ebenfalls zunimmt. Bei konstanter Schlauchlänge bleibt jedoch auch die Verzögerungszeit konstant (Briede, 2010). Die Verzögerungszeit bzw. Anstiegszeit wurde im Falle unseres Gustometers mit 57ms bestimmt und von den jeweiligen Latenzen subtrahiert.

Um eine gleichmäßigere Reizeinwirkung auf der Zunge zu erhalten, müsste man die beim Gustometer mitgelieferte Düse verwenden, die den Strahl sprüht. Dies war jedoch in dieser Versuchsdurchführung nicht möglich ohne unterschiedliche Versuchsbedingungen zu schaffen, da für die taktile Stimulation ein Strahl nötig war.

Auch während der Aufzeichnung der Daten waren mehrere Fehlerquellen zu bedenken. So durften die einzelnen Sequenzen nicht zu lang andauern, da bei abnehmender Vigilanz, eine Zunahme des Blinzeln und somit der Artefakte zu verzeichnen ist. Aus diesem Grund wurde die Datenerhebung auf zwei Tage verteilt und eine Pause zwischen den Sequenzen eingelegt. Des Weiteren wurden die Elektroden mittels einer Haube auf dem Kopf des Probanden fixiert. Die Haube war zwar dehnbar und in zwei verschiedenen Größen vorhanden, dennoch ist nicht davon auszugehen, dass bei den unterschiedlichen Kopfformen, die Elektroden immer exakt über den gleichen Hirnarealen zu liegen kamen. Wobei hier auch zu bedenken ist, dass auch die Gehirne der Probanden nicht exakt identisch sind, wodurch die Relevanz der allenfalls um wenige Millimeter abweichenden Elektrodenpositionen wohl zu vernachlässigen ist. Eine größere Auswahl an Hauben wäre jedoch dennoch empfehlenswert um derartige Fehler zu minimieren. Die Auswertung der gesamten Daten erfolgte schließlich durch dieselbe Person um interindividuelle Unterschiede bei der Wertung von Artefakten, Interpolation und Ähnlichem zu vermeiden. Interindividuelle Unterschiede der Probanden im Hinblick auf die Informationsverarbeitung im Gehirn, konnten jedoch nicht eliminiert werden. Die *source localisation* wird mit Hilfe der Durchschnittsdaten aller Probanden ermittelt, was letztlich voraussetzt, dass der Prozess der Informationsverarbeitung im Gehirn bei allen Menschen identisch ist, was fraglich ist (Michel et al., 2004).

Im Nachhinein offenbarten sich zwei weitere Fehlerquellen, die es in zukünftigen Studien zu meiden gilt. Zum einen zeigte sich bei der *source localisation* des taktilen Stimulus eine Aktivierung der Sehrinde und des Occiput, was nahelegt, dass sich der Strahl im Sichtfeld befand. Dies gilt es in Zukunft beispielsweise durch eine geeignete Abdeckung zu umgehen. Des Weiteren zeigte sich in fast allen *maps* eine Aktivierung des Cerebellums, was am ehesten auf die Inhibition von Bewegungen zurückzuführen ist. Aus diesem Grund sollte man die Probanden im Voraus eher nicht anweisen Bedürfnisse wie Blinzeln, Schlucken oder Haltungsänderungen nach Möglichkeit zu unterlassen. Gewisse Bedingungen wie ein

geöffneter Mund oder eine nach vorn geneigte Haltung sind für die Versuchsdurchführung unabdingbar, aber die Aktivität des Cerebellums könnte so vermutlich reduziert werden.

6.5.2 Klinische und allgemeine Relevanz der Studie

Die Erforschung des Geschmacks ist nicht nur von naturwissenschaftlichem Interesse, sondern auch von Relevanz für den Einzelnen. Unser Geschmackserleben bestimmt unsere Ernährung und diese steht in der heutigen Zeit mehr und mehr im Fokus, wenn es um chronische Erkrankungen geht. Dabei geht es nicht nur um Bluthochdruck und Adipositas, sondern auch um Erkrankungen wie Parkinson, Multiple Sklerose und Krebs.

Der Geschmack besteht aus vielen Komponenten. Wenn eine Komponente beeinträchtigt ist, leidet der Geschmack. Dies führt zu dem, dass ältere Menschen ihre Speisen überwürzen und mehr Salz oder Zucker verwenden, als gesund ist. Andererseits beeinflusst der Geschmack auch den Appetit. Über den Appetit ist jedoch nicht nur die Menge der Nahrungszufuhr gesteuert, sondern auch die Art des Nahrungsmittels. Mangelzustände können so kompensiert werden (Loper et al., 2015).

Von klinischer Relevanz ist diese Studie v.a. in der Neurologie und Allgemeinmedizin. Das Wissen um die am Geschmack beteiligten Areale hilft uns bei Patienten mit Schlaganfällen oder im Rahmen der Hirnchirurgie Folgen vorherzusehen, die im ersten Moment nicht vordergründig, aber von langfristiger Relevanz sind. Treten Schäden im geschmacksverarbeitenden System, wie beispielsweise der Inselrinde oder dem orbitofrontalen Kortex auf, kann das Geschmackserleben nachhaltig geschädigt sein. Dies kann wiederum zu Mangelzuständen oder übermäßigem Konsum und in der Folge zu chronischen Erkrankungen führen.

Das Wissen und die Aufklärung der Patientin kann eine gesündere Ernährung und damit Krankheitsprävention bewirken, indem statt mehr Salz und Zucker andere Gewürze verwendet werden oder bestimmte Lebensmittel dem Essen zugesetzt werden, die nicht aus Appetit, sondern aus Wissen um die Notwendigkeit verwendet werden (Dötsch-Klerk et al., 2015; Jaenke et al., 2017). Dementsprechend könnte dies bedeuten, dass man bei Menschen mit bekannten Defiziten beim Geschmack öfter Laborkontrollen veranlasst um Mangelzustände aufzudecken und Ernährungsberatungen durchführt um dem vorzubeugen. Essentiell hierfür ist es jedoch die Grundlagen zu kennen, die das integrative Erleben von Geschmack ausmachen, was die Basis dieser Dissertation darstellt.

