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

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

---

# Besonderheiten der Bitterwahrnehmung bei Asthma-Kranken

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

Magistr (Univ. Krim) Vasyl Bogdanov

aus Simferopol

Dresden 2019

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung: (Verteidigungstermin)

gez.: ----------

Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

Die Eintragung der Gutachter und Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigung) erfolgt nach Festlegung von Seiten der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Die oben genannten Eintragungen werden durch die Doktoranden nach der Verteidigung zwecks Übergabe der fünf Pflichtexemplare an die Zweigbibliothek Medizin in gedruckter Form oder handschriftlich vorgenommen.

**Inhaltsverzeichnis**


**1. Einleitung ..... 7**

1.1. Asthma bronchiale ..... 7

1.1.1. Ätiologie ..... 7

1.1.2. Pathophysiologie ..... 8

1.1.3. Asthmaformen ..... 9

1.1.4. Diagnose ..... 10

1.1.5. Therapie ..... 11

1.1.6. Asthma-Schweregrad ..... 13

1.1.7. Rationale für die neuen Therapiemittel für Asthma ..... 13

1.2. Schmeckrezeptoren ..... 14

1.2.1. Allgemeine Grundlagen ..... 14

1.2.2. Extraorale Bitterschmeckrezeptoren ..... 17

1.2.3. Physiologie der endobronchialen Schmeckrezeptoren und ihre Rolle bei Asthma ..... 18

1.3. Genetische Variation als Maß für phänotypische Schmeckempfindlichkeit ..... 22

1.3.1. Überblick ..... 22

1.3.2. Sensitivität zum n-Propylthiouracil ..... 23

1.3.3. Zusammenhang mit Asthma und anderen Erkrankungen ..... 24

1.4. Zielsetzung ..... 25

**2. Material und Methoden ..... 26**

2.1. Patientinnen/Patienten und Probandinnen/Probanden ..... 26

2.2. Anamneseerhebung ..... 26

2.3. Untersuchung des Schmecksinnes ..... 27

2.3.1. Schmeckspraytest ..... 27

2.3.2. Schmeckstreifentest ..... 28

2.3.3. Testung der Sensitivität zum n-Propylthiouracil ..... 29

2.4. Datenanalyse ..... 29

**3. Ergebnisse ..... 31**

3.1. Allgemeines ..... 31

3.2. Unterschiede zwischen den Gruppen ..... 32

3.3. Potentielle gustatorische Nebenwirkungen der Asthmamedikamenten ..... 33

3.4. Zusammenhang zwischen Ergebnissen der Schmecktests und anderen (asthmaspezifischen) Parametern ..... 35

**4. Diskussion ..... 44**

4.1. Gustatorische Sensitivität bei Asthma bronchiale ..... 44

4.2. Zusammenhang Bitterschmeckempfindlichkeit und Asthmaschweregrad ..... 45

4.3. Zusammenhang Sensitivität zum n-Propylthiouracil und Asthmaschweregrad.. 46
5. **Ausblick** ..... **48**

**Zusammenfassung/ Summary** ..... **49**

**Deutsch** ..... **49**
**Englisch** ..... **50**

**Literaturverzeichnis** ..... **52**
**Abbildungsverzeichnis** ..... **59**
**Tabellenverzeichnis** ..... **60**

**Danksagung** ..... **61**

**Anhang** ..... **62**
**Lebenslauf** ..... **63**
**Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens** ..... **65**

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungen

| | |
|---|---|
| $[Ca^{2+}]$ | Kalziumkonzentration in Zytosol |
| AERD | Aspirin-exacerbated airway disease |
| AP | Aktionpotenzial |
| AVI | Haplotyp Ala-Val-Ile |
| cAMP | cyclisches Adenosinmonophosphat |
| cGMP | cyclisches Guanosinmonophosphat |
| CI | Konfidenzintervall |
| COPD | chronischen obstruktiven Bronchitis |
| DAG | Diazylglyzerol |
| DPI | Trockenpulverinhalator |
| ENaC | epithelialer $Na^+$-Kanal |
| ER | endoplasmatisches Retikulum |
| FEV1 | Einsekundenkapazität |
| FVC | forcierte Vitalkapazität |
| GC | Guanylylzyklase |
| GJ | Gap Junktion |
| GPCR | G-protein coupled receptor |
| HFA | Treibgas Hydrofluoralkane |
| ICS | inhalatives Kortikosteroid |
| Ig | Immunoglobulin |
| IL | Interleukin |
| $IP_3$ | Inositol-1,4,5-triphosphat |
| LABA | langwirksames β2-Mimetikum |
| LTRA | Leukotrienrezeptor-Antagonist |
| Mean±SD | Durchnittswert ± standarte Deviation |
| NOS | Stickstoffmonoxidsynthase |
| NT | Neurotransmitter |
| NT-R | Neurotransmitterrezeptor |
| OR | Odds-Ration, Chancenverhältnis |
| PAV | Haplotyp Pro-Ala-Val |
| PDE | Phosphodiesterase |
| $PIP_2$ | Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat |
| PKA | Proteinkinase A |

| | |
|---|---|
| PKD2L3 | Polycystic-Kidney-Disease-2-like 3 Ion Channel |
| PLC$\beta_2$ | Phospholipase C$\beta_2$ |
| PROP | n-Propylthiouracil uracil |
| PX1 | Pannexin |
| SABA | kurzwirksames β2-Mimetikum |
| SCC | single chemosensory cell |
| SNP | einzelnen Nukleotidpolymorphismus |
| T1R- und T2R- Familie | Familien der Süß- bzw. Bitterrezeptorproteine |
| TAS2R | Familie der Genen der Bitterschmecksrezeptoren |
| TRPM5 | transienter Rezeptorpotenzialkanal M5 |
| VAS | visuelle Analoskala |
| VC MAX | maximale vitale Kapazität |

**Einheiten**

| | |
|---|---|
| % | Prozent |
| µg | Mikrogram |
| g | Gramm |
| l | Liter |

# 1. Einleitung

## 1.1 Asthma bronchiale

Asthma ist eine heterogene, multifaktorielle, meist chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die meist durch eine bronchiale Hyperreagibilität und/oder eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert ist und sich klinisch durch respiratorische Symptome (Luftnot, Brustenge, Giemen, Husten) wechselnder Intensität und Häufigkeit äußern kann (Buhl et al., 2017).

In Deutschland kommt Asthma bei ca. 10% der kindlichen (von Mutius et al., 1994) und ca. 5% der erwachsenen Bevölkerung vor (Nowak et al., 1996a). Im Jahr 1996 lag der gesamtwirtschaftliche Betrag der Asthmakosten in Deutschland bei 2,6 Milliarden Euro pro Jahr (Nowak et al., 1996b), dieser kann aktuell noch deutlich höher liegen (Weiss und Sullivan, 2001).

### 1.1.1 Ätiologie

Die Ursachen der Erkrankung sind multifaktoriell und bei verschiedenen Phänotypen inhomogen. Eine Vielzahl der endo- und exogenen Faktoren hat Einfluss auf die Entstehung und Entwicklung der Erkrankung. Zu den ersten zählen beispielweise Körpergewicht und Geschlecht. Adipositas ist ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung und den erschwerten Verlauf von Asthma (Beuther, 2009). Die vielfaltigen genetischen Einflüsse auf die Entwicklung von Asthma, den Asthma-Phänotyp und das Ansprechen auf Medikamente sind noch nicht vollständig aufgeklärt (Meyers, 2010).

Zu den exogenen Faktoren gehören Allergene, respiratorische Infektionen (insbesondere im Kindesalter), Umweltbedingungen, Tabakrauch, Mikrobiom, berufliche Exposition, sowie Ernährung und Medikamente (beispielweise Hemmer der Cyclooxygenase-1). Im Fall der Allergene, als am häufigsten mit Asthmaentstehung assoziierten exogenen Faktoren, scheint es immer noch unklar zu sein, ob diese primär die Erkrankung auslösen können, oder ob eine Präkondizionierung („Airway premodeling“) durch allergische/virale Entzündung vorliegen muss. Das komplexe Zusammenspiel der Faktoren wird ebenfalls dadurch wiedergespiegelt, dass die Allergenexposition zu unterschiedlichen Zeitpunkten oder im unterschiedlichen Ausmaß dafür entscheidend sein könnte, ob das Allergen schädigend oder sogar protektiv im Bezug auf die Asthmaentwicklung wirkt (Platts-Mills et al., 2001; Lau et al., 2005; Buhl et al., 2017).

### 1.1.2 Pathophysiologie

Asthma ist eine pathophysiologisch, klinisch und therapeutisch heterogene Erkrankung. Zu den pathologischen Mechanismen bei Asthma bronchiale zählen immunologische, epitheliale und subepitheliale, neuromuskuläre und vaskuläre Veränderungen (Tab. 1.1). Diese Aspekte können individuell mehr oder weniger ausgeprägt sein, was zu einer entsprechenden Vielfalt der klinischen Phänotypen führt (Buhl et al., 2017). Trotz dieser Unterschiede ist das Merkmal der bronchialen Hyperreagibilität für alle Asthma-Subtypen charakteristisch und für das klinische Bild entscheidend. Beim Vorliegen eines Reizfaktors (beispielweise Inhalation eines Allergens) werden die in der Tabelle 1.1 genannten Mechanismen ausgelöst, was zur Entstehung der respiratorischen Symptome durch reversible Bronchokonstriktion, Ödem der Atemwegswände und Verlegung der Atemwege durch ein hochvisköses Sekret führt. Langfristig werden diese relativ schnell verlaufenden Prozesse durch Atemwegsumbau und Hypertrophie der Atemwegswände („Airway Remodeling") potenziert, was zu Verstärkung der Symptomatik und Versagen der bisher erforderlichen Therapie führen kann.

| | |
|---|---|
| **Epitheliale und subepitheliale Veränderungen** | • Respiratorisches Epithel: Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren und diverser Wachstumsfaktoren infolge einer Stimulation durch Allergene und/ oder virale bzw. bakterielle Erreger; veränderte Menge und Zusammensetzung des freigesetzten Mucus<br>• Fibrobasten/Myofibroblasten: Veränderte Produktion von Bindegewebskomponenten wie Kollagenen oder Proteoglykanen, charakteristische Veränderungen der subepithelialen Matrix |
| **Immunologische Veränderungen** | • Dendritische Zellen: Auslöser der Sensibilisierung gegenüber Allergenen, Polarisierung von Antigen-spezifischen T-Zellen in pro-inflammatorische Subtypen<br>• Antigen-spezifische T-Lymphozyten: Erhöhte Anzahl in den Atemwegen, Freisetzung von Zytokinen wie IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13, welche die Vermehrung und Aktivierung von Eosinophilen und die IgE-Produktion durch Plasmazellen steuern<br>• „Innate lymphoid cells" vom Typ 2: Antigen-unspezifische lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems, welche in erhöhter Anzahl in den Atemwegen bestimmter Asthmaformen |

| | |
|---|---|
| | auftreten und Zytokine wie IL-5 und IL- 13 produzieren<br>• Mastzellen: Erhöhte Anzahl in den Atemwegen, Aktivierung durch IgE- Kreuzvernetzung, Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren<br>• Eosinophile Granulozyten: Erhöhte Anzahl in den Atemwegen, Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung, Freisetzung von diversen Mediatoren und Wachstumsfaktoren<br>• Neutrophile Granulozyten: Bei schweren Asthmaformen, Exazerbationen oder Zigarettenrauchern mit Asthma vermehrt, pathophysiologische Rolle bislang ungewiss<br>• Thrombozyten: Veränderte Aktivität bei Asthma, erhöhte Freisetzung des Neurotrophins Brain-Derived Neurotrophic Factor, welches bronchiale Hyperreagibilität auslösen kann |
| **Neuromuskuläre Veränderungen** | • Glatte Muskulatur: durch Hypertrophie und Hyperplasie vermehrt, Vermittlung der Konstriktion der Atemwege, Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren und von Wachstumsfaktoren<br>• Sensorische Nerven: Erhöhte Sensibilität, erhöhte Reflexaktivität, veränderte Produktion und Freisetzung von Neuropeptiden, proinflammatorische Effekte, Modulation durch Neurotrophine<br>• Parasympathische Nerven: Erhöhte Neurotransmitterfreisetzung, veränderte Rezeptor-Expression, M2-Rezeptor-Dysfunktion, Modulation durch Neurotrophine |
| **Vaskuläre Veränderungen** | • Blutgefäße: Erhöhte Anzahl der Blutgefäße in der Mucosa und Submucosa, veränderte Gefäß-Reaktivität, veränderte Extravasation von Immunzellen und Mediatoren |

Tab. 1.1. Zelluläre und funktionelle Veränderungen bei Asthma (übernommen aus Buhl et al. 2017).

### 1.1.3 Asthmaformen

Folgende heterogene Asthmaphänotypen, die sich teilweise überschneiden, werden gegenwärtig diskutiert (vgl. Buhl et al., 2017):

- allergisches (extrinsisches) Asthma – wird beim Nachweis einer Sensibilisierung gegen einen Allergen, mit dem Asthmabeschwerden verbunden sind, diagnostiziert
- nichtallergisches (intrinsisches) Asthma – diese Asthmaform ist durch die fehlende spezifische Allergensensibilisierung gekennzeichnet und wird häufig durch Atemwegsinfekte getriggert
- Eosinophiles und Nicht-Eosinophiles Asthma – diese 2 Formen werden durch die Eosinophilenkonzentration im Blut bzw. Sputum unterschieden. Der Grenzwert der Konzentration ist jedoch nicht abschließend geklärt. Patienten mit diesen 2 Phänotypen unterscheiden sich deutlich im Ansprechen auf Glukokortikosteroide und Biologika-Therapie. Jedoch sind die Phänotypen im Zeitverlauf nicht immer stabil.
- Cough-Variant Asthma – ist durch einen chronischen trocken Husten und Fehlen anderer typischer Asthma-Symptome charakterisiert
- Aspirin-exacerbated airway disease (AERD) – Asthma in Kombination mit Intoleranz zu Hemmern der Cyclooxygenase-1 und typischerweise mit chronischer Rhinosinusitis
- Anstrengunsinduzierte Bronchokonstriktion (Anstrengungsasthma) – Atemwegsobstruktion tritt ausschließlich bei Belastung auf

### 1.1.4 Diagnose

Die Diagnose des Asthmas beruht auf 4 Säulen (Buhl et al., 2017):

- Anamnese, Symptome und körperliche Untersuchungsbefunde
- Variable und reversible Atemwegsobstruktion
- Chronische Entzündung der Atemwege
- Überempfindlichkeit der Atemwege (bronchiale Hyperreagibilität).

Für die Diagnose des Asthmas ist die Messung der Lungenfunktion erforderlich. Sie dient sowohl dem Nachweis eines regelrechten Befundes als auch der Objektivierung einer Atemwegsobstruktion und ihrer Reversibilität und Variabilität.

Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen des Asthmas zählt die chronische obstruktive Bronchitis (COPD), die mit einer nicht reversiblen bronchialen Obstruktion und längerem Tabakkonsum assoziiert ist. Im Einzelfall ist es aber nicht möglich, allein aufgrund der Reversibilität (oder Überempfindlichkeit) Asthma und COPD sicher zu trennen (Buhl et al., 2017). Ganzkörperpletysmographie und Messung der Diffusionskapazität für

Kohlenmonoxid dienen ebenfalls zur Abgrenzung beider Krankheiten, die häufig nur nach Synthese der klinischen Merkmale und der Krankheitsentwicklung unter Berücksichtigung des Ansprechens auf die Therapie möglich ist (Gibson et al., 2010). Darüber hinaus existiert ein Begriff „Asthma-COPD-Overlap“ für den Fall, wenn beide Entitäten nicht sicher abgrenzbar sind (Global Initiative for Asthma, 2018).

### 1.1.5 Therapie

Die β2-Adrenomimetika, inhalative und systemische Glukokortikosteroide, Leukotrienrezeptorantagonisten, Tiotropium und Biologika werden gegenwärtig im Rahmen eines Stufenkonzeptes zur Asthmatherapie eingesetzt (Abb. 1.1). Häufige (z. B. bei Erwachsenen > 2x pro Woche) Symptome tagsüber (z. B. Husten, Atemnebengeräusche, Atemnot), nächtliche Beschwerden aufgrund des Asthmas, ein vermehrter (z. B. bei Erwachsenen > 2x pro Tag) Bedarf an raschwirkenden Bronchodilatatoren wegen Symptomen und/oder Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten aufgrund des Asthmas zeigen eine inadäquate Asthma-Kontrolle und die Notwendigkeit zur Steigerung der Intensität der Behandlung an (Buhl et al., 2017). In diesem Fall wird die Therapiestufe erhöht und die Medikamentendosierung entsprechend erhöht (Tab. 1.2) beziehungsweise eine andere Medikamentenkombination für Bedarfs- und Erhaltungstherapie ausgewählt bis sich eine ausreichende Asthma-Kontrolle erzielen lässt. Eine adäquate Patientencompliance wird vorausgesetzt. Die Asthma-Kontrolle lässt sich entsprechend der oben genannten klinischen Kriterien anhand eines einfachen Fragebogens ermitteln (Tab. 1.3).

In jüngster Zeit wurden darüber hinaus die monoklonalen Antikörper gegen unterschiedliche Entzündungsmediatoren für die Asthmatherapie zugelassen. Es existieren außerdem spezifische Behandlungsmodalitäten für die unterschiedlichen Phänotypen, z.B. adaptive Desaktivierung für AERD, sowie Allergenkarenz und spezifische Immuntherapie für extrinsisches Asthma.

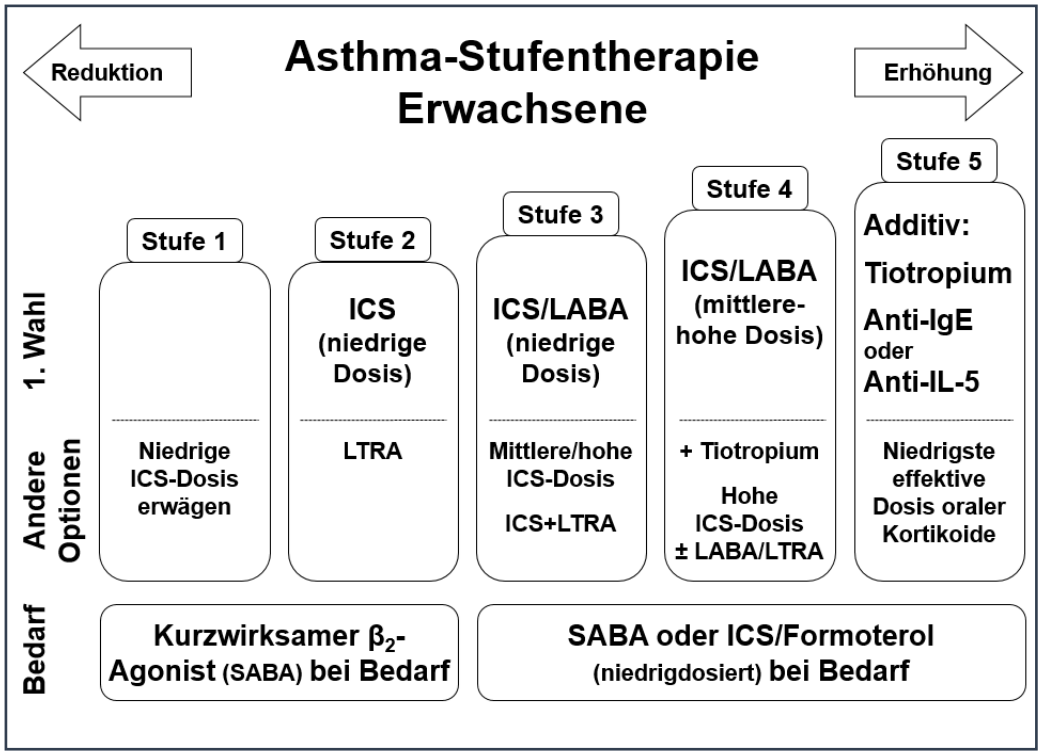



Abb. 1.1: Asthma-Stufentherapie für Erwachsene. ICS=inhalatives Kortikosteroid, SABA=kurzwirksames β2-Mimetikum, LABA=langwirksames β2-Mimetikum, LTRA=Leukotrienrezeptor-Antagonist (aus Buhl et al. 2017).

| Wirkstoff | Niedrige Dosis | Mittlere Dosis | Hohe Dosis |
|---|---|---|---|
| Beclometason* | 200 - 500 | 500 - 1000 | > 1000 |
| Beclometason** | 100 - 200 | 200 - 400 | > 400 |
| Budesonid, DPI | 200 - 400 | 400 - 800 | > 800 |
| Ciclesonid, HFA*** | 80 | 160 - 320 | > 320 |
| Fluticason propionat, DPI & HFA | 100 - 250 | 250 - 500 | > 500 |
| Fluticason furoat, DPI*** | 100 | - | 200 |
| Mometason*** | 110 - 220 | 220 - 440 | > 440 |

Tab. 1.2. Tagesdosen inhalativer Glucocorticosteroide (µg) für Asthma-Therapie gemäß der Einteilung der GINA (Global Initiative for Asthma, 2018). HFA=Treibgas Hydrofluoralkane; DPI=Trockenpulverinhalator; *Standard-Partikel-spektrum; **Produkte mit extrafeinen Partikelspektrum

| Grade der Asthma-Kontrolle | | | |
|---|---|---|---|
| **Bitte kreuzen Sie an, ob Sie letzte 4 Wochen:** | | | |
| tagsüber Asthma-Symptomen* mehr als 2 mal pro Woche hatten | ○ ja<br>○ nein | **Grade der Asthma-Kontrolle:** | |
| nachts wegen Asthma-Symptomen* erwachen mussten | ○ ja<br>○ nein | Kontrolliertes Asthma | Alle „nein“ |
| Die Asthma-Bedarfsmedikation mehr als 2 mal pro Woche benutzt hatten | ○ ja<br>○ nein | Teilweise kontrolliertes Asthma | 1-2 „ja“ |
| Einschränkung der Alltagsaktivitäten durch Asthma-Symptome* hatten | ○ ja<br>○ nein | Unkontrolliertes Asthma | 3-4 „ja“ |

Tab 1.3. Fragebogen für die Bestimmung des Grades der Asthma-Kontrolle (adaptiert aus Global Initiative for Asthma, 2018)

### 1.1.6 Asthma-Schweregrad

Der Asthma-Schweregrad basiert auf der Therapiestufe, die zur Erhaltung der Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen erforderlich ist (Tab. 1.4).

| Asthma-Schweregrad | Charakteristika |
|---|---|
| **Leicht** | Gute Asthma-Kontrolle unter Medikation der Therapie-Stufe 1 oder 2 erreichbar |
| **Mittelgradig** | Gute Asthma-Kontrolle unter Medikation der Therapie-Stufe 3 oder 4 erreichbar |
| **Schwer** | Nicht gut kontrolliertes Asthma unter hochdosierter ICS-LABA-Therapie oder Verlust der Asthma-Kontrolle bei Reduktion dieser hochdosierten ICS-LABA- Therapie; Notwendigkeit der Therapie-Stufe 5 |

Tab. 1.4. Asthma-Schweregrad-Einteilung bei Erwachsenen (nach Buhl et al., 2017).

### 1.1.7 Rationale für die neuen Therapiemittel für Asthma

Trotz breiter Palette verfügbarer Therapieoptionen kann bei 5-10% der Patientinnen und Patienten trotz maximaler inhalativer Therapie keine optimale Erkrankungskontrolle erreicht werden (schweres Asthma). Diese Kohorte verursacht bis zu 50% der mit Asthma

verbundenen Ausgaben (Barnes, 2012). Andere Studien schätzen, dass die Anzahl der Asthma-Patientinnen und -Patienten mit einer nichtoptimalen Kontrolle 50% erreicht (Drazen et al., 2000), was bei hohen Patientenzahlen entsprechend hohe Kosten verursacht. Dies hat mehrere Gründe:

- Ätiologie ist nicht vollständig geklärt (s. § 1.1.1), dementsprechend ist eine ätiotrope Therapie nicht immer möglich
- Herausforderungen in der Differenzialdiagnose zwischen Asthma und anderen obstruktiven Lungenerkrankungen, sowie in der Zuordnung zu den einzelnen Asthmaphänotypen (s. § 1.1.3-4)
- Fehlen der belastbaren prognostischen Faktoren, die das Ansprechen auf bestimmte Therapiemittel voraussagen (s. § 1.1.3)
- β2-Adrenomimetika, als die einzigen verfügbaren direkten Brochodilatoren, sind mit einer extensiven interindividuellen Variabilität des Therapieansprechens, einer Tachyphylaxis, einer bronchialen Hyperreagibilität und einem nicht unerheblichem Nebenwirkungsprofil assoziiert (Sears and Taylor, 1994; Beasley et al., 1999; Drazen et al., 2000; Salpeter et al., 2010).
- Andere angewendeten Substanzen antagonisieren die lokalen Mediatoren wie Histamin, Acetylcholin oder Leukotriene und bewirken somit indirekt eine Bronchodilatation, deren Effekt ist in hohem Maß vom dominierenden pathophysiologischen Mechanismus und Aktivität dieser Mediatoren abhängig (s. § 1.1.2)
- Resistenz zu den Glukokortikosteroiden ist bei schwerem Asthma von großer Relevanz (Barnes, 2012)
- Die dauerhafte Therapie erfordert eine hohe Patientenadhärenz
- Es gibt bis auf bronchiale Thermoplastie keine Therapie für das langfristige Airway Remodeling (Gerthoffer et al., 2013)

Angesichts dieser Punkte werden sowohl die neuen therapeutischen Mittel zur Behandlung der inflammatorischen und obstruktiven Asthmamechanismen, als auch die prognostischen Instrumente, um die Patientinnen und Patienten für eine bestimmte Therapie selektieren zu können, dringend gebraucht.

## 1.2. Schmeckrezeptoren

### 1.2.1. Allgemeine Grundlagen

Als wichtigste Expressionsstellen der Schmeckrezeptoren wurden traditionell die

Schmeckknospen gesehen. Dort werden die Schmeckrezeptoren von spezialisierten Epithelzellen getragen, die vorwiegend auf dem Zungenrand und vereinzelt auf dem Gaumen, dem Pharynx, der Epiglottis und im oberen Drittel des Ösophagus beschrieben wurden. Die Sinneszellen gruppieren sich in die Geschmacksknospen, die die eigentlichen Schmeckorgane darstellen (Manzini and Czesnik, 2009). Auf der Zunge sind die Geschmacksknospen in Form von Schmeckpapillen (Papilla vallata, Papilla foliata, Papilla fungiformis) organisiert. In den Geschmacksknospen befinden sich die Zellen der Typen I, II und III, sowie die Basalzellen (Murray and Murray, 1967).

Die eigentlichen Sinneszellen sind die Typ-II-Zellen, die die Qualitäten bitter, süß und umami detektieren können, und die Typ-III-Zellen, die die Qualitäten salzig und sauer wahrnehmen. Diese zwei Zelltypen (größtenteils der Typ III) werden afferent von den Hirnnerven innerviert.

Die Schmeckrezeptoren befinden sich auf den chemosensorischen Microvilli der Schmeckzellen, die apikal in den Geschmacksporus hineinragen. Die Stoffe, die Geschmacksqualitäten bitter, süß oder umami aufweisen, werden durch „G-Protein Coupled Receptors“ (GPCRs) detektiert. Die GPCRs stellen die größte Familie der Signalproteine im Genom dar und sind im ganzen Körper exprimiert (An und Liggett, 2018). Die Aktivierung der G-Proteine löst deren Dissoziierung in α- und βγ-Untereinheiten aus, was eine weitere Signaltransduktionskaskasde auslöst. Die Qualitäten sauer und salzig werden durch Aktivierung spezifischer Ionenkanälen vermittelt.

Bei der Wahrnehmung von Geschmacksqualitäten, die Menschen als süß, umami und bitter bezeichnen, handelt es sich um Proteine aus den Familien T1R und T2R (die entsprechenden Gene haben eine Nomenklatur TAS1R bzw. TAS2R). Aktuelle Genomdatenbanken listen 43 humane TAS2R-Gene (38 intakte Gene und 5 Pseudogene) auf den Chromosomen 5, 7 und 12, sowie 3 TAS1R-Gene auf der Chromosom 1 auf (Bachmanov und Beauchamp, 2007). Die GPCRs der T1R- und T2R- Familie kommen in Typ-II-Zellen der Geschmacksknospen vor, chemosensitive Ionenkanäle (sauer und salzig) werden in Typ-III Zellen exprimiert. Die Zellen des Typs II geben die Information größtenteils indirekt über die Zellen des Typs III an die afferenten Fasern des versorgenden Hirnneven weiter. Geschmacksknospenzellen können über „Gap Junctions“ oder Pannexine miteinander kommunizieren. Die Signaltransduktion in Schmecksinneszellen und die interzelluläre Kommunikation zwischen Geschmacksknospenzellen ist in der Abbildung 1.2 schematisch dargestellt.

Die Rezeptoren für die Qualitäten süß und umami gehören der T1R Familie der GPCRs und lassen sich in die drei Subtypen, die T1R1, T1R2 und die T1R3 unterteilen.

Die Bitterschmeckrezeptoren haben die Aufgabe, die Aufnahme potentiell toxischer Substanzen zu verhindern, und gehören der T2R-Familie an. Insgesamt unterscheidet man circa 30 verschiedene T2R-Rezeptoren. Auf einer Sinneszelle, die Bitter-Schmeckrezeptoren trägt, kommen keine süß- oder Umamirezeptoren vor. Dafür kommen auf den einzelnen Zellen gleichzeitig die meisten T2R-Rezeptortypen vor, was sie zwar zu einem universellen Chemosensor für alle Bitterstoffe macht, hat aber gleichzeitig zur Folge, dass sie nicht zwischen den einzelnen bitteren Stoffen unterscheiden können. Außerdem können ausgeprägte Polymorphismen in dieser Rezeptorfamilie zu unterschiedlichen Sensitivitäten für manche Bitterstoffe innerhalb einer Spezies führen (Manzini and Czesnik, 2009). Jeder einzelner TAS2R-Subtyp besitzt eine unterschiedliche Selektivität im Bezug auf die bitteren Stoffe: einige reagieren nur auf wenige Moleküle, die anderen – auf Dutzende. Gleichzeitig sind einige bittere Stoffe als Agonisten lediglich für einen TAS2R-Subtyp bekannt, die anderen können gegensätzlich mehrere Rezeptoren aktivieren (Grassin-Delyle et al., 2013). Heutzutage sind mehr als 100 Agonisten der Bitterschmeckrezeptoren bekannt (z.B. Chloroquin, Koffein, Saccharin)

### 1.2.2. Extraorale Bitterschmeckrezeptoren

Das Vorkommen der Schmeckrezeptoren für bittere Substanzen (TAS2R) war zuerst in den Geschmacksknospen der Zunge bzw. im Gastrointestinaltrakt beschrieben (Höfer et al., 1996; Wu et al., 2002). Ihnen wurde eine schützende Rolle gegen Einnahme potentiell toxischer Stoffe zugeschrieben. Erst vor einigen Jahren wurden die Rezeptoren des Bittergeschmacks anderer Lokalisationen beschrieben (Deshpande et al., 2010). In den letzten Jahren waren die extraoralen Schmeckrezeptoren intensiv untersucht. Die TAS2R wurden in den kortikalen Neuronen, in der Glattmuskulatur der Gefäße und Atemwege, im Epithel der oberen und unteren Atemwege, in der Kardiomyozyten, einigen Zelltypen des Gastrointestinaltrakts, sowie in den follikulären Zellen der Schilddrüse nachgewiesen (Clark et al., 2012; Lu et al., 2017). Sie spielen eine kritische Rolle bei der Reaktion auf die exogenen Stoffe und bei der Aufrechterhaltung der Homöostase (Tabelle 1.5). Diese Schmeckrezeptoren wurden oft als ektopisch beschrieben, aktuell wird ihre konsistente extraorale Expression als normal angesehen. Wie viele andere GPCRs werden T2Rs normalerweise in geringem Ausmaß exprimiert. Da GPCRs jedoch eine intrazelluläre Amplifikationskaskade zur Signalisierung verwenden, sind für signifikante physiologische Effekte keine hohen Expressionsniveaus erforderlich.