6.5.3 Ausblick

In der aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass eine Applikation verschiedener sensorischer Stimuli mittels eines Gustometers gut möglich ist und vergleichbare Ergebnisse wie bei anderer Methodik liefert. Außerdem konnten sowohl die verschiedenen Abläufe der Informationsweiterleitung nachvollzogen werden, als auch die Integration der verschiedenen Stimuli. Die Relevanz der erhaltenen Informationen für die Allgemeinheit wurde bereits im vorhergehenden Abschnitt diskutiert. Die Studie hat jedoch auch Fragen offengelassen, die sich anbieten, weiter untersucht zu werden.

Hierunter zählt insbesondere die Thematik, ob das Kleinhirn Teil der Geschmacksverarbeitung ist, was in dieser Arbeit weder bestätigt, noch ausgeschlossen werden konnte. Um den Einfluss des Kleinhirns zu quantifizieren, sollte eine Studie mit und ohne Stimulus durchgeführt werden, die sonst in ihrer Methodik identisch ist. Abgesehen davon sollte bei der Planung zukünftiger Versuche mittels Gustometer die Versuchsdauer möglichst kurzgehalten bzw. viel Wert auf eine möglichst entspannte Haltung gelegt werden.

Ein weiterer Aspekt, der in dieser Studie nur als wahrscheinlich angenommen wurde, ist das Auftreten von *Map* 8 nach *Map* 12 beim Geschmacksstimulus. Hierzu muss der Beobachtungszeitraum nach dem Stimulus etwas ausgeweitet werden.

Abgesehen von den Aspekten, die in dieser Studie als Fragen zurückbleiben, weil sie nicht abschließend geklärt werden konnten, bietet die in diesem Rahmen bestätigte Theorie, dass mittels des Gustometers auch andere Stimulusqualitäten als die reinen Geschmacksstimuli untersucht werden können, Raum für viele weitere Studien.

Zum einen kann die Theorie, ob es für Kälte und Wärme unterschiedliche primär sensorische Kortizes gibt, auch mit dieser Methodik weiter untersucht werden. Zum anderen können Kombinationen der verschiedenen Stimuli untersucht werden können, dies auf die psychophysische Ebene ausgeweitet werden und letztlich das Probandenkollektiv auf Patienten mit verschiedenen Erkrankungen erweitert werden um letztlich eine mögliche Integration des Verfahrens zu diagnostischen Zwecken in den klinischen Alltag zu ermöglichen.

7 Zusammenfassung

7.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Der Geschmack ist keine isolierte Empfindung, die allein der Geschmacksqualität entspricht, sondern eine komplexe Sinnesempfindung, welche durch verschiedene Einflüsse beim Konsum eines Nahrungsmittels entsteht. Dieses Geschmackserleben wurde bereits mehrfach untersucht, wodurch der präfrontale Kortex, der Gyrus cinguli und die Inselrinde als entscheidende Areale bei der integrativen Geschmacksverarbeitung identifiziert wurden (Cerf-Ducastel et al., 2001; Rolls, 2010; Small, 2012; Yeung et al., 2018). Doch auch andere Areale rückten in den Fokus. Problematisch war es jedoch bei diesen komplexen Empfindungen, bestehend aus mehreren Komponenten, die aktivierten Areale herauszufiltern, welche allein dem integrativen Geschmackserleben zuzuordnen sind, da bisher die Möglichkeit fehlte diesebe Methodik für die Registrierung unterschiedlicher Komponenten anzuwenden und damit einen besseren Vergleich zu ermöglichen. Das Gustometer ist ein Gerät, welches Geschmackslösungen standardisiert auf die Zunge appliziert und dabei ermöglicht gEKPs abzuleiten. Es kann jedoch theoretisch durch kleine Anpassungen auch dazu verwendet werden weitere EKPs abzuleiten. Dies ist der Hauptgegenstand dieser Dissertation. Zum einen der Versuch das Gustometer auch zur Applikation von Temperatur- und taktilen Reizen zu verwenden und zum anderen auf diese Weise die integrierenden Areale im Gehirn bei der Geschmacksverarbeitung hinsichtlich Lokalisation und Zeitpunkt der Integration genauer zu beurteilen.

Im Rahmen der Studie wurden 25 junge, gesunde Probanden untersucht, die ein, durch Vortests verifiziertes, normales Riech- und Schmeckvermögen aufwiesen. Die Messungen wurden auf zwei Tage verteilt und dauerten jeweils ca. 40min. Zur Ableitung der gEKPs wurde ein 128-Kanal-EEG, sowie acht externe Elektroden angelegt. Die anschließende Messung fand mit herausgestreckter Zunge vor dem Gustometerauslass sitzend statt.

Die applizierten Geschmackslösungen waren eine salzige, eine süße Lösung und künstlicher Speichel, welcher je nach Sequenz mittels einer Kühlbox auf 0°C oder 40°C temperiert wurde. Das Gustometer gab die quasi-rechteckigen Reize mit definierter Pulsdauer, definiertem Volumen und randomisiertem Interstimulusintervall ab. Jeder Stimulus wurde dem Probanden 40 Mal präsentiert. Die Daten wurden kontinuierlich mit der Software Biosemi, Active View 605 registriert.

Die Auswertung der EEG-Daten erfolgte mittels der Software Cartool (Version 3.51). Hiermit konnten die aufgezeichneten Rohdaten weiterverarbeitet werden. Zunächst erfolgte der Ausschluss artefaktbehafteter Stimulusreaktionen und die Bereinigung gestörter Elektroden. Danach wurden die Stimulusreaktionen der Probanden gemittelt und die EKPs sichtbar gemacht. Es folgte zunächst die klassische Analyse des Potenzials und im Anschluss die *microstate segmentation*. Hiermit wurden die verschiedenen Stimulusreaktion in mehrere *microstates* (stabile elektrische Felder) eingeteilt. Anschließend erfolgte die *source localisation* der *Maps*, mit Hilfe derer die Areale im Gehirn detektiert werden konnten, die zur Zeit der jeweiligen Map aktiviert waren.

Die erhaltenen Ergebnisse ähnelten denen in der Literatur trotz unterschiedlicher Methodik. Der Verarbeitungsprozess des salzigen Geschmacks konnte in vier *microstates* unterteilt werden. Im ersten *microstate* war der primär gustatorische Kortex aktiviert, im zweiten *microstate* vornehmlich der präfrontale/orbitofrontale Kortex im Sinne des sekundär gustatorischen Kortex. Auch in den letzten beiden *microstates* war der präfrontale/orbitofrontale Kortex aktiviert, sowie der prä- und postzentrale Gyrus und das Kleinhirn.