| System | Gewebe /Zelltyp | Spezies | Exprimierte T2Rs (T2R*x*) |
|---|---|---|---|
| Schmeckorgan | Schmeckpapillen | Mensch | 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 16, 19, 20, 30, 31, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 50, 60 |
| | Schmeckpapillen | Maus | 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 129, 130, 131, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 143, 144 |
| Respiratorisch | Glattmuskel | Mensch | 1, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 13, 14, 19, 20, 30, 31, 42, 45, 46, 50 |
| | Epithelialzellen | Mensch | 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 16, 38, 43, 46 |
| | Einzelne chemosensorische Zellen | Maus | 108, 119 |
| Gastrointestinal | Magen/Duodenum | Ratte | r1, r2, r3, r4, r5, r6, r7, r8, r9, r10, r12, r16, r34, r38 |
| | | Maus | 108, 134, 138 |
| | Dickdarm | Mensch | 3, 4, 5, 9, 10, 13, 20, 30, 31, 38, 39, 40, 42, 43, 46, 50, 60 |
| | Gastrointestinale Zelllinien | | |
| | NCI-H716 Zellen | Mensch | 9, 38 |
| | HuTu-80 Zellen | Mensch | 4, 5, 14, 16, 20, 30, 31, 38, 39, 40, 46, 50, 60 |
| | STC-1 Zellen | Maus | 108, 134, 135, 137, 138, 144 |
| | Ar42J Zellen | Ratte | r16, r34, r38 |
| Nervensystem | Neuronen/Glia | Ratte | r107 (r10), r4, r38 |

Tab. 1.5. Die T2Rs-exprimierende Zelltypen (aus Clark et al. 2012)

### 1.2.3. Physiologie der endobronchialen Schmeckrezeptoren und ihre Rolle bei Asthma

Die GPCRs mediieren bekannterweise die wichtigen Signalwege, über die die Bronchokonstriktion und –relaxation gesteuert werden (Deshpande and Penn, 2006). Sechs der 25 bekannten TAS2R Subtypen (TAS2R 10, 14, 31, 5, 4, 19) wurden im Lungengewebe in einer Konzentration nachgewiesen, die höher als solche von den β2-adrenergischen Rezeptoren ist (An und Liggett, 2018). Wenn stimuliert, aktivieren diese

Chemorezeptoren der Glattmuskelzellen die Phospholipase Cβ, was zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration führt. Diese löst jedoch, abweichend von mehreren Signalkaskaden, welche Kontraktion der Muskelzellen auslösen und ebenfalls durch Zunahme der $[Ca^{2+}]_i$-Konzentration mediiert sind, nicht zu einer Depolarisation, sondern zur Hyperpolarisation der Zellmembran und zu einer ausgeprägten Relaxation der Glattmuskulatur führt (An und Liggett, 2018). Diese Autorengruppe sieht den Grund dieser Reaktion in einer lokalisierten (im Gegensatz zur generalisierten) Kalziumausschüttung in spezifischen Zellregionen und Aktivierung der $Ca^{2+}$-gesteuerten $K^+$-Kanäle. Die andere Hypothese postuliert, dass die Aktivierung der spannungsabhängigen Calciumkanäle vom L-Typ dafür verantwortlich ist (Zhang et al., 2013). Neulich wurde ein anderer Einflussweg der TAS2R beschrieben: wenn TAS2R durch niedrigere Agonistenkonzentrationen bei vorher durch verschiedene Bronchokonstriktoren erhöhter Kalziumkonzentration aktiviert werden, hemmen sie diesen $[Ca^{2+}]$ - Anstieg, wirken der Membrandepolarisation entgegen und entspannen so die vorkontrahierte Glattmuskelzelle. Die inhibitorische Reaktion entsteht nicht immer und hängt davon ab, welcher GPCR die $[Ca^{2+}]$-Mobilisierung stimuliert hatte. Dies deutet auf Signalwechselwirkungen zwischen TAS2R und bronchokonstriktiven Rezeptoren (Camoretti-Mercado et al., 2015). Im Rahmen dieses „cross-talk“ zwischen TAS2R und Betaandrenorezeptoren können die Letzteren sowohl die Expression des TAS2R14 auf der Zelloberfläche erhöhen, als auch die Desensitisation dieses Schmeckrezeptors auslösen (Kim et al., 2016). Der genaue molekulare Mechanismus der TAS2R-induzierten bronchialen Relaxation ist noch nicht vollständig geklärt.

Die Relaxation der Glattmuskulatur wurde bereits in mehreren Experimenten nachgewiesen: sowohl in intakten humanen und Mausatemwegen, als auch in den humanen Lungenbiopsiepartikeln und in isolierten Glattmuskelzellen in vitro (Robinett et al., 2014; An and Liggett, 2018). Das Ausmaß der TAS2R-mediierten Bronchodilatation war gleich oder übertraf dasselbe nach Isoproterenol- oder Formoterol-Applikation und zeigte wenig Tachyphylaxie (Deshpande et al., 2011; An und Liggett, 2018). Die TAS2R-mediierte Bronchodilatation war sogar bei bestehender Desensitisation der Betaandrenorezeptoren auslösbar, was auf den möglichen Nutzen bei der Betarezeptor-Tachyphylaxie hinweist (An et al., 2012). Jedoch waren die meisten der TAS2R-Agonisten in den Versuchen niedrig potent mit EC50-Konzentrationen im µM-Bereich (An und Liggett, 2018). Sowohl die Transkription der TAS2R in den Glattmuskelzellen, als auch TAS2R-mediierte intrazelluläre Signalkaskaden und Atemwegrelaxation waren bei Asthma-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu den Teilnehmenden ohne Asthma nicht geändert (Robinett et al., 2014). Dies deutet darauf hin, dass die TAS2R-Agonisten potentiell zu einer neuen Säule der bronchodilatativen Therapie werden könnten.

In einem Mausmodel des allergischen Asthmas konnte die Therapie mit TAS2R-Agonisten wie Chloroquin und Chinin die endobronchialen Prozesse der allergischen Entzündung (Chemotaxis und Infiltration der Immunzellen, Freisetzung der Zytokine) und der Atemwegsremodellierung (Zunahme der Glattmuskulaturmasse, Ablagerung des extrazellulären Matrix, Freisetzung der profibrotischen Signalmolekülen), sowie Schleimakkumulation und Entwicklung der Hyperreagibilität mildern bzw. blockieren (Sharma et al., 2017). Ferner wurde die Effektivität der Agonisten der Bitterschmeckrezeptoren gegen Atemwegremodellierung durch Änderung der mitochondrialen Funktion und Autophagie belegt (Pan et al., 2017). Darüber hinaus konnte eine TAS2R-vermittelte signifikante Hemmung der Freisetzung von Histamin und Prostaglandin D2 aus IgE-Rezeptor-aktivierten menschlichen Mastzellen nachgewiesen werden (Ekoff et al., 2014). Shah und Kollegen (Shah et al., 2009) zeigten ferner, dass die TAS2R in den Atemwegszilien exprimiert sind, und dass die bitteren Stoffe die intrazelluläre Kalzium-Konzentration in diesen Zellen erhöhen und Ziliarschlagfrequenz stimulieren. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die TAS2R zusätzlich zu den bronchodilatatorischen Eigenschaften auch entzündungshemmende Reaktionen auslösen, sowie Sekretevakuation beschleunigen können.

Es wurde postuliert, dass die TAS2R des bronchialen Epitheliums und der Glattmuskulatur, die unter anderem durch die bakteriell produzierten Stoffe wie Acyl-Homoserin-Laktone stimuliert werden, als Detektoren für deren Präsenz dienen könnten und folglich durch eine Reaktionskaskade zur Erweiterung des Bronchiallumens und zur Intensivierung des Clearance und Evakuation der Bakterien, sowie zur lokalen Immunatwort führen (vgl. Deshpande et al., 2010; Grassin-Delyle et al. 2013; Workman et al., 2015). Die Acyl-Homoserin-Laktone sind „Quorum-sensing“ Moleküle der Gram-negativen Bakterien, die es ihnen ermöglichen, gruppenbasiertes Verhalten, Biofilmbildung, Persistenz und Virulenz sowie andere Prozesse des Lebenszyklus durch Änderung der Genexpression zu koordinieren (Adappa et al., 2014).
Dank dieser Eigenschaften wurden die TAS2R-Agonisten als neue Klasse der Bronchodilatatoren vorgeschlagen, und erste Experimente in vitro, sowie erste Tierversuche mit klassischen, sowie mit neuen Substanzen durchgeführt. So zeigte sich nach Inhalation eines Aerosols mit Artesunat (ein Derivat aus dem Malaria-Medikamenten Artemisin) und mit Naringin (eine aus Grapefruit extrahierte Verbindung) eine Reduktion des Atemwegwiderstandes in normalen Mäusern und in denen mit Ovalbumin-induziertem Asthma (Wang et al., 2016, 2019).

Die Besonderheiten der Bitterschmeckezeptoren haben Einfluss auf Asthmaschweregrad bzw. -prognose. Es wurde bereits mehrfach gezeigt, dass die Polymorphismen der β2-

Adrenorezeptoren das Ausmaß der Desensibilisierung bzw. therapeutischen Antwort und den Asthmaschweregrad beeinflussen (Hall et al., 1995; Tan et al., 1997; Israel et al., 2004). Ähnliche Zusammenhänge wurden zwischen TAS2R-Polymorphismen und schwereren Asthma-Verläufen beobachtet. Es wurde vorgeschlagen, dass sie als Prädiktor-Marker für die Einschätzung der erwarteten therapeutischen Antwort bei Asthma dienen könnten (Yoon et al., 2016). Darüber hinaus scheint die genetische Variation der TAS2R eine Rolle bei der Anfälligkeit gegenüber respiratorischen Infektionen zu spielen (Workman et al., 2015). Die TAS2R sind in den Leukozyten der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma hochreguliert, und deren Agonisten vermindern die lipopolysaccharid-induzierte Ausschüttung der proinflammatorischen Mediatoren. Außerdem korreliert die Expression der Leukozyten-TAS2R mit dem Asthmaschweregrad sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen (Orsmark-Pietras et al., 2013). Gestützt auf diese Studien vermuteten wir, dass die TAS2R eine erhebliche Rolle in der Pathophysiologie des Asthmas spielen, und deren Polymorphismen den Verlauf und Schweregrad dieser Erkrankung beeinflussen könnten.

Eine andere Forschungsgruppe misst den einzelnen chemosensorischen Zellen (single chemosensory cell, SCC) des Atemwegsepithels, die auf Denatoniumbenzoat reagieren, eine große Rolle bei. In den oberen Atemwegen tragen diese sowohl die Bitter- als auch die Süßschmeckrezeptoren (Lee et al., 2014). Die Stimulation der Ersteren aktiviert eine Kalziumausschüttung, die sich durch Gap Junctions zu den umgebenden respiratorischen Epithelzellen ausbreitet. Die T2R-abhängige Aktivierung stimuliert die Sekretion von antimikrobiellen Peptiden in den Schleim, was eine Vielzahl von Atemwegserregern zerstören kann. Darüber hinaus unterdrückt die Aktivierung des Süßschmeckrezeptors (T1R2 / 3) die T2R-vermittelte antimikrobielle Peptidsekretion (Lee et al., 2014). Interessanterweise zeigen die Patientinnen und Patienten mit chronischer Rhinosinusitis eine niedrigere Sensitivität zum Denatoniumbenzoat und eine höhere zu der Saccharose (Cohen et al., 2019). Neulich wurde gezeigt, dass die SCC in Nasenpolypen hochreguliert sind und die vorherrschende Quelle von IL-25 und folglich von Typ-2-Entzündung darstellen (Kohanski et al., 2018). Schließlich wurde in einem Mausmodell gezeigt, dass einzelne chemosensorische Zellen nach einer Influenza-Infektion in die Lunge wandern (wo sie vor der Infektion nicht präsent waren). Direkte Aktivierung von SCCs mit Denatonium und Succinat erhöhte die Plasmaextravasation speziell in den post-Influenza-veränderten Lungen (Rane et al., 2019). Es wird vermutet, dass die post-Influenza SCC einen persistierenden Fokus der Typ-2-Entzündung in den Lungen ausbilden könnten, der zum Asthma prädisponierend sein könnte. Die verminderte Sensitivität der Bitterschmeckrezeptoren der SCC könnte eine höhere Anzahl und/oder eine verminderte Funktion dieser Zellen hervorrufen (persönliche Mitteilung von Noam A.

Cohen). Die SCC in den unteren Atemwegen scheinen jedoch unterschiedlich zu denen im Nasenepithel zu funktionieren: sie haben keine Zilien, und die Denatonium-induzierten Kalziumantworten in menschlichen Bronchialepithelkulturen führen nicht zu einer Peptidsekretion und wurden von T1R2 / 3-Agonisten nicht gehemmt (Lee et al., 2014).

All diese Erkenntnisse führten dazu, dass die TAS2R-Agonisten derzeit als potenzielle neue Therapeutika für schweres Asthma betrachtet werden. Eine der früheren Arbeiten hat interessanterweise positive therapeutische Effekte bei Behandlung der Asthma-Patientinnen und -Patienten mit Chloroquin festgestellt (Charous et al., 1998). Auf der anderen Seite könnte bei genetischen Variationen und variablem Exprimierungsmuster auch die Funktion der TAS2R, also die Bitterschmeckempfindlichkeit, insbesondere bei schwerem Asthma, geändert sein. Diese könnte einen wichtigen diagnostischen und prognostischen Parameter darstellen.

## 1.3. Genetische Variation als Maß für phänotypische Schmeckempfindlichkeit

### 1.3.1. Überblick

Die menschliche Wahrnehmung von Bittersubstanzen hat eine große Varianz und ist teilweise genetisch determiniert. Sie kann die Wahrnehmung, die Vorlieben und die Aufnahme von Nahrungsmitteln beeinflussen (Sandell and Breslin, 2006; Reed and Knaapila, 2010). Die genetischen Effekte für die Wahrnehmung des bitteren Geschmacks, die durch Zwillingsstudien geschätzt werden, reichen bis 72% (Hansen et al., 2006). Reed und Kollegen (Reed et al., 2010) entdeckten einen einzelnen Nukleotidpolymorphismus (SNP) innerhalb des Bitterschmeckrezeptor-Gens TAS2R19 auf Chromosom 12, der 5,8% der Varianz in der wahrgenommenen Intensitätsbewertung von Chinin ausmacht. Während das Chinin T2R19 (das Proteinprodukt von TAS2R19) in vitro nicht aktiviert, wurde es später gezeigt, dass das SNP einen Haplotyp mit großer Reichweite und Missense-Varianten innerhalb eines nahegelegenen Bitterschmeckrezeptor-Gens TAS2R31 bildet, dessen kodiertes Protein T2R31 durch Chinin aktiviert werden kann (Hayes et al., 2015).

Die SNPs weisen pleiotrope Effekte auf: beispielweise die SNPs, die stark mit Chinin-Sensitivität assoziiert sind, haben gleichzeitig eine schwächere Assoziation mit Sensitivität für Koffein, Denatoniumbenzoat und Sucroseoctaacetat (Hwang et al., 2018). Diese Zusammenhänge sind auf das Kopplungsungleichgewicht zwischen Polymorphismen zurückzuführen, das zu Entstehung der Haplotypen führt (Roudnitzky et al., 2015).

Zusammenfassend besteht eine erhebliche genetisch bedingte Varianz der Wahrnehmung von Bittersubstanzen, wobei die einzelnen SNPs die Funktion mehrerer TAS2R betreffen können.

### 1.3.2. Sensitivität zum n-Propylthiouracil

Der Zusammenhang zwischen der Fähigkeit, die bitteren Substanzen n-Propylthiouracil uracil (PROP) und Phenylthiocarbamid zu schmecken und den Variationen der Geschmackswahrnehmung (Bartoshuk, 1979), bzw. zwischen den Variationen im Rezeptor dieser Substanzen TAS2R38 und solchen mit Asthma assoziierten Gesundheitsparameter wie Risiko für Infektionen der oberen Atemwege (Lee et al., 2012), Adipositas (Tepper et al., 2008) oder Prognose der chirurgischen Therapie der chronischen Rhinosinusitis ohne Polyposis (Adappa et al., 2016) ist gut dokumentiert.

Die Fähigkeit, Phenylthiocarbamid und PROP zu schmecken, wird häufig zur Bestimmung des phänotypischen „Taster-Status“ verwendet. Sie wird durch das TAS2R38-Gen vermittelt, in dem unter multiplen Varianten zwei verbreitete Haplotypen - Ala-Val-Ile (AVI) und Pro-Ala-Val (PAV) - identifiziert wurden (Turner et al., 2018). Die meisten Personen, die einen AVI-homozygoten Genotyp haben („Non-Tasters“, ca. 30% der Gesamtpopulation), schmecken PROP nicht und sind insgesamt weniger sensibel für bittere und süße Geschmacke, sowie für Alkohol oder scharfe und fettige Speisen (Turner et al., 2018). Die Personen, die für PAV homo- oder heterozygot sind, haben hingegen eine überlegende gustatorische Sensitivität und werden phänotypisch als „Tasters“ oder „Supertasters“ bezeichnet. Die Unterschiede in der PAV-TAS2R38-Expression wurden ebenfalls mit der Intensität der PROP-Bitterlichkeit in Verbindung gebracht (Lipchock et al., 2013).

Die Sensitivität zum PROP ist aber ein komplexes Merkmal. Studien legen nahe, dass sie unter anderem auch von der Sekretion bestimmter Speichelbestandteile abhängig ist, die an der Bitterperzeption beteiligt sind. (Cabras et al., 2012; Melis et al., 2013a). Zudem wurde eine funktionelle Kooperation zwischen dem Gen, das die Zinkbindungskapazität des Speichelproteins Gustin kodiert, und dem Gen des TAS2R38 beschrieben. Gustin dient als ein Wachstumsfaktor für Geschmacksknospen und ist mit der höheren Papillendichte an der Zungenspitze assoziiert (Melis et al., 2013b; Barbarossa et al., 2015). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum die erhöhte gustatorische Sensitivität der „Supertasters“ sich nicht nur auf die TAS2R38-Agonisten beschränkt.

### 1.3.3. Zusammenhang mit Asthma und anderen Erkrankungen

Es wurde beobachtet, dass der PROP-Tasterstatus nicht nur mit Geschmacksempfindlichkeit, sondern auch mit den unterschiedlichen Gesundheitsindikatoren wie dem Body-Mass-Index (Tepper et al., 2008), dem Antioxidansstatus (Tepper et al., 2009), dem Risiko für Kolon-Neoplasma (Basson et al., 2005; Carrai et al., 2011) assoziiert ist.

Es existieren auch Hinweise, dass die PROP-Sensitivität mit Atemwegserkrankungen bzw. mit Asthma verbunden sein kann. Durch Lee und Kollegen (Lee et al., 2012) wurde ein Zusammenhang zwischen den TAS2R-Polymorphismen und der Anfälligkeit zu den Infektionen der oberen Atemwege beschrieben. Adappa und Kollegen (Adappa et al., 2014) zeigten, dass in der Population der Patientinnen und Patienten mit medikamentös refraktärer chronischer Rhinosinusitis, die mit Asthma gemeinsam vorkommt, der nichtfunktionelle Genotyp (AVI / AVI) häufiger als in der erwarteten Populationsverteilung und der funktionelle Genotyp (PAV / PAV) - seltener auftrat. Die SNPs der TAS2R19 und TAS2R38 waren auch in der Arbeit von Purnell und Kollegen (Purnell et al., 2019) mit der chronischen Rhinosinusitis assoziiert. Bei Stimulation der sinonasalen Epithelkulturen von Patientinnen und Patienten mit dem PAV / PAV Genotyp wurde eine signifikant höhere Steigerung der NO-Produktion und des mukoziliären Clearance als Reaktion auf niedrige Acyl-Homoserin-Lakton-Konzentrationen im Vergleich zu den Kulturen von Besitzern der PAV / AVI- oder AVI / AVI-Genotypen beobachtet. In dieser Arbeit wurde ebenfalls eine Tendenz beschrieben, dass es für die Patientinnen und Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und Asthma weniger wahrscheinlich ist, den PAV / PAV-Genotyp zu haben. Diese erreichte jedoch nicht die statistische Signifikanz. Außerdem wurde in einer prospektiven Studie gezeigt, dass der AVI / AVI-TAS2R38-Genotyp einen unabhängigen Risikofaktor für Notwendigkeit der Nasennebenhöhlenoperation bei Erkrankten mit chronischer Rhinosinusitis darstellt (Adappa et al., 2014).

Insgesamt ist die Sensitivität zum n-Propylthiouracil ein komplexes Merkmal, das sowohl mit unterschiedlichen Aspekten der Geschmackwahrnehmung, als auch mit unterschiedlichen (Atemwegs-) Erkrankungen assoziiert ist.

### 1.4. Zielsetzung

Basierend auf den o.g. Erkenntnissen postulierten wir, dass, falls die genetische Variation der Schmeckrezeptoren bei Asthma eine Rolle spielt, die Funktion der oralen Schmeckrezeptoren auch verändert sein wird. Diese Änderung ist relativ leicht in vivo zu messen und könnte eine wichtige prognostische Rolle spielen. Dementsprechend war das Ziel dieser Studie zu evaluieren, ob die Geschmackwahrnehmung bei Asthma-Patientinnen und -Patienten im Vergleich mit Gesunden verändert ist, und ob die Besonderheiten der Bitterschmeckempfindlichkeit beziehungsweise der PROP-Sensitivität mit Erkrankungsmerkmalen korrelieren.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientinnen/Patienten und Probandinnen/Probanden

Die Probandinnen und Probanden sowie die Asthma-Patientinnen und -Patienten wurden aus dem Patientenkollektiv des ambulanten Zentrums für Lungenkrankheiten und Schlafmedizin (Thiemstr. 124, 03050 Cottbus) bzw. im Carl-Thiem-Klinikum Cottbus rekrutiert.

Einschlusskriterium für die Patientinnen und Patienten war das lungenfachärztlich diagnostizierte Asthma Bronchiale.

Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren:

- Alter <18 und >60 Jahren
- Vorliegen einer chronischen obstruktiven Bronchitis (COPD)
- Raucheranamnese von mehr als 10 Packungsjahren
- andere Erkrankungen, die mit einer Störung des Geruchs- oder Schmecksinns einhergehen können, bis auf Riechstörung bei chronischer Rhinosinusitis, die bekannterweise bei Asthma konkomitant vorkommt

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über Ziele, Risiken und Ablauf der Studie bestätigten alle Teilnehmer ihre Einwilligung zur Teilnahme schriftlich. Die Datenschutzbestimmungen wurden ebenfalls erläutert.
Die Studie erhielt ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg (AZ AS 142(bB)/2016) und wurde in den Jahren 2017-2018 in Anlehnung an die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen der Helsinki Deklaration durchgeführt.

### 2.2. Anamneseerhebung

Vor Beginn der Studienteilnahme füllten alle Teilnehmer einen Anamnesefragebogen aus (s. Anhang). Neben allgemeinen und spezifischen Anamnesefragen sollten sie auf einer visuellen Analogskala (10 cm lange Linie) ihre Riech- und Schmeckvermögen einschätzen. Dabei ergaben beispielweise eine absolute Anosmie 0 Punkte und ein ideales Riechvermögen - 10 Punkte.
Darüber hinaus wurde ein asthmaspezifischer Fragebogen ausgefüllt. Mit diesen Daten wurde in Anlehnung an die Leitlinien der „GINA“ (Global Initiative for Asthma, 2018) die

Asthmakontrolle ausgerechnet (Tab. 1.3). Es wurden alle aktuellen Medikamente für jede Patientin und jeden Patienten erfasst, und diejenigen, die laut Beipackzettel gustatorische Nebenwirkungen aufweisen, markiert. Basierend auf den verwendenden Asthmamedikamenten wurde die Asthma-Therapiestufe bestimmt (nach Global Initiative for Asthma, 2018, s. Anhang). Weiterhin wurde basierend auf der Therapiestufe, die zur Erhaltung der Symptomkontrolle und zum Erreichen der bestimmten Asthma-Kontrolle erforderlich war, in Anlehnung an die deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patientinnen und Patienten mit Asthma (Buhl et al., 2017) der Asthmaschweregrad evaluiert (s. Tab. 1.4). Es wurde der aktuellste FEV1-Wert (Einsekundenkapazität, bzw. Prozent des FEV1-Sollwertes), sowie die Verhältnis der Einsekundenkapazität zu der forcierten Vitalkapazität FEV1/FVC aus der lungenfachärztlichen Untersuchung der Telinehmenden notiert (für 1 aus 65 Patienten war der FEV1-Wert nicht verfügbar; bei 13 Patientinnen und Patienten lag der FVC-Wert nicht vor, stattdessen wurde die maximale vitale Kapazität verwendet (VC MAX)). Das Vorhandensein einer diagnostizierten Allergie, eines Anstrengungsasthmas oder einer Samter-Trias wurde eruiert.

## 2.3. Untersuchung des Schmecksinnes

Die Funktion des Schmecksinns wurde einmalig mit jeweils 2 Verfahren untersucht:

### 2.3.1. Schmeckspraytest

Der überschwellige Schmeckspray (hergestellt durch die Klinik-Apotheke des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus, Dresden) erfasst, ob Geschmacksreize grundsätzlich wahrgenommen und erkannt werden können (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Aus kleinen komprimierbaren Kunststoffbehältern mit feiner Düse wird jeweils einer von 4 Schmeckstoffen auf die Mitte der etwas vorgestreckten Zunge gesprüht. Der Patientin/dem Patienten wird erlaubt, den Mund zu schließen und die Zunge in der Mundhöhle zu bewegen. Nach jedem Spray kann der Patient den Mund kurz mit Wasser spülen. Die Substanzen, welche zur Erzeugung der überschwelligen, adäquaten Reize genutzt werden, sind Saccharose (1 g auf 10 g Aqua; süß), Zitronensäure (0,5 g auf 10 g Aqua; sauer), Kochsalz (0,75 g auf 10 g Aqua; salzig), Chininhydrochlorid (0,005 g auf 10 g Aqua; bitter) und Natrium Glutamat (0.4 g auf 10 g Aqua, umami). Die Patientinnen und Patienten sollen den Geschmack anhand einer der fünf Begriffe „süß, sauer, bitter, salzig, Geschmacksverstärker (Maggi)“ umfassenden Liste identifizieren. Die Bezeichnung „Umami“ wurde aufgrund der besseren Erkennbarkeit durch „Geschmacksverstärker (Maggi)“ ersetzt. Die Anzahl korrekter Antworten liefert den Testwert.

### 2.3.2. Schmeckstreifentest

Der Schmeckstreifentest liefert differenzierte Ergebnisse über die Funktion des Schmecksinns (Mueller et al., 2003). Diese wurden in Zentrum für Riechen und Schmecken der Uniklinik Dresden hergestellt. Die 8 cm langen Filterpapierrohlinge wurden mit der 2 $cm^2$ großen „Funktionsfläche“ in die jeweilige Lösung getaucht und an einem sich langsam drehenden Rad getrocknet. Die Lösungen wurden nach dem in Tabelle 2.1 aufgeführtem Verdünnungsprotokoll hergestellt. Als Lösungsmittel wurde destilliertes Wasser verwendet.

| | 1. Stufe (in g/l) | 2. Stufe (in g/l) | 3. Stufe (in g/l) | 4. Stufe (in g/l) |
|---|---|---|---|---|
| Süß (Saccharose) | 666,67 | 250,00 | 111,11 | 52,63 |
| Sauer (Citrat) | 428,57 | 197,60 | 99,81 | 52,53 |
| Bitter (Chininhydrochlorid) | 6,05 | 2,41 | 0,96 | 0,39 |
| Salzig (Natriumchlorid) | 333,33 | 111,11 | 41,67 | 18,52 |
| Umami (Natriumglutamat) | 250 | 100 | 40 | 16 |

Tabelle 2.1. Konzentrationen der Lösungen zur Herstellung der Schmeckstreifen.

Insgesamt wurden von den Schmeckqualitäten süß, sauer, bitter, salzig und umami jeweils vier unterschiedliche Konzentrationen hergestellt. Vor dem Beginn des Schmeckstreifentests, sowie nach jedem einzelnen Schmeckstreifen wird der Patient dazu aufgefordert, den Mund gründlich mit Wasser zu spülen. Die Streifen werden im

vorderen Bereich der Zunge positioniert (Abbildung 2.1c). Noch während der Schmeckstreifen auf der Zunge liegt, soll sich der Patient für eine der fünf Schmeckqualitäten entscheiden. Die Konzentrationen der einzelnen Qualitäten nehmen im Verlauf der Untersuchung zu. Insgesamt werden auf diese Art und Weise 20 Schmeckstreifen, in einer für den Patientinnen und Patienten nicht ersichtlichen Reihenfolge, angeboten. Die Anzahl korrekt erkannter Reize pro Geschmacksqualität wird erfasst.

Abbildung 2.1. Herstellung, Lagerung und Umgang mit den "Schmeckstreifen"
(aus Schöps, 2016):

a) Nachdem die Schmeckstreifen mit den entsprechenden Lösungen imprägniert wurden, werden sie an einem sich langsam drehenden Rad getrocknet
b) Hier wird die Box gezeigt, in der die Streifen gelagert werden. Die Reihenfolge wirkt für die Patientin/den Patienten zufällig gewählt.
c) Ein Schmeckstreifen wird auf die Zunge platziert.

### 2.3.3. Testung der Sensitivität zum n-Propylthiouracil

Es wurde darüberhinaus jeder Patientin und jedem Patienten ein zusätzlicher Streifen, der in n-Propylthiouracyl (3-5 µg pro Streifen, Sensonics International, Haddon Heights, USA) getränkt wurde, angeboten. Je nach dem, ob der bitteren Geschmack subjektiv wahrgenommen wurde oder nicht, wurden sie als „Schmecker“ und „Nicht-Schmecker“ bezeichnet.

## 2.4. Datenanalyse

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS 25 der Firma IBM durchgeführt.

Der Test nach Kolmogorov-Smirnov ergab eine normale Dispersion lediglich für die Variablen „Körpergewicht“ und „FEV1“ in der Asthma-Gruppe und für die VAS-Werte in Bezug auf Schmecksinn in der Kontrollgruppe. Aus diesem Grund wurden die nicht-parametrischen Tests, wie Mann-Whitney *U* Test, Kruskal-Wallis Test bzw. Chi Quadrat zum Vergleich zwischen den Gruppen, sowie Spearman Korrelationskoeffizient zur

Korrelationsanalyse, verwendet. Bei diesen Berechnungen wurde das Signifikanzniveau α auf 0,05 festgesetzt.

Die Daten wurden anonymisiert verwaltet, indem den Teilnehmern Nummerncodes zugewiesen wurden.

# 3. Ergebnisse

## 3.1. Allgemeines

In die Studie wurden insgesamt 127 Teilnehmer eingeschlossen. Sie wurden in 2 Gruppen geteilt: In die erste Gruppe (Asthma-Gruppe) wurden 65 Patientinnen und Patienten mit lungenfachärztlich diagnostiziertem Asthma Bronchiale (Alter (Mean±SD) = 43,88±11,4; 47 Frauen (72,3%) und 18 Männer (27,7%)) und in die zweite Gruppe (Kontroll-Gruppe) - 62 Probandinnen und Probanden ohne Asthma (Alter (Mean±SD) = 41,98±10,9; 43 Frauen (69,4%), 19 Männer (30,6%)) einbezogen.