Die Verarbeitung des Kältereizes wurde in sechs *microstates* unterteilt. Zu Beginn war u.a. der kaudale Gyrus postcentralis, Teil des primär somatosensorischen Kortex, aktiviert. Andere Studien gehen davon aus, dass auch die Inselrinde Teil des primär somatosensorischen Kortex ist. Eine Aktivierung zeigte sich hier jedoch nicht. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die Inselrinde intensitätsabhängig aktiviert wird und der in dieser Studie applizierte Stimulus nicht ausreichend war, zum anderen, dass die Aktivierung der Inselrinde erst später stattfindet, dies aber aufgrund der schlechteren zeitlichen Auflösung der bisherigen Studien mittels PET und MRT nicht sichtbar war. Damit wäre die Inselrinde als primär somatosensorischer Kortex jedoch unwahrscheinlich. Im zweiten *microstate* war der sekundär somatosensorische Kortex aktiviert, im dritten kam es zur Aktivierung des Gyrus cinguli, welcher mit der Temperaturwahrnehmung assoziiert wird. Der vierte *microstate* entsprach dem letzten *microstate* bei der Geschmacksverarbeitung, *Map* 8. Die letzten beiden *microstates* ähnelten sich, *Map* 11 zeigte eine verstärkte Aktivierung des präfrontalen Kortex, während dies in *Map* 12 etwas nachließ. Begleitend waren hier der Gyrus prae- und postcentralis aktiviert. Der Gyrus supramarginalis und das Kleinhirn zeigten nahezu kontinuierlich Aktivität.

Die Verarbeitung des taktilen Reizes wurde in sechs *microstates* unterteilt, wobei zu Beginn ein versuchsbedingter Fehler und damit eine Aktivierung des visuellen Kortex sichtbar war, sodass erst ab der dritten *map*, bei der der postzentrale Gyrus aktiviert war, von einer Reaktion auf den taktilen Stimulus ausgegangen wurde. Begleitend war der Gyrus supramarginalis

aktiviert. Im Anschluss kam es zur Aktivierung des präzentralen Kortex und darauffolgend zu *Map 8* und *12*.

Im Vergleich der Reize untereinander zeigte sich, dass der taktile und der Kältereiz schneller verarbeitet wurden, als der gustatorische Reiz. Die Potenzialverteilung zu den Zeiten der Gipfel der EKPs zeigte Hinweise auf grundsätzlich verschiedene Verarbeitungen zum Zeitpunkt P1, eine ähnliche Potenzialverteilung für Kälte und taktilen Reiz zum Zeitpunkt N1 und eine Angleichung aller drei zum Zeitpunkt P2, was auch durch die *microstate segmentation* bestätigt wurde. Die *Map*, die bei allen Reizen bei ca. 500ms auftritt, ist *Map 8*, sodass hier vermutlich eine Integration der verschiedenen Reize stattfand. Aktiviert waren hier der orbito-/präfrontale Kortex, der Gyrus prae- und postcentralis, der Gyrus temporalis medius, der Gyrus supramarginalis, sowie das Kleinhirn. Der orbitofrontale Kortex und der Gyrus supramarginalis haben bekannte integrative Funktionen (Kadohisa et al., 2004; Rolls, 2010), sodass hier ein großer Teil der Integrationsarbeit geleistet wird. Der präfrontale Kortex und der Gyrus temporalis haben eher kleinere integrative Aufgaben wie die semantische Übersetzung und Wiedererkennung. Die ausgeprägte Beteiligung des Kleinhirns ist eher artefiziell zu werten.

Nach *Map 8* folgte beim Kälte- und taktilen Reiz noch *Map 12* und wäre gegebenenfalls auch noch beim gustatorischen Reiz gefolgt. Hier zeigte sich erneut die Aktivierung der Inselrinde, der bereits integrative Funktionen im Zuge des Geschmackserlebens zugesprochen wurden. Bezüglich der Frage nach dem Zeitpunkt der Integration ist davon auszugehen, dass bereits vor *Map 8* Integrationsvorgänge stattfanden, diese aber aufgrund der verschiedenen noch parallellaufenden Prozesse keine einheitliche *Map* bildeten. Es spricht jedoch viel dafür, dass die hauptsächliche Integrationsarbeit erst in *Map 8* und *12* stattfand.

Schlussfolgernd kann die Dissertation bestätigen, dass eine Applikation verschiedener sensorischer Stimuli mittels eines Gustometers vergleichbare Ergebnisse wie bei anderer Methodik liefert. Des Weiteren konnten mehrere Areale ermittelt werden, die integrative Funktionen bei der Geschmacksverarbeitung haben und auch zum zeitlichen Ablauf Bezug genommen werden.

7.2 Zusammenfassung in englischer Sprache – summary

The Flavor of our food is a complex sensory perception, which is formed by its taste, temperature, texture and retronasal olfaction. This sensation is of ongoing scientific interest and brain areas, like the prefrontal cortex, Gyrus cinguli and the Insula have been reported to play an essential role during integration (Cerf-Ducastelet al., 2001; Rolls, 2010; Smali and Green, 2012; Yeung et al., 2018).

Further brain areas are believed to be involved in taste integration, but correctly associating brain activity with the integration proved difficult. Separate stimulation methods were used for the different compounds defining flavor yielding insufficiently comparable activation patterns due to different experimental setups. We used a Gustometer to deliver solutions to the subjects enabling us to use the same method for all conditions. The Gustometer is a device dedicated to gustatory stimulation of the tongue to evoke sncap potentials. We extended the experimental setup such that we could deliver temperature and somatosensory stimuli as well. This dissertation investigated how our extended experimental setup can provide reliable results and advance our understanding of the location and sequence of the integration of taste, temperature and somatosensory perception in humans.

We registered ERPs of 25 young and healthy subjects with normal smell and taste capabilities during two sessions of 40 minutes each on different days. ERPs were acquired with a 128-channel-EEG in combination with eight external electrodes. During the measurements, subjects leaned towards the outlet of the Gustometer with their tongue stretched out.

A salty, a sweet and artificial saliva solution have been applied to each subject. The solution temperature was either 0 or 40°C. Each stimulus was presented 40 times. Those quasi-rectangular stimuli were applied with precisely defined duration and volume, and randomized inter-stimuli intervals. Data has been continuously recorded with Biosemi, Active View 605.

The recorded raw data were analyzed with Cartool 3.51. Artifacts were rejected and disrupted electrodes interpolated. Hereafter, the stimuli reactions have been averaged to visualize the ERPs. This prepared data was evaluated, on the one hand, with the classical EEG analysis approach and, on the other hand, with microstate segmentation, which separates each stimuli reaction into multiple microstates/maps (stable electronic fields). The subsequent source localization of these maps revealed the active brain areas during each microstate.

We found that processing of salt involves four microstates. During the first, the primary gustatory cortex was active. In the second, activity was mainly in the prefrontal/orbitofrontal

cortex, known to be the secondary gustatory cortex. In the last two microstates, prefrontal/orbitofrontal cortex, the pre- and postcentral gyrus, as well as the cerebellum were active.

The processing of cold stimuli has been found to occur in six microstates. It started in the lower part of the postcentral gyrus, part of the primary somatosensory cortex. Subsequently, in the second microstate, the secondary somatosensory cortex was active and, in the third microstate, the gyrus cinguli showed activity, an area, which has been associated with temperature sensing before. The fourth microstate was equal to the last microstate (map 8) of salt processing. The remaining two microstates were very similar. The fifth microstate (map 11), showed increased activity in the prefrontal cortex, which slightly decreased in the sixth microstate (map 12), while the pre- and postcentral gyrus were active. Activation in the supramarginal gyrus, as well as, the cerebellum was visible almost continuously throughout the processing.

Our findings differed from previous studies that indicated that the insula belongs to the primary somatosensory cortex as well: we did not find any activation in the insula during the first few microstates. One reason could be, that the stimuli used in this study did not have sufficient intensity to activate the insula whose activation appears to be intensity-dependent. Another reason could be, that most previous studies used PET and MRI that have more imprecise time resolution than EEG. Our results suggest that the insula takes only part in later stages of processing (map 12), which would eliminate the insula as a part of the primary somatosensory cortex.

The somatosensory stimulus was found to be processed in six microstates, as well. Unfortunately, we had to ignore the data of the first two microstates due to an error-prone setup. During the third microstate, the postcentral gyrus and the supramarginal gyrus were activated, followed by the precentral cortex in the fourth microstate. Subsequently, map 8 and 12 were activated.

By comparing the different stimuli, we found that cold and somatosensory stimuli were processed quicker than gustatory stimuli. The topographical distribution of the electrical potentials obtained from the 128 electrodes indicated different processing during P1, a quite similar during N1 for cold and somatosensory and a very similar during P2 for all three stimuli. Microstate segmentation supported these findings, where map 8 was always present at about 500ms after stimulus onset. Presumably at this time integration takes place. Map 8 showed activation in orbito-/prefrontal cortex, pre- and postcentral gyrus, middle temporal gyrus,

supramarginal gyrus, and cerebellum. The orbitofrontal cortex and supramarginal gyrus are known to be essential in integration (Kadohisa et al., 2004; Rolls, 2010). The prefrontal cortex and temporal gyrus have less crucial functions, e.g., the integration of semantic information and recognition. The distinct activation of the cerebellum is presumably artificial.

Map 8 was followed by map 12, which showed activation in the insula. The insula is not only the primary gustatory cortex but assumably part of the integrational process that leads to flavor perception.

But when does integration take place? It is very likely that integration already took place before map 8, but because of the many different collateral actions, no consistent map was formed. Nevertheless, the main part of integration probably did not happen until map 8 and 12.

In conclusion, this dissertation confirms that we can obtain reliable results from our experimental setup enabling the Gustometer to apply temperature and somatosensory stimuli. Our approach allows a more precise analysis of the integration motivating further research, e.g., scrutinizing the insula as part of the primary somatosensory cortex.

8 Literaturverzeichnis

Ahne G, Erras A, Hummel T, Kobal G. 2000. Assessment of Gustatory Function by Means of Tasting Tablets: The Laryngoscope 110:1396–1401.

Amunts K, Bechmann I, Nitsch R, Paulsen F, Schmitt O, Wree A, Zilles K. 2010. Nervensystem und Sinnesorgane. Anatomie, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p 599–764.

Araujo IET de. 2003. Representation of Umami Taste in the Human Brain. J Neurophysiol 90:313–319.

Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, et al. editors. 2014a. 3.1 Mundhöhle (Cavitas oris). Anatomie, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,.

Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, et al. editors. 2014b. 2.3 Nerven im Kopfbereich – Hirnnerven (Nervi craniales). Anatomie, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,.

Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, et al. editors. 2014c. 2.3 Sensorische Systeme (II). Anatomie, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,.

Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, et al. editors. 2014d. 2.3 Sensorische Systeme (I). Anatomie, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,.

Bähr M, Frotscher M. 2014. Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Funktion, Klinik. Stuttgart: Thieme. 555 p.

Blomqvist A. 2000. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. Brain 123:601–619.

Boling W, Reutens DC, Olivier A. 2002. Functional topography of the low postcentral area. J Neurosurg 97:388–395.

Bösel RM. 2006. Das Gehirn: ein Lehrbuch der funktionellen Anatomie für die Psychologie. W. Kohlhammer Verlag. 300 p.

Briede O. 2010. Gebrauchsanweisung GU002 Med Rev.4. Burghart Messtechnik GmbH.

Brooks JCW, Zambreanu L, Godinez A, Craig AD (Bud), Tracey I. 2005. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. NeuroImage 27:201–209.

Brunet D, Murray MM, Michel CM, Brunet D, Murray MM, Michel CM. 2011. Spatiotemporal Analysis of Multichannel EEG: CARTOOL, Spatiotemporal Analysis of