Die Zusammenfassung der mittels Anketierung und Schmecktests erhobenen Daten ist in der Tabelle 3.1 und 3.2 aufgeführt.

| Parameter | Asthma-Gruppe | Kontroll-Gruppe |
|---|---|---|
| Alter, Mean±SD | 43,88±11,4 | 41,98±10,9 |
| BMI, Mean±SD | 27,05±5,67 | 25,43±5,0 |
| Pack Years, Mean±SD | 1,51±2,59 | |
| Riechstörung subjektiv vorhanden, N (%) der Fälle | 16 (24,6%) | 2 (3,2%) |
| Schmeckstörung subjektiv vorhanden, N (%) der Fälle | 9 (13,8%) | 1 (1,6%) |
| VAS für Riechvermögen, Mean±SD | 7,56±2,57 | 8,24±1,41 |
| VAS für Schmeckvermögen, Mean±SD | 7,99±1,69 | 8,52±1,11 |
| Schmeckstreifen süß, Mean±SD | 3,55±0,85 | 3,5±0,78 |
| Schmeckstreifen sauer, Mean±SD | 2,46±0,9 | 2,63±0,77 |
| Schmeckstreifen bitter, Mean±SD | 2,92±1,25* | 3,45±0,76* |
| Schmeckstreifen salzig, Mean±SD | 2,63±1,22* | 3,1±0,94* |
| Schmeckstreifen umami, Mean±SD | 1,74±1,3* | 2,61±1,2* |
| Schmeckstreifen kumulativer Wert, Mean±SD | 13,31±3,21* | 15,29±2,84* |
| Taste Spray süß identifiziert, N (%) der Fälle | 61 (93,8%) | 62 (100%) |
| Taste Spray sauer identifiziert, N (%) der Fälle | 57 (87,7%) | 59 (95,2%) |
| Taste Spray bitter identifiziert, N (%) der Fälle | 59 (90,8 %) | 58 (93,5%) |
| Taste Spray salzig identifiziert, N (%) der Fälle | 57 (87,7%) | 51 (82,3%) |
| Taste Spray umami identifiziert, N (%) der Fälle | 39 (60%)* | 56 (90,3%)* |
| Taste Sprays kumulativer Wert, Mean±SD | 4,2±0,83* | 4,61±0,66* |
| FEV1 (% des Sollwertes), Mean±SD | 92,99±17,34 | - |
| FEV1/FVC (FEV1/VC MAX) | 82,35±8,65 | - |
| Vorhandensein einer diagnostizierten Allergie, N | 55 (84,6%) | - |

| | | |
|---|---|---|
| (%) der Fälle | | |
| Anstrengungsasthma, N (%) der Fälle | 4 (6,2%) | - |
| Samter Trias, N (%) der Fälle | 3 (4,6%) | - |
| Medikamente mit gustatorischen Nebenwirkungen eingenommen, N (%) der Fälle | 33 (50,8%) | 9 (14,5%) |
| Schmecker (PROP wahrgenommen), N (%) der Fälle | 46 (70,8%)* | 59 (95,2%)* |

Tab. 3.1. Ergebnisse der erhobenen Parameter für beide Gruppen.
* Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant mit $p < 0,05$

| **Parameter (Asthma-Gruppe)** | **0** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl der Asthma-Medikamenten, N (%) der Fälle | 2 (3,1%) | 22 (33,8%) | 25 (38,5%) | 11 (16,9%) | 4 (6,2%) | 1 (1,5%) |
| Asthma-Kontrolle, N (%) der Fälle 0=gut kontrolliert; 1= teilweise kontrolliert; 2=unkontrolliert | 28 (43,1%) | 27 (41,5%) | 10 (15,4%) | - | - | - |
| Asthma-Therapiestufe, N (%) der Fälle | - | 12 (18,5%) | 5 (7,7%) | 32 (49,2%) | 15 (23,1%) | 1 (1,5%) |
| Asthma-Schweregrad, N (%) der Fälle 1=leicht; 2=mittelgradig; 3= schwer | - | 13 (20%) | 28 (43,1%) | 24 (36,9%) | - | - |

Tab. 3.2. Ergebnisse der einzelnen Parameter für die Asthma-Gruppe.

### 3.2. Unterschiede zwischen den Gruppen

Die Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen sowohl in den allgemeinen (e.g. Alter, Geschlecht), als auch in den subjektiven und gemessenen gustatorischen Werten (e.g. VAS, Schmeckspray bzw. –streifen) evaluiert.

Der Mann-Whitney *U* Test ergab keine signifikanten Unterschiede im Alter ($p$=0,29) und im BMI-Wert ($p$=0,09) beider Gruppen, die Unterschiede im Selbsteinschätzen im

Rahmen der VAS für Riechen und Schmecken waren ebenfalls nicht signifikant ($p$=0,32, bzw. $p$=0,13).
Der Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit (mit Yates Continuity Correction) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtsverhältnissen der Gruppen, $\chi^2$ (1, n=127) = 0,03, $p$=0,864, phi=0,32.

Die Ergebnisse mit sauren und süßen Schmeckstreifen wiesen keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney *U* Test $p$=0,24 bzw. $p$=0,54) auf. Die Kontrollgruppe zeigte jedoch signifikant bessere Ergebnisse in den Tests mit bitteren, salzigen und umami Schmeckstreifen, sowie in den kumulativen Werten der Schmeckstreifen und Schmecksprays-Tests (Mann-Whitney *U* Test $p$=0,026, $p$= 0,035, $p$<0,001, $p$<0,001, bzw. $p$=0,001 entsprechend).

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Spraytestergebnissen in beiden Gruppen mit Ausnahme des Umami-Spray, das von der Kontrollgruppe signifikant besser erkannt wurde ($\chi^2$ (1, n=127) = 13,9, $p$<0,001).

Der Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit (mit Yates Continuity Correction) zeigte einen signifikanten Unterschied der mittleren Effektgröße zwischen den Testergebnissen mit PROP beider Gruppen, wobei Patientinnen und Patienten der Asthma-Gruppe für diese Substanz eine geringere Sensibilität aufwiesen ($\chi^2$ (1, n=127) = 11,53, $p$=0,001).

### 3.3. Potentielle gustatorische Nebenwirkungen der Asthmamedikamenten

Die Tatsache, dass einige Asthmamedikamente selbst eine Schmeckstörung verursachen können, könnte als limitierend für die Aussagekraft dieser Studie angesehen werden. Um das zu kontrollieren, markierten wir alle Patientinnen und Patienten, die in der Medikamentenliste sowohl asthmaspezifische als auch andere Arzneimittel hatten, welche laut Beipackzettel Schmeckstörungen unter möglichen Nebenwirkungen haben. In der Asthma-Gruppe waren das 33 von 65 Teilnehmenden (50,77%), in der Kontroll-Gruppe – 9 von 62 Teilnehmenden (14,52%). Der gravierende Unterschied wird dadurch erklärt, dass es sich bei 25 von 33 (75,76%) betroffenen Asthma-Patientinnen und -Patienten ausschließlich um Asthmamedikamente bzw. um Antihistaminika oder intranasale Kortikosteroide handelt, deren Einnahme bei Asthma bzw. konkomitanter allergischer Rhinitis bzw. chronsicher Rhinosinusitis häufig gleichzeitig vorkommt (Cetirizin, Dihydrochlorid, Beclometason Dipropionat + Formoterol, Budesonid + Formoterol, Formoterol, Fluticason Propionat + Formoterol, Momethason Furoat). In der Kontrollgruppe handelte es sich meistens um Antihypertensiva und Antidepressiva (e.g. Ramipril, Sertralin, Quetiapin).

Betrachtet man alle 127 Studienteilnehmer, hatten diejenige, die o.g. Medikamente eingenommen haben, ein signifikant schlechteres Ergebnis im Schmeckstreifentest für den salzigen und Umami-Geschmack, sowie im kumulativen Schmeckstreifentest (Mann-Whitney *U* Test $p$=0,01, $p$=0,04 und $p$=0,02 entsprechend). Wenn man doch die beiden Gruppen separat analysiert, wird es deutlich, dass in der Asthma-Gruppe die Einnahme der Medikamente mit gustatorischen Nebenwirkungen keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Schmeckstreifentests hatte (Mann-Whitney *U* Test $p \geq 0{,}28$ bei allen einzelnen und beim kumulativen Streifentest). Selbst wenn man die Asthma-Patientinnen und -Patienten in 3 Gruppen unterteilte:

- Medikamente mit gustatorischen Nebenwirkungen nicht eingenommen,
- Asthmamedikamente mit gustatorischen Nebenwirkungen eingenommen,
- andere Medikamente mit gustatorischen Nebenwirkungen eingenommen

ergab der Kruskal-Wallis-Test keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf subjektives und getestetes Schmeckvermögen zwischen den drei Gruppen (einzelne $p$-Werte sind in der Tabelle 3.3 aufgeführt). In der Kontroll-Gruppe hatte jedoch die Einnahme der Medikamente mit gustatorischen Nebenwirkungen einen signifikanten Einfluss mit einer mittleren Effektgröße auf die Ergebnisse des salzigen Schmeckstreifentests (Mann-Whitney U=60,5, Z=-3,79, $p$ <0,001, r=-0,48) und des kumulativen Schmeckstreifentests (U=111,5, Z=-2,56, $p$ =0,01, r=-0,33).

| | $p$-Wert |
|---|---|
| VAS Riechen | 0,58 |
| VAS Schmecken | 0,58 |
| Taste Sprays kumulativ | 0,86 |
| Schmeckstreifen Süß | 0,91 |
| Schmeckstreifen Sauer | 0,63 |
| Schmeckstreifen Bitter | 0,51 |
| Schmeckstreifen Salzig | 0,99 |
| Schmeckstreifen Umami | 0,36 |
| Schmeckstreifen kumulativ | 0,52 |

Tab. 3.3. Zusammenhang des subjektiven und getesteten Schmeckvermögens mit Einnahme der Medikamenten.
Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zeigen keine statistisch signifikante Unterschiede zwischen Werten der Asthma-Patientinnen und -Patienten, die in 3 Gruppen unterteilt waren:

- Medikamente mit gustatorischen Nebenwirkungen nicht eingenommen,
- Asthmamedikamente mit gustatorischen Nebenwirkungen eingenommen,
- andere Medikamente mit gustatorischen Nebenwirkungen eingenommen

### 3.4. Zusammenhang zwischen Ergebnissen der Schmecktests und anderen (asthmaspezifischen) Parametern

Um die möglichen Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der Geschmackuntersuchungen und den Asthmaparametern zu untersuchen, wurde folgende Datenanalyse durchgeführt.

Es bestand in der Asthmagruppe keine signifikante Korrelation zwischen Ergebnissen der Schmeckstreifen-Tests und folgenden Parametern: Alter, BMI, Anzahl der Pack-Years, subjektivem Vorhandensein einer Riech- oder Schmeckstörung, VAS-Wert für Schmeckvermögen, FEV1-Wert, FEV1/FVC (FEV1/VC MAX), sowie Asthma-Kontrolle (Überblick der Korrelationen s. Tab. 3.6). Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen VAS-Wert für Riechvermögen und dem kumulativen Schmeckstreifentest (rho=0,37, N=65, *p*=0,003), folglich je besser das Riechen bewertet wurde, desto besser war die Schmeckfähigkeit.

Die Asthma-Therapiestufe zeigte eine negative Korrelation mit dem kumulativen Schmeckstreifentest (rho=-0,26, N=65, *p*=0,036) und eine negative Korrelation mit dem bitteren Schmeckstreifentest (rho=-0,3, N=65, *p*=0,015).
Der Asthma-Schweregrad zeigte eine negative Korrelation mit dem bitteren Schmeckstreifentest (rho=-0,28, N=65, *p*=0,026) und eine negative Korrelation mit dem kumulativen Schmeckstreifentest (rho=-0,37, N=65, *p*=0,003).
Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der Tests für andere Geschmacksmodalitäten und der Asthma-Therapiestufe bzw. dem Asthma-Schweregrad.

Es ergab sich darüber hinaus eine negative Korrelation zwischen Ergebnissen des kumulativen Schmeckstreifentest und der Anzahl der Asthma-Medikamente, die durch die Patientinnen und Patienten zur Therapie verwendet wurden (rho=-0,38, N=65, *p*=0,002).

Die Scatter plots zu den o.g. signifikanten Korrelationen sind in der Abbildung 3.1 dargestellt.

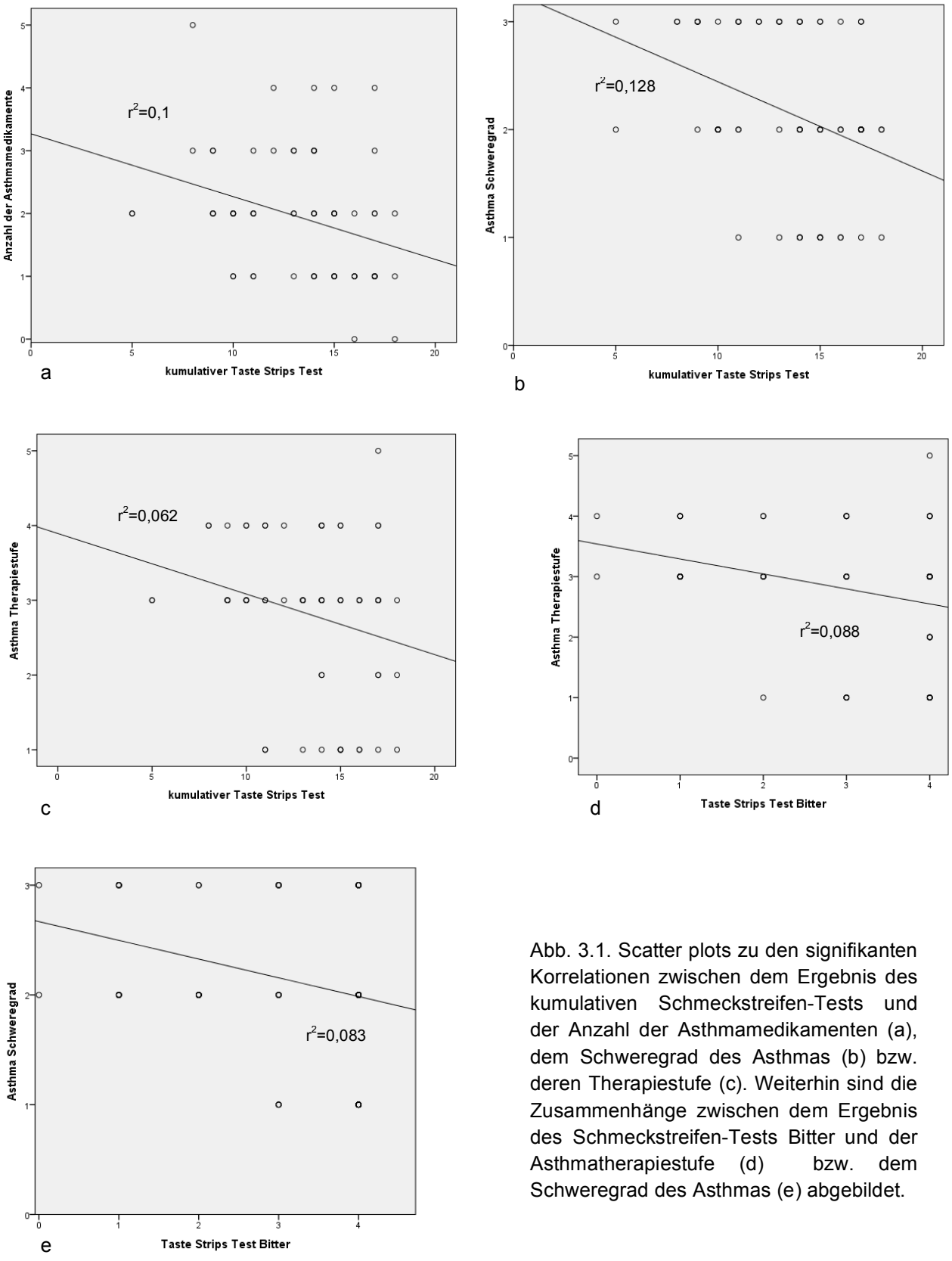


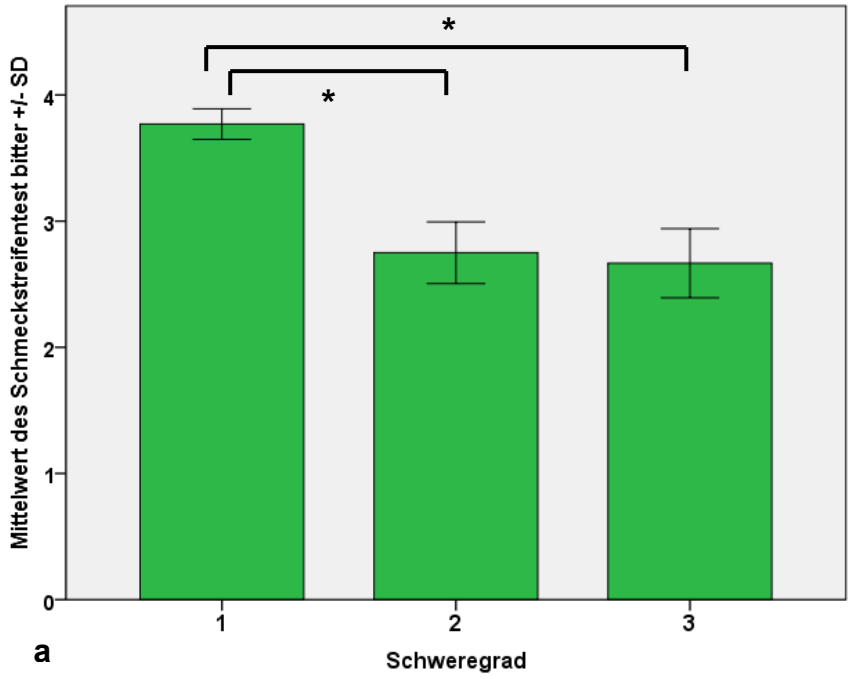

Abb. 3.1. Scatter plots zu den signifikanten Korrelationen zwischen dem Ergebnis des kumulativen Schmeckstreifen-Tests und der Anzahl der Asthmamedikamenten (a), dem Schweregrad des Asthmas (b) bzw. deren Therapiestufe (c). Weiterhin sind die Zusammenhänge zwischen dem Ergebnis des Schmeckstreifen-Tests Bitter und der Asthmatherapiestufe (d) bzw. dem Schweregrad des Asthmas (e) abgebildet.