- Multichannel EEG: CARTOOL. *Comput Intell Neurosci Comput Intell Neurosci* 2011, 2011:e813870.
- Bruyns-Haylett M, Luo J, Kennerley AJ, Harris S, Boorman L, Milne E, Vautrelle N, Hayashi Y, Whalley BJ, Jones M, Berwick J, Riera J, et al. 2017. The neurogenesis of P1 and N1: A concurrent EEG/LFP study. *NeuroImage* 146:575–588.
- Bud Craig AD. 2014. Topographically organized projection to posterior insular cortex from the posterior portion of the ventral medial nucleus in the long-tailed macaque monkey: VMpo input to posterior insula. *J Comp Neurol* 522:36–63.
- Cartoni C, Yasumatsu K, Ohkuri T, Shigemura N, Yoshida R, Godinot N, Coutre J le, Ninomiya Y, Damak S. 2010. Taste Preference for Fatty Acids Is Mediated by GPR40 and GPR120. *J Neurosci* 30:8376–8382.
- Cauda F, D'Agata F, Sacco K, Duca S, Geminiani G, Vercelli A. 2011. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage* 55:8–23.
- Cerf-Ducastel B, Van de Moortele PF, MacLeod P, Le Bihan D, 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.
- Cloutman LL, Binney RJ, Drakesmith M, Parker GJM, Lambon Ralph MA. 2012. The variation of function across the human insula mirrors its patterns of structural connectivity: Evidence from in vivo probabilistic tractography. *NeuroImage* 59:3514–3521.
- Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. 2000. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 3:184–190.
- Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ. 1998. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol* 80:1533–1546.
- Davis KD, Lozano RM, Manduch M, Tasker RR, Kiss ZH, Dostrovsky JO. 1999. Thalamic relay site for cold perception in humans. *J Neurophysiol* 81:1970–1973.
- Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. 2006. TRP ION CHANNELS AND TEMPERATURE SENSATION. *Annu Rev Neurosci* 29:135–161.
- Dötsch-Klerk M, PMM Goossens W, Meijer GW, Hof KH van het. 2015. Reducing salt in food; setting product-specific criteria aiming at a salt intake of 5 g per day. *Eur J Clin Nutr* 69:799–804.
- Doty RL, Cummins DM, Shibanova A, Sanders I, Mu L. 2009. Lingual distribution of the human glossopharyngeal nerve. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 129:52–56.
- Drenckhahn D, Asan E, Benninghoff A, Benninghoff-Drenckhahneditors. 2004. Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut. München: Elsevier Urban & Fischer. 876 p.
- Eckert. 2010. Age-related changes in processing speed: unique contributions of cerebellar and prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci*.

Egan GF, Johnson J, Farrell M, McAllen R, Zamarripa F, McKinley MJ, Lancaster J, Denton D, Fox PT. 2005. Cortical, thalamic, and hypothalamic responses to cooling and warming the skin in awake humans: A positron-emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci* 102:5262–5267.

Engel AK [Hrsg]; P. 2009. *Neurowissenschaften / ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag. XXVII, 980 S. : Ill., graph. Darst. p.

Essick G, Chopra A, Guest S, Mcglone F. 2003. Lingual tactile acuity, taste perception, and the density and diameter of fungiform papillae in female subjects. *Physiol Behav* 80:289–302.

Farrell MJ. 2016. Regional brain responses in humans during body heating and cooling. *Temperature* 3:220–231.

Feng P, Huang L, Wang H. 2014. Taste Bud Homeostasis in Health, Disease, and Aging. *Chem Senses* 39:3–16.

Funakoshi M, Kawamura Y. 1971. Summated cerebral evoked responses to taste stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 30:205–209.

Goto N, Yamamoto T, Kaneko M, Tomita H. 1983. Primary pontine hemorrhage and gustatory disturbance: clinicoanatomic study. *Stroke* 14:507–511.

Graham CS, Graham BG, Bartlett JA, Heald AE, Schiffman SS. 1995. Taste and smell losses in HIV infected patients. *Physiol Behav* 58:287–293.

Green BG, Gelhard B. 1987. Perception of Temperature on Oral and Facial Skin. *Somatosens Res* 4:191–200.

Guest S, Grabenhorst F, Essick G, Chen Y, Young M, McGlone F, Araujo I de, Rolls ET. 2007. Human cortical representation of oral temperature. *Physiol Behav* 92:975–984.

Haggard P, Boer L de. 2014. Oral somatosensory awareness. *Neurosci Biobehav Rev* 47:469–484.

Hashimoto T, Doden T, Ono Y, Uematsu T. 2012. Bilateral hypogeusia caused by a small lesion in the lower midbrain tegmentum. *Case Rep* 2012:bcr2012006837–bcr2012006837.

Hatt H. 2011. Geschmack und Geruch. In: Schmidt FR, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie Des Menschen: Mit Pathophysiologie*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p 386–400.

Heft MW, Robinson ME. 2010. Age Differences in Orofacial Sensory Thresholds. *J Dent Res* 89:1102–1105.

Held K, Voets T, Vriens J. 2015. TRPM3 in temperature sensing and beyond. *Temperature* 2:201–213.

Hogan MJ, Staff RT, Bunting BP, Murray AD, Ahearn TS, Deary IJ, Whalley LJ. 2011. Cerebellar brain volume accounts for variance in cognitive performance in older adults. *Cortex* 47:441–450.

- Hua LH. 2005. Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. *AJP Regul Integr Comp Physiol* 289:R319–R325.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. “Sniffin” sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22:39–52.
- Iannilli E, Beger M, Fürer R, Hummel T. 2015. A gustatory stimulator. *J Neurosci Methods* 255:12–16.
- Iannilli E, Broy F, Kunz S, Hummel T. 2017. Age-related changes of gustatory function depend on alteration of neuronal circuits. *J Neurosci Res* 95:1927–1936.
- Iannilli E, Noennig N, Hummel T, Schoenfeld AM. 2014. Spatio-temporal correlates of taste processing in the human primary gustatory cortex. *Neuroscience* 273:92–99.
- 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.
- Iannilli E, Wiens S, Arshamian A, Seo H-s. 2013. A spatiotemporal comparison between olfactory and trigeminal event-related potentials. *NeuroImage* 77:254–261.
- Iwata S, Yoshida R, Ninomiya Y. 2014. Taste transductions in taste receptor cells: basic tastes and moreover. *Curr Pharm Des* 20:2684–2692.
- Jaenke R, Barzi F, McMahon E, Webster J, Brimblecombe J. 2017. Consumer acceptance of reformulated food products: A systematic review and meta-analysis of salt-reduced foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 57:3357–3372.
- Kadohisa M, Rolls E., Verhagen J. 2004. Orbitofrontal cortex: neuronal representation of oral temperature and capsaicin in addition to taste and texture. *Neuroscience* 127:207–221.
- Kadohisa M, Verhagen JV, Rolls ET. 2005. The primate amygdala: Neuronal representations of the viscosity, fat texture, temperature, grittiness and taste of foods. *Neuroscience* 132:33–48.
- Kikut-Ligaj D, Trzcielińska-Lorych J. 2015. How taste works: cells, receptors and gustatory perception. *Cell Mol Biol Lett* 20:699–716.
- Kim JH, Greenspan JD, Coghill RC, Ohara S, Lenz FA. 2007. Lesions Limited to the Human Thalamic Principal Somatosensory Nucleus (Ventral Caudal) Are Associated with Loss of Cold Sensations and Central Pain. *J Neurosci* 27:4995–5004.
- 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, Ogawa H, Kaneda H, Ayabe-Kanamura S, Endo H, Saito S. 1999. Spatio-temporal analysis of cortical activity evoked by gustatory stimulation in humans. *Chem Senses* 24:201–209.