Wir analysierten die Ergebnisse der Schmecktests in Abhängigkeit vom Asthmaschweregrad. Der Kruskall-Wallis-Test ergab signifikante Unterschiede zwischen den Werten der Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Asthmaschweregraden nur für den bitteren und kumulativen Schmeckstreifentest ($p$=0,024 bzw. $p$=0,011). Die weitere Analyse mittels des Mann Whitney $U$-Tests ergab die in Tabelle 3.4 dargestellten Werte. Je höher der Asthmaschweregrad war, desto geringere Sensitivität wiesen die Teilnehmenden in diesen Schmecktests auf (Abb. 3.2). Die Chancen der Asthma-Patientinnen und -Patienten mit dem Wert des kumulativen Geschmackstests von $\leq$14 (N=36), ein schweres Asthma zu haben (s. Tab 1.4.) waren mehr als um 5 mal höher, als derjenigen, die mehr als 15 Punkte in diesem Test bekommen hatten (OR = 5,36, 95%CI: 1,67-17,19, $p$=0,005).

| | *U* | Z | *p* |
|---|---|---|---|
| Schmeckstreifentest Bitter Schweregrad 1 und 2 | 102 | -2,45 | 0,025 |
| Schmeckstreifentest Bitter Schweregrad 1 und 3 | 81 | -2,59 | 0,016 |
| Schmeckstreifentest Bitter Schweregrad 3 und 2 | 321,5 | -0,28 | 0,781 |
| Kumulativer Schmeckstreifentest Schweregrad 1 und 2 | 163 | -0,54 | 0,609 |
| Kumulativer Schmeckstreifentest Schweregrad 1 und 3 | 65,5 | -2,9 | 0,003 |
| Kumulativer Schmeckstreifentest Schweregrad 3 und 2 | 213,5 | -2,26 | 0,024 |

Tab. 3.4. Unterschiede im kumulativen und bitteren Schmecktest in Abhängigkeit vom Asthmaschweregrad (1 bis 3) untersucht mit dem Mann-Whitney-*U*-Test

Weiterhin versuchten wir die einzelnen Asthmaphänotypen zu analysieren. Das Vorhandensein der Allergie (N=55), der Samter-Trias (N=3), oder des Anstrengungsasthma (N=4) hatten jedoch in Bezug auf subjektives und getestetes Schmeckvermögen keinen signifikanten Einfluss (getestet mit dem Mann-Whitney $U$ Test zwischen den nach dem jeweiligen Faktor geteilten Gruppen, für die $p$-Werten s. Tab. 3.5). Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Patientenzahl mit den Phänotypen Samter-Trias, Anstrengungsasthma und nicht-allergischem Asthma gering war.



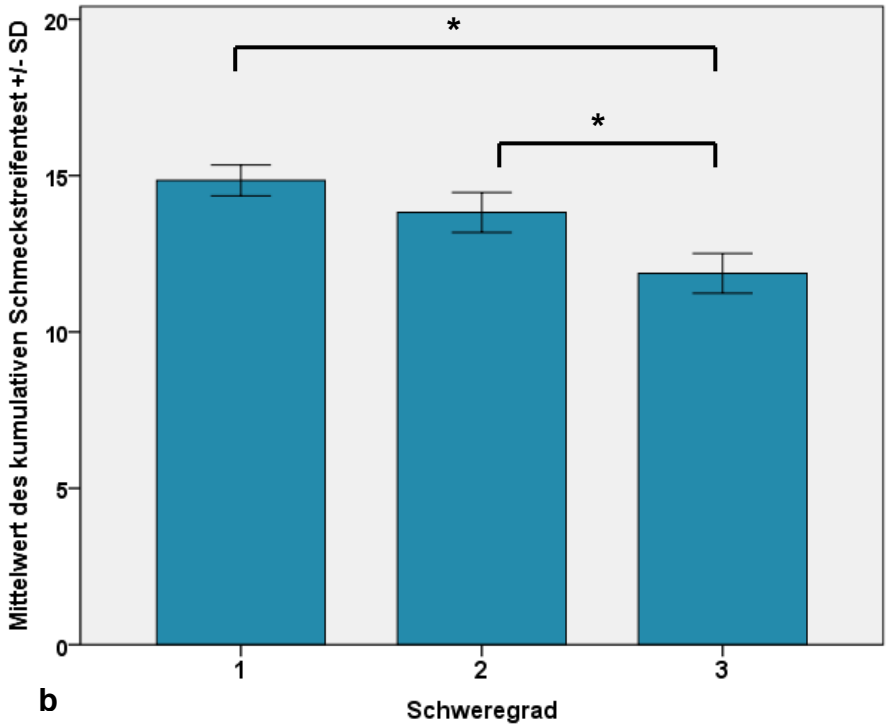




Abb. 3.2. Mittelwert des bitteren (a) und des kumulativen (b) Schmeckstreifentests war geringer bei Teilnehmenden mit höherem Ashtmaschweregrad.
* - $p<0,05$

| | Anstrengungsasthma (N=4) | Samter Trias (N=3) | Allergie (N=55) |
|---|---|---|---|
| VAS Riechen | 0.21 | <0,001 | 0,47 |
| VAS Schmecken | 0,39 | 0,9 | 0,96 |
| Tastesprays kumulativ | 0,89 | 0,36 | 0,65 |
| Schmeckstreifen süß | 0,82 | 0,8 | 0,56 |
| Schmeckstreifen sauer | 0,2 | 0,94 | 0,69 |
| Schmeckstreifen salzig | 0,36 | 0,052 | 0,93 |
| Schmeckstreifen bitter | 0,54 | 0,8 | 0,57 |
| Schmeckstreifen umami | 0,27 | 0,16 | 0,24 |

Tab. 3.5. Zusammenhang des subjektiven und getesteten Schmeckvermögens mit unterschiedlichen Asthmaphänotypen. Die *p*-Werte des Mann-Whitney U Tests zur Analyse, ob Anstrengungsasthma, Samter Trias oder Vorhandensein der Allergie einen Einfluss auf subjektives und getestetes Schmeckvermögen haben, waren über das Signifikanzniveau α von 0,05. Es zeigte sich jedoch ein signifikant schlechteres subjektiv eingeschätztes Riechvermögen (VAS Riechen), was bei Samter Trias bekannt ist.

| | | Alter | BMI | Pack-Years | VAS Rie-chen | VAS Schme-cken | FEV1 | FEV1/ FVC (bzw. VC MAX) | Anzahl der Asthma-medi-kamente | Thera-pie-stufe | Asth-makont rolle | Schwe-regrad | PROP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Spray Süß | rho | -0,056[1] | 0,014[1] | -0,01[1] | 0,127[1] | 0,340*[1] | -0,014[2] | 0,101[2] | 0,047[1] | 0,061[1] | 0,173[1] | 0,081[1] | -0,024[1] |
| | p(2-seitig) | 0,656 | 0,914 | 0,94 | 0,314 | 0,006 | 0,913 | 0,426 | 0,711 | 0,631 | 0,169 | 0,522 | 0,851 |
| Spray Sauer | rho | 0,02[1] | -0,022[1] | 0,028[1] | -0,01[1] | 0,188[1] | -0,013[2] | 0,041[2] | 0,007[1] | -0,001[1] | 0,178[1] | 0,034[1] | -0,035[1] |
| | p(2-seitig) | 0,874 | 0,859 | 0,825 | 0,937 | 0,133 | 0,92 | 0,748 | 0,959 | 0,992 | 0,156 | 0,79 | 0,783 |
| Spray Bitter | rho | -0,162[1] | -0,201[1] | -0,092[1] | -0,095[1] | -0,194[1] | 0,09[2] | 0,041[2] | -0,093[1] | 0,073[1] | 0,031[1] | 0,084[1] | -0,088[1] |
| | p(2-seitig) | 0,198 | 0,108 | 0,467 | 0,45 | 0,122 | 0,48 | 0,75 | 0,463 | 0,562 | 0,807 | 0,506 | 0,485 |
| Spray Salzig | rho | -0,02[1] | 0,092[1] | -0,011[1] | 0,04[1] | -0,009[1] | 0,172[2] | 0,186[2] | -0,122[1] | -0,118[1] | -0,272*[1] | -0,106[1] | 0,171[1] |
| | p(2-seitig) | 0,874 | 0,464 | 0,93 | 0,751 | 0,945 | 0,174 | 0,142 | 0,331 | 0,348 | 0,029 | 0,4 | 0,173 |
| Spray Umami | rho | -0,119[1] | -0,294*[1] | 0,031[1] | 0,106[1] | 0,107[1] | -0,084[2] | -0,031[2] | -0,221[1] | -0,183 | 0,074[1] | -0,11[1] | 0,166[1] |
| | p(2-seitig) | 0,345 | 0,018 | 0,807 | 0,401 | 0,397 | 0,507 | 0,808 | 0,076 | 0,145 | 0,559 | 0,383 | 0,187 |
| Spray Total | rho | -0,222*[3] | -0,183*[3] | 0,029[1] | 0,081[3] | 0,197*[3] | 0,006[2] | 0,084[2] | -0,229[1] | -0,121[1] | 0,037[1] | -0,046[1] | 0,182*[3] |
| | p(2-seitig) | 0,012 | 0,04 | 0,819 | 0,368 | 0,027 | 0,963 | 0,507 | 0,066 | 0,339 | 0,77 | 0,714 | 0,041 |
| Streifen Süß | rho | -0,026[3] | -0,141[3] | -0,026[1] | 0,194*[3] | 0,175*[3] | 0,017[2] | 0,055[2] | -0,038[1] | -0,064[1] | -0,014[1] | -0,146 | 0,200*[3] |
| | p(2-seitig) | 0,769 | 0,115 | 0,84 | 0,029 | 0,049 | 0,893 | 0,668 | 0,764 | 0,612 | 0,909 | 0,244 | 0,024 |
| Streifen Sauer | rho | -0,179*[3] | -0,018[3] | -0,002[1] | 0,088[3] | 0,025[3] | -0,043[2] | 0,131[2] | -0,1[1] | 0,02[1] | -0,107[1] | -0,114[1] | -0,083[3] |
| | p(2-seitig) | 0,044 | 0,839 | 0,985 | 0,326 | 0,783 | 0,734 | 0,302 | 0,429 | 0,877 | 0,397 | 0,367 | 0,352 |
| Streifen Bitter | rho | -0,088[3] | -0,179*[3] | -0,159[1] | 0,151[3] | 0,188*[3] | 0,121[2] | 0,156[2] | -0,243[1] | **-0,301***[1] | -0,03[1] | **-0,277***[1] | **0,339***[3] |
| | p(2-seitig) | 0,323 | 0,045 | 0,205 | 0,091 | 0,035 | 0,339 | 0,218 | 0,052 | **0,015** | 0,815 | **0,026** | **<0,001** |
| Streifen Salzig | rho | -0,197*[3] | -0,168[3] | -0,135[1] | 0,209*[3] | 0,187*[3] | 0,067[2] | 0,094[2] | -0,178[1] | -0,133[1] | -0,155[1] | -0,215[1] | **0,345***[3] |
| | p(2-seitig) | 0,026 | 0,059 | 0,284 | 0,018 | 0,035 | 0,601 | 0,458 | 0,157 | 0,29 | 0,216 | 0,085 | **<0,001** |
| Streifen Umami | rho | -0,180*[3] | -0,029[3] | -0,083[1] | 0,191*[3] | 0,226*[3] | 0,21[2] | 0,121[2] | -0,319*[1] | -0,161[1] | -0,14[1] | -0,206[1] | 0,196*[3] |
| | p(2-seitig) | 0,043 | 0,745 | 0,513 | 0,032 | 0,011 | 0,096 | 0,341 | 0,009 | 0,201 | 0,266 | 0,099 | 0,027 |
| Streifen kumulativ | rho | -0,223*[3] | -0,187*[3] | -0,184[1] | 0,288*[3] | 0,292*[3] | 0,142[2] | 0,189[2] | **-0,378***[1] | **-0,260***[1] | -0,178[1] | **-0,369***[1] | **,370***[3] |
| | p(2-seitig) | 0,012 | 0,035 | 0,142 | 0,001 | 0,001 | 0,262 | 0,136 | **0,002** | **0,036** | 0,156 | **0,003** | **<0,001** |
| PROP | rho | -0,036[3] | -0,157[3] | -0,246*[1] | 0,197*[3] | 0,234*[3] | 0,195[2] | 0,066[2] | -0,077[1] | -0,197[1] | -0,121[1] | **-0,262***[1] | - |
| | p(2-seitig) | 0,68 | 0,079 | 0,048 | 0,027 | 0,008 | 0,122 | 0,606 | 0,542 | 0,116 | 0,339 | **0,035** | - |

Tab. 3.6. Korrelationen zwischen Ergebnissen der Schmecktests und einzelnen (asthmaspezifischen) Parametern der Asthmapatienten (N=65) oder aller Studienteilnehmer (N=127). Der FEV1-Wert bei 1 Patienten lag nicht vor.
* Signifikante Korrelation bei p< 0.05 (2-seitig); [1] – N=65; [2] – N=64; [3] – N=127

Die Asthma-Patientinnen und -Patienten, die PROP wahrgenommen hatten und als Tasters bezeichnet wurden, zeigten signifikant bessere Ergebnisse der Schmeckstreifen süß, salzig und bitter, sowie im kumulativen Schmeckstreifen-Test (s. Tab. 3.7 und Abb. 3.3.). Die Unterschiede in den Ergebnissen der Schmeckstreifen sauer und umami, sowie aller Tastesprays waren nicht statistisch signifikant.

| Schmeckstreifen | Mann-Whitney U | Z | *p* | r |
|---|---|---|---|---|
| Süß | 321,5 | -2,086 | 0,037 | -0,26 |
| Salzig | 214 | -3,334 | 0,001 | -0,41 |
| Bitter | 205,5 | -3,565 | <0,001 | -0,44 |
| kumulativ | 195,5 | -3,506 | <0,001 | -0,43 |

Tab. 3.7. Unterschiede zwischen Taster und Non-Taster in den Ergebnissen der süßen, salzigen, bitteren und kumulativen Schmeckstreifen-Tests. Der r-Wert zeigt eine mittlere (für den süßen Geschmack – kleinen) Effektgröße.

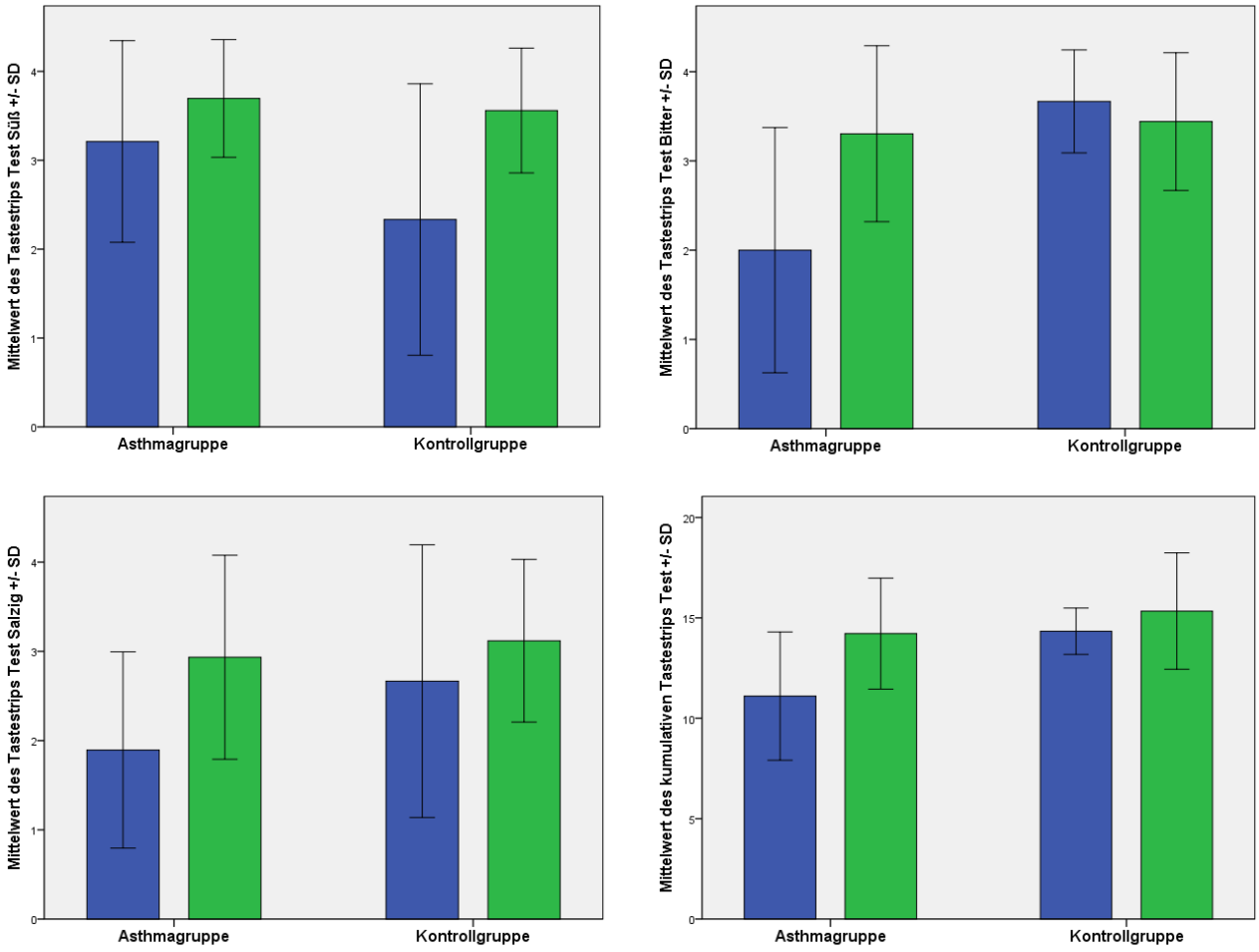



Abb. 3.3. Zusammenhang der Ergebnissen der Schmeckstreifentests mit dem „Taster“-Status. Die „Taster“ (grün) in der Asthma Gruppe demonstrierten signifikant ($p$<0,05) höhere Werte des Schmeckstreifen-Schmecktests für süß, bitter und salzig und im kumulativen Schmeckstreifen-Test als die „Non-Taster“ (blau). Die Unterschiede in der Kontrollgruppe waren nicht signifikant.

Außerdem zeigten die Asthma-Patientinnen und -Patienten, die das PROP nicht wahrgenommen hatten (N=19), einen signifikant höheren Asthmaschweregrad (Mann-Whitney U=302, Z=-2,097, *p*=0,036, r=-0,26, s. Abb. 3.4.).

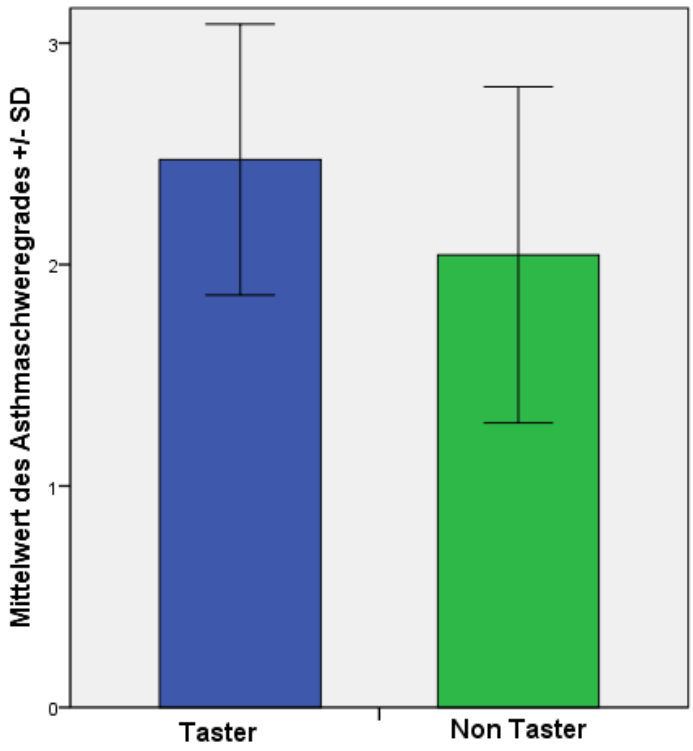



Abb. 3.4. Zusammenhang des Asthmaschweregrades mit dem „Taster"-Status. Die Taster (grün) in der Asthma Gruppe hatten einen signifikant (*p*<0,05) niedrigeren Asthmaschweregrad als die Non-Taster

# 4. DISKUSSION

Zu den hauptsächlichen Ergebnissen der Studie zählen folgende Punkte:

- Asthma-Patientinnen und -Patienten zeigten signifikant höhere Geschmacksschwellen für bitter, salzig und umami als Studienteilnehmer ohne Asthma
- Einfluss der gustatorischen Nebenwirkungen der Asthma-Medikamenten konnte ausgeschlossen werden
- der höhere Asthmaschweregrad und die entsprechend intensivere zum Erreichen der Asthma-Kontrolle erforderliche Therapie sind mit höheren Identifikationsschwellen für den bitteren Geschmack assoziiert
- Die Asthma-Patientinnen und -Patienten mit „Taster“ Phänotyp für n-Propylthiouracil hatten signifikant niedrigere Schwellen insbesondere für den bitteren und salzigen Geschmack. Die „Non-Taster“ hatten gleichzeitig einen signifikant höheren Asthmaschweregrad.

## 4.1. Gustatorische Sensitivität bei Asthma bronchiale

Die beiden in die Studie eingeschlossenen Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede im Alter, Geschlechtszusammensetzung und Gewicht auf und waren im Hinblick auf diese Parameter vergleichbar.

Zwar gab es keinen signifikanten Unterschied in der subjektiven Einschätzung des eigenen Riech- bzw. Schmeckvermögens mittels der VAS-Skala, allerdings bestand ein solcher Unterschied zwischen den Ergebnissen der Schmecktests. Dies deutet darauf hin, dass die vorhandenen Veränderungen der eigenen gustatorischen Sensibilität den Asthmatikern nicht bewusst sind.

Die Unterschiede in den Ergebnissen der einzelnen Spraytests erreichten bis auf den Umami-Spraytest keine statistische Signifikanz. Dies war jedoch für einen überschwelligen orientierenden Test zu erwarten. Im kumulativen Schmeckstreifentest (genauso wie im kumulativen Spraytest) schnitten die Teilnehmenden deutlich schechter ab. Dies war durch die signifikant höheren Werte der Tests mit bitteren, salzigen und umami Schmeckstreifen erreicht, wobei bei saurem und süßem Geschmack keine signifikante Differenz bestand. Dieses Ergebnis steht mit der Publikation von Mineev und Suparnovich (Mineev and Suparnovich, 2008) im Einklang, wo Asthma-Patienten

ebenfalls höhere Schwellen für bitteren und salzigen Geschmack aufwiesen (süß und sauer waren nicht getestet).

Offensichtlich hatten Asthma-Patientinnen und -Patienten zumindest in unserer Zufallsstichprobe höhere Identifizierungsschwellen für bittere, salzige und umami Geschacksmodalitäten. Zu den grundlegenden Unterschieden zwischen beiden Gruppen zählt neben dem Vorhandensein der Asthma-Erkrankung auch die Verwendung von Asthmamedikamenten, die selbst mit gustatorischen Nebenwirkungen assoziiert sind. Solche Nebenwirkungen, wie z.B. Reduktion der Geschmackssensibilität bei 20,8% der Asthmapatienten, die Kortikosteroidinhalationsgeräte nutzten (Hejazi et al., 2016), wurden bereits beschrieben. Diesen Einfluss konnten wir jedoch weitgehend relativieren, da in der Asthma-Gruppe die Einnahme der Medikamente mit bekannten gustatorischen Nebenwirkungen (auch einzeln für asthmaspezifische und andere Medikamente analysiert) keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der Schmeckstreifentests hatte. Interessanterweise, je mehr Asthmamedikamente die Patientinnen und Patienten insgesamt einnahmen, also je schwerer die Erkrankung zu kontrollieren war, desto schlechter schnitten sie im kumulativen Schmeckstreifentest ab. In der Kontroll-Gruppe war jedoch die Therapie mit den Medikamenten mit bekannten gustatorischen Nebenwirkungen wie Ramipril oder Setralin mit signifikant höheren Schwellen für den salzigen und Umami-Geschmack, sowie mit schlechterem allgemeinem Wert des Schmeckstreifentests assoziiert. Folglich, sollte es einen anderen, stärker gustatorisch wirksamen Faktor bei den Asthma-Patientinnen und -Patienten geben, welcher die Einflüsse der Medikamentennebenwirkungen nivelliert.

## 4.2. Zusammenhang Bittergeschmackempfindlichkeit und Asthmaschweregrad

Wir versuchten diesen Faktor mithilfe der Korrelationsanalyse innerhalb der Asthmagruppe zu identifizieren. Der FEV1-Wert zeigte dabei als ein klassischer respiratorischer Parameter keine Korrelation mit Ergebnissen der Schmeckstreifentests. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass FEV1 eine Charakteristik der Asthmaerkrankung im Sinne einer Momentaufnahme darstellt und stark durch Therapie und z.B. Infektionen der oberen Atemwege beeinflusst werden kann. Viel besser ist die Asthmaerkrankung durch die für die Therapie erforderliche Therapiestufe bzw. durch den Schweregrad (berücksichtigt wurde auch die Asthma-Kontrolle, die durch die jeweilige Therapiestufe erreicht wird) der Erkrankung charakterisiert.

Diese 2 Parameter zeigten eine negative Korrelation mit dem kumulativen und mit dem bitteren Schmeckstreifentest, andere Geschmacksmodalitäten waren nicht beeinflusst. Somit konnten wir zeigen, dass der höhere Asthmaschweregrad und die entsprechend intensivere zum Erreichen der Asthma-Kontrolle erforderliche Therapie mit höheren gustatorischen Schwellen für den bitteren Geschmack assoziiert sind. Folglich waren auch die Gesamtschwellen erhöht.

Das steht mit der Arbeit von Yoon (Yoon et al., 2016) im Einklang, die ergab, dass die genetischen Variationen in TAS2R wichtige Prädiktoren für das Ansprechen auf die Therapie und für den Behandlungserfolg bei Asthma Bronchiale sein können. Hier wurde gezeigt, dass bestimmte Polymorphismen einzelner Nucleotide (single nucleotide polymorphisms) und Haplotypen der TAS2R10 und -14 entweder mit erhöhter Antwort auf Bronchodilatatoren oder mit niedrigeren Werten des Asthma Control Tests signifikant assoziiert sind. Eine andere Arbeit von Robinett und Kollegen (Robinett et al., 2014) ergab keine Unterschiede in der Expression der TAS2R in den bronchialen Glattmuskelzellen und in der TAS2R-mediierten Relaxation dieser Zellen zwischen Präparaten von Asthma-Patienten und Teilnehmenden ohne Asthma. Durch die geringe Patientenzahl (N=6) kann jedoch mit den Ergebnissen dieser Studie keine Aussage zu Rezeptorfunktionalität bei genetischen Variationen getroffen werden.

Wir vermuten, dass solche Variationen der TAS2R und höhere Identifikationsschwellen für den bitteren Geschmack in unserer Arbeit zusammenhängend sind. Falls dies in weiteren Studien bestätigt werden kann, stünden die Schmeckstreifen mit Chinin als diagnostischer Test, um eine Neigung zum schweren Asthmaverlauf bzw. zum schlechten Therapieansprechen auf die konventionelle Asthma-Therapie vorherzusagen, zur Verfügung. So waren die Chancen der in unsere Studie eingeschlossenen Asthma-Patientinnen und -Patienten mit dem Wert des kumulativen Geschmackstests von $\leq$14 (N=36), ein schweres Asthma zu haben um mehr als 5 mal höher, als derjenigen, die mehr als 15 Punkte in diesem Test bekommen hatten.

### 4.3. Zusammenhang Sensitivität zum n-Propylthiouracil und Asthmaschweregrad

Die Asthma-Patientinnen und -Patienten, die PROP wahrnehmen konnten, hatten in unserer Studie signifikant niedrigere Schwellen insbesondere für den bitteren und

salzigen Geschmack. Die „Non-Taster“ hatten gleichzeitig einen signifikant höheren Asthmaschweregrad. Das lässt vermuten, dass der entsprechende Haplotyp möglicherweise mit den Einzelnukleotidpolymorphismen der bitteren (bzw. salzigen) Schmeckrezeptoren im Verbindungsungleichgewicht ist, die beim Asthmaverlauf eine Rolle spielen können. Dies stünde mit der erwähnten Hypothese für die Rolle der TAS2R in den oberen Atemwegen im Einklang (Deshpande et al., 2010). Danach wäre bei den „Non-Taster“ die Fähigkeit, die pathogenen bitteren Stoffe zu registrieren, und folglich die Bronchodilatation auszulösen, vermindert. Um dies zu prüfen, sind jedoch weitere Studien erforderlich. Sollte dies sich jedoch bestätigen, wäre ein PROP-Test möglicherweise ebenfalls für die Prognose des schweren Asthmaverlaufes geeignet. Ähnlich wurde es bereits in einer prospektiven Studie gezeigt, dass der „Non-Taster“ AVI / AVI-TAS2R38-Genotyp einen unabhängigen Risikofaktor für Notwendigkeit der Nasennebenhöhlenoperation bei chronischer Rhinosinusitis darstellt (Adappa et al., 2014). Im Rahmen dieser Studie wurden 70 Teilnehmende mit chronischer Rhinosinusitis genotypisiert, die auf eine konservative Therapie nicht ansprachen und bei denen ein chirurgischer Eingriff erforderlich war. Es zeigte sich, dass der „Non-Taster“ TAS2R38-Genotyp (AVI / AVI) bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender CRS häufiger war, während der „(Super)Taster“-Genotyp (PAV / PAV) - seltener als in der Allgemeinbevölkerung vorkommt ($p < 0{,}038$). Die Teilnehmenden mit PAV / PAV-Genotyp hatten außerdem eine tendenziell geringere Wahrscheinlichkeit, gleichzeitig Allergien, Asthma, Nasenpolypose, Aspirinsensitivität und Diabetes zu haben, allerdings erreichten diese Unterschiede kein statistisch signifikantes Niveau.

## 5. AUSBLICK

Das Ziel dieser Studie war die gustatorische Sensitivität im Allgemeinen und insbesondere für den bitteren Geschmack und n-Propylthiouracil bei Asthma-Patientinnen und -Patienten zu untersuchen und mögliche Zusammenhänge mit Erkrankungsmermalen zu entdecken.

Wir konnten nachweisen, dass die an Asthma bronchiale erkrankten Menschen insgesamt niedrigere gustatorische Sensitivität insb. für Geschmacksmodalitäten bitter, salzig und umami aufweisen, und dass eine höhere Therapiestufe und ein höherer Asthmaschweregrad mit den höheren Identifikationsschwellen für den bitteren Geschmack assoziiert sind. Darüber hinaus scheint die Sensitivität zum n-propylthyouracil, die bekannterweise auch die allgemeine gustatorische Sensitivität charakterisiert, ebenso mit dem Asthmaschweregrad verbunden zu sein.

In Zusammenschau mit den Erkenntnissen der letzten Jahre über die endobrochialen Bitterschmeckrezeptoren bestärken unsere Ergebnisse die Hypothese, dass die Besonderheiten der endobronchialen TAS2R eine Rolle in der Pathogenese des Asthma bronchiale spielen, und eine verminderte Funktion dieser Rezeptoren mit einem erschwerten Verlauf der Erkrankung assoziiert sein kann. Um diesen erschwerten Verlauf und schlechteres Therapieansprechen zu prognostizieren, könnte ein Schmecktest mit Chinin bzw. mit n-propylthyouracil von Nutzen sein. So waren die Chancen der in unsere Studie eingeschlossenen Asthma-Patientinnen und -Patienten mit niedrigeren Werten des kumulativen Geschmackstests ein schweres Asthma zu haben signifikant höher.

Eine relativ niedrige Anzahl der Teilnehmenden, Heterogenität der Gruppen, sowie ungenügende Differenzierung der Asthmatiker in die unterschiedlichen Phänotypen, als auch eingeschränkte Belastbarkeit und Reproduzierbarkeit der psychophysischen Messmetoden und eingeschränkte Möglichkeit die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation zu extrapolieren limitieren die Aussagekraft unserer Arbeit. Dennoch wurde mit dieser Studie zu unserem Wissen zum ersten Mal eine verminderte gustatorische Sensibilität insbesondere für den bitteren Geschmack bei Asthma-Patientinnen und -Patienten mit validierter Test-Batterie belegt und deren Zusammenhang mit dem Asthma-Schweregrad und mit der Sensibilität für n-Propylthiouracil gezeigt.