- Kokrashvili Z, Mosinger B, Margolskee RF. 2009. Taste signaling elements expressed in gut enteroendocrine cells regulate nutrient-responsive secretion of gut hormones¹²³⁴. *Am J Clin Nutr* 90:822S-825S.
- Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C. 2003. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex N Y N 1991* 13:1064–1071.
- Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. 2000. An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain* 85:359–374.
- Landis BN. 2006. Transient hemiageusia in cerebrovascular lateral pontine lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:680–683.
- Lawrence NS, Ross TJ, Hoffmann R, Garavan H, Stein EA. 2003. Multiple neuronal networks mediate sustained attention. *J Cogn Neurosci* 15:1028–1038.
- Lee BC, Hwang SH, Rison R, Chang GY. 1998. Central pathway of taste: clinical and MRI study. *Eur Neurol* 39:200–203.
- Lee J-Y, Lyoo IK, Kim S-U, Jang H-S, Lee D-W, Jeon H-J, Park S-C, Cho MJ. 2005. Intellect declines in healthy elderly subjects and cerebellum. *Psychiatry Clin Neurosci* 59:45–51.
- Lenz FA, Seike M, Richardson RT, Lin YC, Baker FH, Khoja I, Jaeger CJ, Gracely RH. 1993. Thermal and pain sensations evoked by microstimulation in the area of human ventrocaudal nucleus. *J Neurophysiol* 70:200–212.
- Liman ER, Zhang YV, Montell C. 2014. Peripheral Coding of Taste. *Neuron* 81:984–1000.
- Loper HB, La Sala M, Dotson C, Steinle N. 2015. Taste perception, associated hormonal modulation, and nutrient intake. *Nutr Rev* 73:83–91.
- Martos-Fernández M, Cuenca A de-Pablo-García-, Bescós-Atín MS. 2014. Lingual nerve injury after third molar removal: Unilateral atrophy of fungiform papillae. *J Clin Exp Dent* 6:e193–e196.
- Mascioli G, Berlucchi G, Pierpaoli C, Salvolini U, Barbaresi P, Fabri M, Polonara G. 2015. Functional MRI cortical activations from unilateral tactile-taste stimulations of the tongue. *Physiol Behav* 151:221–229.
- Mattle H, Mumenthaler M, editors. 2013. *Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- McKemy DD. 2013. The Molecular and Cellular Basis of Cold Sensation. *ACS Chem Neurosci* 4:238–247.
- Methven L, Allen VJ, Withers CA, Gosney MA. 2012. Ageing and taste. *Proc Nutr Soc* 71:556–565.
- Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, Grave de Peralta R. 2004. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 115:2195–2222.

- Miller TD, Ferguson KJ, Reid LM, Wardlaw JM, Starr JM, Seckl JR, Deary IJ, MacLullich AMJ. 2013. Cerebellar Vermis Size and Cognitive Ability in Community-Dwelling Elderly Men. *The Cerebellum* 12:68–73.
- Milnik V. 2012. *Elektrophysiologie in der Praxis: Neurographie, evozierte Potenziale und EEG*; [mit dem Plus im Web; Zugangscodex im Buch]. München: Elsevier, Urban & Fischer. 394 p.
- Montes C, Magnin M, Maarrawi J, Frot M, Convers P, Mauguière F, Garcia-Larrea L. 2005. Thalamic thermo-algesic transmission: ventral posterior (VP) complex versus VMpo in the light of a thalamic infarct with central pain: *Pain* 113:223–232.
- Moulton EA. 2004. Regional Intensive and Temporal Patterns of Functional MRI Activation Distinguishing Noxious and Innocuous Contact Heat. *J Neurophysiol* 93:2183–2193.
- Mumenthaler M, Mattle Heditors. 2011. 4.3 Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden. *Kurzlehrbuch Neurologie*, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,.
- Murray MM, Brunet D, Michel CM. 2008. Topographic ERP Analyses: A Step-by-Step Tutorial Review. *Brain Topogr* 20:249–264.
- Nakajima Y, Utsumi H, Takahashi H. 1983. Ipsilateral disturbance of taste due to pontine haemorrhage. *J Neurol* 229:133–136.
- Nakamura M, Yoda T, Crawshaw LI, Yasuhara S, Saito Y, Kasuga M, Nagashima K, Kanosue K. 2008. Regional differences in temperature sensation and thermal comfort in humans. *J Appl Physiol* 105:1897–1906.
- Ng K, Woo J, Kwan M, Sea M, Wang A, Lo R, Chan A, Henry CJK. 2004. Effect of age and disease on taste perception. *J Pain Symptom Manage* 28:28–34.
- Niki M, Yoshida R, Takai S, Ninomiya Y. 2010. Gustatory Signaling in the Periphery: Detection, Transmission, and Modulation of Taste Information. *Biol Pharm Bull* 33:1772–1777.
- Noda S, Hiromatsu K, Umezaki H, Yoneda S. 1989. Hypergeusia as the presenting symptom of a posterior fossa lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:804–805.
- O’Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. 2001. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 85:1315–1321.
- Ohara S, Lenz FA. 2003. Medial lateral extent of thermal and pain sensations evoked by microstimulation in somatic sensory nuclei of human thalamus. *J Neurophysiol* 90:2367–2377.
- Ohla K, Busch NA, Lundström JN. 2012. Time for Taste—A Review of the Early Cerebral Processing of Gustatory Perception. *Chemosens Percept* 5:87–99.
- Okamoto M, Matsunami M, Dan H, Kohata T, Kohyama K, Dan I. 2006. Prefrontal activity during taste encoding: An fNIRS study. *NeuroImage* 31:796–806.
- Onoda K, Ikeda M, Sekine H, Ogawa H. 2012. Clinical study of central taste disorders and discussion of the central gustatory pathway. *J Neurol* 259:261–266.

- Ozdener MH, Subramaniam S, Sundaresan S, Sery O, Hashimoto T, Asakawa Y, Besnard P, Abumrad NA, Khan NA. 2014. CD36- and GPR120-Mediated Ca²⁺ Signaling in Human Taste Bud Cells Mediates Differential Responses to Fatty Acids and Is Altered in Obese Mice. *Gastroenterology* 146:995-1005.e5.
- Pape H-C, Klinker R, Silbernagl S, Kurtz A editors. 2010. 18.3 Thermosensibilität. *Physiologie*, 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,.
- Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S editors. 2014a. Der Geschmackssinn. *Physiologie*, 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,.
- Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S editors. 2014b. Aktive Regulation. *Physiologie*, 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,.
- Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S editors. 2014c. Thermosensibilität. *Physiologie*, 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,.
- Rolls E. 2009. The anterior and midcingulate cortices and reward. *Cingulate Neurobiol Dis* 191–206.
- Rolls ET. 2010. The affective and cognitive processing of touch, oral texture, and temperature in the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 34:237–245.
- Rolls ET. 2015. Taste, olfactory, and food reward value processing in the brain. *Prog Neurobiol* 127–128:64–90.
- Rolls ET. 2016. Functions of the anterior insula in taste, autonomic, and related functions. *Brain Cogn* 110:4–19.
- Rolls ET, Grabenhorst F, Parris BA. 2008. Warm pleasant feelings in the brain. *NeuroImage* 41:1504–1513.
- Rolls ET, Kellerhals MB, Nichols TE. 2015. Age differences in the brain mechanisms of good taste. *NeuroImage* 113:298–309.
- Roper SD. 2013. Taste buds as peripheral chemosensory processors. *Semin Cell Dev Biol* 24:71–79.
- Roper SD. 2014. TRPs in Taste and Chemesthesis. *Handb Exp Pharmacol* 223:827–871.
- Roper SD, Chaudhari N. 2017. Taste buds: cells, signals and synapses. *Nat Rev Neurosci* 18:485–497.
- Said Yekta S, Lückhoff A, Ristić D, Lampert F, Ellrich J. 2012. Impaired somatosensation in tongue mucosa of smokers. *Clin Oral Investig* 16:39–44.
- Sakamoto K, Nakata H, Yumoto M, Kakigi R. 2010. Somatosensory Processing of the Tongue in Humans. *Front Physiol* 1:.
- Sato K, Endo S, Tomita H. 2002. Sensitivity of three loci on the tongue and soft palate to four basic tastes in smokers and non-smokers. *Acta Oto-Laryngol Suppl* 74–82.

- Sato K, Nitta E. 2000. [A case of ipsilateral ageusia, sensorineural hearing loss and facial sensorimotor disturbance due to pontine lesion]. *Rinsho Shinkeigaku* 40:487–489.
- Schepers RJ, Ringkamp M. 2009. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev* 33:205–212.
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann Meditors. 2011. *Physiologie Des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schoenfeld M., Neuer G, Tempelmann C, Schüßler K, Noesselt T, Hopf J-M, Heinze H-J. 2004. Functional magnetic resonance tomography correlates of taste perception in the human primary taste cortex. *Neuroscience* 127:347–353.
- Scott TR, Mark GP. 1986. Feeding and taste. *Prog Neurobiol* 27:293–317.
- 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.
- Shah M, Deeb J, Fernando M, Noyce A, Visentin E, Findley LJ, Hawkes CH. 2009. Abnormality of taste and smell in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15:232–237.
- Singh PB, Iannilli E, Hummel T. 2011. Segregation of gustatory cortex in response to salt and umami taste studied through event-related potentials: *NeuroReport* 22:299–303.
- Small DM. 2012. Flavor is in the brain. *Physiol Behav* 107:540–552.
- Small DM, Faurion A. 2015. Mapping Brain Activity in Response to Taste Stimulation. *Handbook of Olfaction and Gustation*, John Wiley & Sons, Inc, p 775–794.
- Small DM, Green BG. 2012. A Proposed Model of a Flavor Modality. In: Murray MM, Wallace MT, editors. *The Neural Bases of Multisensory Processes*, Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis,.
- Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T. 2003. Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron* 39:701–711.
- Small DM, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Petrides M, Evans AC. 1997. Flavor processing: more than the sum of its parts. *Neuroreport* 8:3913–3917.
- Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, Petrides M. 1999. Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport* 10:7–14.
- Stevens JC, Cain WS. 1993. Changes in taste and flavor in aging. *Crit Rev Food Sci Nutr* 33:27–37.
- Stevens JC, Choo KK. 1998. Temperature sensitivity of the body surface over the life span. *Somatosens Mot Res* 15:13–28.

- Suliburska J, Duda G, Pupek-Musialik D. 2004. [Effect of tobacco smoking on taste sensitivity in adults]. *Przegl Lek* 61:1174–1176.
- Takayama Y, Uta D, Furue H, Tominaga M. 2015. Pain-enhancing mechanism through interaction between TRPV1 and anoctamin 1 in sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci* 112:5213–5218.
- Talavera K, Yasumatsu K, Voets T, Droogmans G, Shigemura N, Ninomiya Y, Margolskee RF, Nilius B. 2005. Heat activation of TRPM5 underlies thermal sensitivity of sweet taste. *Nature* 438:1022–1025.
- Tan C-H, McNaughton PA. 2016. The TRPM2 ion channel is required for sensitivity to warmth. *Nature* 536:460–463.
- Tillmann BN. 2016. Kopf. In: Tillmann BN, editor. *Atlas Der Anatomie Des Menschen: Mit Muskeltabellen*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p 19–145.
- Treede R-D. 2010. Das somatosensorische System. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie Des Menschen*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p 272–297.
- Trepel M. 2015. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; [StudentConsult.com]*. München: Elsevier, Urban & Fischer. 422 p.
- Trulsson M, Essick GK. 1997. Low-Threshold Mechanoreceptive Afferents in the Human Lingual Nerve. *J Neurophysiol* 77:737.
- Trulsson M, Essick GK. 2010. Sensations Evoked by Microstimulation of Single Mechanoreceptive Afferents Innervating the Human Face and Mouth. *J Neurophysiol* 103:1741–1747.
- Tsivgoulis G, Ioannis H, Vadikolias K, Galetta SL, Piperidou C. 2011. Bilateral Ageusia Caused by a Unilateral Midbrain and Thalamic Infarction. *J Neuroimaging* 21:263–265.
- Ulfing Neditor. 2008. 11.6 Das olfaktorische und das gustatorische System. *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*, 2008e. Stuttgart: Georg Thieme Verlag,.
- Veldhuijzen DS, Greenspan JD, Kim JH, Lenz FA. 2010. Altered pain and thermal sensation in subjects with isolated parietal and insular cortical lesions. *Eur J Pain* 14:535.e1-535.e11.
- Veldhuizen MG, Albrecht J, Zelano C, Boesveldt S, Breslin P, Lundström JN. 2011. Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Hum Brain Mapp* 32:2256–2266.
- Verhagen JV, Kadohisa M, Rolls ET. 2004. Primate Insular/Opercular Taste Cortex: Neuronal Representations of the Viscosity, Fat Texture, Grittiness, Temperature, and Taste of Foods. *J Neurophysiol* 92:1685–1699.
- Vriens J, Owsianik G, Hofmann T, Philipp SE, Stab J, Chen X, Benoit M, Xue F, Janssens A, Kerselaers S, Oberwinkler J, Vennekens R, et al. 2011. TRPM3 Is a Nociceptor Channel Involved in the Detection of Noxious Heat. *Neuron* 70:482–494.

- Wang H, Siemens J. 2015. TRP ion channels in thermosensation, thermoregulation and metabolism. *Temperature* 2:178–187.
- Weidemann J, Sparing R. 2002. Hemiageusia resulting from a cavernous haemangioma in the brain stem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:319.
- Weifenbach JM, Schwartz LK, Atkinson JC, Fox PC. 1995. Taste performance in Sjogren's syndrome. *Physiol Behav* 57:89–96.
- Winkler S, Garg AK, Mekayarajjananonth T, Bakaeen LG, Khan E. 1999. DEPRESSED TASTE AND SMELL IN GERIATRIC PATIENTS. *J Am Dent Assoc* 130:1759–1765.
- Wöhrle CJ. 2012. Neurophysiologische Diagnostik. In: Berlit P, editor. *Klinische Neurologie*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p 83–116.
- Yekta SS, Smeets R, Stein JM, Ellrich J. 2010. Assessment of Trigeminal Nerve Functions by Quantitative Sensory Testing in Patients and Healthy Volunteers. *J Oral Maxillofac Surg* 68:2437–2451.
- Yeung AWK, Goto TK, Leung WK. 2017. Basic taste processing recruits bilateral anteroventral and middle dorsal insulae: An activation likelihood estimation meta-analysis of fMRI studies. *Brain Behav* e00655.
- Yeung AWK, Goto TK, Leung WK. 2018. Affective value, intensity and quality of liquid tastants/food discernment in the human brain: An activation likelihood estimation meta-analysis. *NeuroImage* 169:189–199.
- Yiannakas A, Rosenblum K. 2017. The Insula and Taste Learning. *Front Mol Neurosci* 10:.
- Zhang S, Li C-SR. 2014. Functional Clustering of the Human Inferior Parietal Lobule by Whole-Brain Connectivity Mapping of Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Signals. *Brain Connect* 140130070445002.
- Zimmermann K, Lennerz JK, Hein A, Link AS, Kaczmarek JS, Delling M, Uysal S, Pfeifer JD, Riccio A, Clapham DE. 2011. Transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 5 (TRPC5) is a cold-transducer in the peripheral nervous system. *Proc Natl Acad Sci* 108:18114–18119.
- Zur KB, Mu L, Sanders I. 2004. Distribution pattern of the human lingual nerve. *Clin Anat N Y* 17:88–92.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Signaltransduktionswege der fünf Grundgeschmacksrichtungen.....	7
Abbildung 2 Abhängigkeit des Ionenstroms der unterschiedlichen Kanäle von der Temperatur.....	12
Abbildung 3 EKP	21
Abbildung 4 Elektrodenplatzierung entsprechend des internationalen 10-20-Systems	23
Abbildung 5 128-Kanal-EEG.....	24
Abbildung 6 Gustometer.....	26
Abbildung 7 Apparatur zur Reizapplikation.....	29
Abbildung 8 beteiligte Schlauchenden in den verschiedenen Sequenzen.....	30
Abbildung 9 Platzierung der externen Elektroden.....	33
Abbildung 10 Versuchsaufbau am Sitzplatz.....	34
Abbildung 11 128-Kanal-EEG.....	39
Abbildung 12 microstate segmentation.....	41
Abbildung 13 source localisation für Schnittbilder in allen drei Ebenen.....	43
Abbildung 14 Gesamtmittelwerte der evozierten Potenziale.....	45
Abbildung 15 Mittelwerte der EKPs der verschiedenen Stimuli an den fünf klassischen Ableitpunkten.....	46
Abbildung 16 Latenzen für P1, N1 und P2 der verschiedenen Stimuli.....	47
Abbildung 17 Amplituden für P1, N1 und P2 der verschiedenen Stimuli.....	48
Abbildung 18 Potenzialverteilung zu den Zeiten der positiven und negativen Gipfel für die verschiedenen Qualitäten.....	49
Abbildung 19 Microstate segmentation mit Randomisierungstests.	50
Abbildung 20 cluster maps der einzelnen microstates.....	51
Abbildung 21 microstate segmentation salziger Geschmack.....	52
Abbildung 22 Map 2: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.....	53
Abbildung 23 Map 7: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.....	53
Abbildung 24 Map 10: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.....	54
Abbildung 25 Map 8: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.....	54
Abbildung 26 microstate segmentation Kälte.....	55
Abbildung 27 Map 3: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.....	55
Abbildung 28 Map 4: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.....	56
Abbildung 29 Map 6: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.....	56
Abbildung 31 Map 11: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.....	57
Abbildung 30 Map 8: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.....	57

Abbildung 32 Map 12: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.	58
Abbildung 33 microstate segmentation taktil	58
Abbildung 35 Map 5: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.	59
Abbildung 34 Map 1: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.	59
Abbildung 37 Map 9: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.	60
Abbildung 36 Map 4: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.	60
Abbildung 39 Map 12: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.	61
Abbildung 38 Map 8: Transversalschnitte mit neuronaler Aktivierung.....	61

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Zusammensetzung der Geschmackslösungen	28
Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien	31
Tabelle 3 Zusammensetzung der Lösungen der Geschmackssprays	33
Tabelle 4 geschlechtsspezifische Altersverteilung der Probanden in Jahren	44
Tabelle 5 Temperaturverteilung in °C	44
Tabelle 6 Latenzen der verschiedenen Stimuli	46
Tabelle 7 Amplituden P1N1 und N1P2 der verschiedenen Stimuli.....	48