Die weiteren genomischen Untersuchungen werden erforderlich sein, um die für die veränderte Geschmackssensitivität zugrunde liegenden Haplotype bzw. SNP genau zu lokalisieren. Außerdem wären logitudinale Studien mit größeren Patientenzahlen nötig, um die Rolle der Schmecktests für Asthmaprognose bzw. –therapietaktik zu definieren.

## ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY

### Deutsch

**Hintergrund:** Die Studien haben gezeigt, dass die Stimulation der endobronchialen Bitterschmeckrezeptoren die Bronchdilatation hervorruft, sowie Prozesse der allergischen Entzündung und der Atemwegsremodellierung mildern bzw. blockieren kann. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen Polymorphismen der Bitterschmeckrezeptoren und Asthmaverlauf. Die Assoziation der Sensitivität zum n-Propylthiouracil mit unterschiedlichen Aspekten der Geschmackwahrnehmung, als auch mit unterschiedlichen (Atemwegs-) Erkrankungen wurde mehrfach beobachtet.

**Ziel, Material und Methoden:** Das Ziel dieser klinischen prospektiven Studie war zu evaluieren, ob die Geschmackwahrnehmung bei Asthma-Patientinnen und -Patienten im Vergleich mit Gesunden verändert ist, und ob die Besonderheiten der Bitterschmeckempfindlichkeit beziehungsweise der PROP-Sensitivität mit Erkrankungsmerkmalen korrelieren.
In die Studie wurden insgesamt 127 Teilnehmer eingeschlossen: 65 Teilnehmende mit Asthma Bronchiale (Alter = 44±11 Jahre; 47 Frauen (72,3%) und 18 Männer) (Asthma-Gruppe) und 62 Teilnehmende ohne Asthma (Alter (Mean±SD) = 42±11 Jahre; 43 Frauen (69,4%), 19 Männer) (Kontroll-Gruppe). Die Erfassung des Schmeckvermögens erfolgte mit Hilfe von Schmeckstreifen und Schmecksprays.

**Ergebnisse:** Zu den hauptsächlichen Ergebnissen der Studie zählen folgende Punkte:

- Asthma-Patientinnen und Patienten zeigten signifikant höhere Geschmacksschwellen für bitter, salzig und umami als bei Studienteilnehmer ohne Asthma
- der höhere Asthmaschweregrad und die intensivere zum Erreichen der Asthma-Kontrolle erforderliche Therapie sind mit höheren Identifikationsschwellen für den bitteren Geschmack assoziiert
- die Chancen der Asthma-Patientinnen und -Patienten mit dem Wert des kumulativen Schmeckstreifentests von $\leq$14 ein schweres Asthma zu haben waren um mehr als 5 mal höher, als derjenigen mit einem höheren Wert
- Die Asthma-Patientinnen und -Patienten mit „Taster“ Phänotyp für n-Propylthiouracil hatten signifikant niedrigere Schwellen insbesondere für den bitteren und salzigen Geschmack. Die „Non-Taster“ hatten gleichzeitig einen signifikant höheren Asthmaschweregrad.

**Schlussfolgerungen:** Unsere Ergebnisse verstärken die Hypothese, dass die Besonderheiten der endobronchialen Bitterschmeckrezeptoren eine Rolle in der Pathogenese des Asthma bronchiale spielen, und verminderte Funktion dieser Rezeptoren kann mit erschwertem Verlauf der Erkrankung assoziiert sein. Um diesen erschwerten Verlauf und schlechteres Therapieansprechen zu prognostizieren, könnte ein Schmecktest mit Chinin bzw. mit n-propylthyouracil von Nutzen sein.

**English**

**Background:** Previous studies have shown, that the stimulation of endobronchial bitter taste receptors causes bronchodilation, as well as mitigating or blocking processes of allergic inflammation and respiratory remodeling. In addition, there was an association between polymorphisms of bitter taste receptors and asthma course. The association of sensitivity to n-Propylthiouracil with different aspects of taste perception, as well as with different (respiratory) health parameters has been observed multiple times.

**Aim, Material and Methods:** The aim of this clinical prospective study was to evaluate whether taste perception in asthma patients is altered in comparison with healthy subjects, and whether bitter taste sensitivity or PROP sensitivity correlate with disease characteristics.
A total of 127 participants were included in the study: 65 patients with bronchial asthma (age = 44 ± 11 years, 47 women (72.3%) and 18 men) (asthma group) and 62 subjects without asthma (Age (mean ± SD) = 42 ± 11 years, 43 women (69.4%), 19 men) (control group). The tasting was measured with the help of taste strips and taste sprays.

**Results:** The main findings of the study include:

- Asthma patients had significantly higher taste thresholds for bitter, salty and umami than subjects without asthma
- The higher level of asthma severity and the more intensive therapy required to achieve asthma control were associated with higher levels of identification of the bitter taste
- The odds of asthmatic patients with the total value of the taste strips test of ≤14 to have severe asthma were more than 5 times higher than of those who scored higher in this test

- Asthma patients with “Taster” phenotype for n-propylthiouracil had significantly lower thresholds for the bitter and salty taste. At the same time, the "non-tasters" had a significantly higher severity of asthma.

**Conclusions:** Our results reinforce the hypothesis that the specificities of endobronchial bitter taste receptors play a role in the pathogenesis of bronchial asthma, and diminished function of these receptors may be associated with higher severity of disease. To predict the more severe disease and the poorer therapy response, a taste test with quinine or with n-propylthyouracil could be useful.

**Literaturverzeichnis**


Adappa ND, Farquhar D, Palmer JN, Kennedy DW, Doghramji L, Morris SA, Owens D, Mansfield C, Lysenko A, Lee RJ, Cowart BJ, Reed DR, et al. 2016. TAS2R38 genotype predicts surgical outcome in nonpolypoid chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 6:25–33.

Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN, Kennedy DW, Doghramji L, Lysenko A, Reed DR, Scott T, Zhao NW, Owens D, Lee RJ, Cohen NA. 2014. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. International Forum of Allergy & Rhinology 4:3–7.

An SS, Liggett SB. 2018. Taste and smell GPCRs in the lung: Evidence for a previously unrecognized widespread chemosensory system. Cell Signal 41:82–88.

An SS, Wang WCH, Koziol-White CJ, Ahn K, Lee DY, Kurten RC, Panettieri RA, Liggett SB. 2012. TAS2R activation promotes airway smooth muscle relaxation despite β2-adrenergic receptor tachyphylaxis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 303:L304–L311.

Bachmanov AA, Beauchamp GK. 2007. Taste Receptor Genes. Annu Rev Nutr 27:389–414.

Barbarossa IT, Melis M, Mattes MZ, Calò C, Muroni P, Crnjar R, Tepper BJ. 2015. The gustin (CA6) gene polymorphism, rs2274333 (A/G), is associated with fungiform papilla density, whereas PROP bitterness is mostly due to TAS2R38 in an ethnically-mixed population. Physiol Behav 138:6–12.

Barnes PJ. 2012. Severe asthma: advances in current management and future therapy. J Allergy Clin Immunol 129:48–59.

Bartoshuk LM. 1979. Bitter taste of saccharin related to the genetic ability to taste the bitter substance 6-n-propylthiouracil. Science 205:934–935.

Basson MD, Bartoshuk LM, DiChello SZ, Panzini L, Weiffenbach JM, Duffy VB. 2005. Association Between 6-n-Propylthiouracil (PROP) Bitterness and Colonic Neoplasms. Dig Dis Sci 50:483–489.

Beasley R, Pearce N, Crane J, Burgess C. 1999. β agonists: What is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? Journal of Allergy and Clinical Immunology 104:S18–S30.

Beuther DA. 2009. Obesity and asthma. Clin Chest Med 30:479–488, viii.

Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, Gillissen A, Greulich T, Haidl P, Hamelmann E, Kardos P, Kenn K, et al. 2017. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. Pneumologie 71:e3.

Cabras T, Melis M, Castagnola M, Padiglia A, Tepper BJ, Messana I, Tomassini

Barbarossa I. 2012. Responsiveness to 6-n-propylthiouracil (PROP) is associated with salivary levels of two specific basic proline-rich proteins in humans. PLoS ONE 7:e30962.

Camoretti-Mercado B, Pauer SH, Yong HM, Smith DC, Deshpande DA, An SS, Liggett SB. 2015. Pleiotropic Effects of Bitter Taste Receptors on [Ca2+]i Mobilization, Hyperpolarization, and Relaxation of Human Airway Smooth Muscle Cells. PLoS ONE 10:e0131582.

Carrai M, Steinke V, Vodicka P, Pardini B, Rahner N, Holinski-Feder E, Morak M, Schackert HK, Görgens H, Stemmler S, Betz B, Kloor M, et al. 2011. Association between TAS2R38 gene polymorphisms and colorectal cancer risk: a case-control study in two independent populations of Caucasian origin. PLoS ONE 6:e20464.

Charous BL, Halpern EF, Steven GC. 1998. Hydroxychloroquine improves airflow and lowers circulating IgE levels in subjects with moderate symptomatic asthma. J Allergy Clin Immunol 102:198–203.

Clark AA, Liggett SB, Munger SD. 2012. Extraoral bitter taste receptors as mediators of off-target drug effects. FASEB J 26:4827–4831.

Cohen NA, Maina I, Colquitt L, Lin C, Cowart B, Meier D. 2019. AChemS XLI. Bonita springs, Florida, USA, 14.-17.04.2019

Deshpande DA, Penn RB. 2006. Targeting G protein-coupled receptor signaling in asthma. Cell Signal 18:2105–2120.

Deshpande DA, Robinett KS, Wang WC, Sham JS, An SS, Liggett SB. 2011. Bronchodilator activity of bitter tastants in human tissue. Nat Med 17:776–778.

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

Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. 2000. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. Br Med Bull 56:1054–1070.

Ekoff M, Choi J-H, James A, Dahlén B, Nilsson G, Dahlén S-E. 2014. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. Journal of Allergy and Clinical Immunology 134:475–478.

Gerthoffer WT, Solway J, Camoretti-Mercado B. 2013. Emerging targets for novel therapy of asthma. Curr Opin Pharmacol 13:324–330.

Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. 2010. Asthma in older adults. Lancet 376:803–813.

Grassin-Delyle S, Abrial C, Fayad-Kobeissi S, Brollo M, Faisy C, Alvarez J-C, Naline E, Devillier P. 2013. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi. Respiratory Research 14:134.

Hall IP, Wheatley A, Wilding P, Liggett SB. 1995. Association of Glu 27 β2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. The Lancet 345:1213–1214.

Hansen JL, Reed DR, Wright MJ, Martin NG, Breslin PAS. 2006. Heritability and genetic covariation of sensitivity to PROP, SOA, quinine HCl, and caffeine. Chem Senses 31:403–413.

Hayes JE, Feeney EL, Nolden AA, McGeary JE. 2015. Quinine Bitterness and Grapefruit Liking Associate with Allelic Variants in TAS2R31. Chem Senses 40:437–443.

Hejazi ME, Shafiifar A, Mashayekhi S, Sattari M. 2016. Evaluation of Proper Usage of Glucocorticosteroid Inhalers and Their Adverse Effects in Asthmatic Patients. Tanaffos 15:9–16.

Höfer D, Püschel B, Drenckhahn D. 1996. Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alpha-gustducin. Proc Natl Acad Sci USA 93:6631–6634.

Hummel T, Welge-Lüssen A. 2009. Erfassung des Riech- und Schmeckvermögens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und Therapeutische Ansätze. Thieme, Stuttgart, S. 43-61.

Hwang L-D, Gharahkhani P, Breslin PAS, Gordon SD, Zhu G, Martin NG, Reed DR, Wright MJ. 2018. Bivariate genome-wide association analysis strengthens the role of bitter receptor clusters on chromosomes 7 and 12 in human bitter taste. BMC Genomics 19:678.

Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, Fagan JK, Fahy JV, Fish J, Kraft M, Kunselman SJ, et al. 2004. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. Lancet 364:1505–1512.

Kim D, Pauer SH, Yong HM, An SS, Liggett SB. 2016. β2-Adrenergic Receptors Chaperone Trapped Bitter Taste Receptor 14 to the Cell Surface as a Heterodimer and Exert Unidirectional Desensitization of Taste Receptor Function. J Biol Chem 291:17616–17628.

Kohanski MA, Workman AD, Patel NN, Hung L-Y, Shtraks JP, Chen B, Blasetti M, Doghramji L, Kennedy DW, Adappa ND, Palmer JN, Herbert DR, et al. 2018. Solitary chemosensory cells are a primary epithelial source of IL-25 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 142:460-469.e7.

Lau S, Illi S, Platts-Mills T a. E, Riposo D, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U, Multicentre Allergy Study Group. 2005. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood--report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). Allergy 60:766–773.

Lee RJ, Kofonow JM, Rosen PL, Siebert AP, Chen B, Doghramji L, Xiong G, Adappa ND, Palmer JN, Kennedy DW, Kreindler JL, Margolskee RF, et al.

2014. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity. J Clin Invest 124:1393–1405.

Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, Chen B, Lysenko A, Jiang P, Abraham V, Doghramji L, Adappa ND, Palmer JN, Kennedy DW, Beauchamp GK, Doulias PT, Ischiropoulos H, Kreindler JL, Reed DR, Cohen NA. 2012. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. J Clin Invest 122:4145–4159.

Lipchock SV, Mennella JA, Spielman AI, Reed DR. 2013. Human bitter perception correlates with bitter receptor messenger RNA expression in taste cells123. Am J Clin Nutr 98:1136–1143.

Lu P, Zhang C-H, Lifshitz LM, ZhuGe R. 2017. Extraoral bitter taste receptors in health and disease. J Gen Physiol 149:181–197.

Manzini I, Czesnik D. 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Schmeckens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie Und Therapeutische Ansätze. Thieme, Stuttgart, S. 27-43.

Melis M, Aragoni MC, Arca M, Cabras T, Caltagirone C, Castagnola M, Crnjar R, Messana I, Tepper BJ, Barbarossa IT. 2013a. Marked increase in PROP taste responsiveness following oral supplementation with selected salivary proteins or their related free amino acids. PLoS ONE 8:e59810.

Melis M, Atzori E, Cabras S, Zonza A, Calò C, Muroni P, Nieddu M, Padiglia A, Sogos V, Tepper BJ, Tomassini Barbarossa I. 2013b. The gustin (CA6) gene polymorphism, rs2274333 (A/G), as a mechanistic link between PROP tasting and fungiform taste papilla density and maintenance. PLoS ONE 8:e74151.

Meyers DA. 2010. Genetics of Asthma and Allergy: What have we learned? J Allergy Clin Immunol 126:439–446.

Mineev VN, Suparnovich II. 2008. [Gustatory sensitivity to sodium chloride and potassium chloride and certain parameters of sodium metabolism in patients with bronchial asthma]. Klin Med (Mosk) 86:32–36.

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

Murray RG, Murray A. 1967. Fine structure of taste buds of rabbit foliate papillae. Journal of Ultrastructure Research 19:327–353.

Mutius E von, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. 1994. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am J Respir Crit Care Med 149:358–364.

Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, Boczor S, Claussen M, Wichmann HE, Magnussen H. 1996a. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. Eur Respir J 9:2541–2552.

Nowak D, Volmer T, Wettengel R. 1996b. [Bronchial asthma--a cost of illness analysis]. Pneumologie 50:364–371.

Orsmark-Pietras C, James A, Konradsen JR, Nordlund B, Söderhäll C, Pulkkinen V, Pedroletti C, Daham K, Kupczyk M, Dahlén B, Kere J, Dahlén S-E, et al. 2013. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. Eur Respir J 42:65–78.

Pan S, Sharma P, Shah SD, Deshpande DA. 2017. Bitter taste receptor agonists alter mitochondrial function and induce autophagy in airway smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 313:L154–L165.

Platts-Mills TAE, Vaughan JW, Squillace S, Woodfolk JA, Sporik RB. 2001. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. The Lancet 357:752–756.

Purnell PR, Addicks BL, Zalzal HG, Shapiro S, Wen S, Ramadan HH, Setola V, Siderovski DP. 2019. Single Nucleotide Polymorphisms in Chemosensory Pathway Genes GNB3, TAS2R19, and TAS2R38 Are Associated with Chronic Rhinosinusitis. Int Arch Allergy Immunol 1–6.

Rane CK, Jackson SR, Pastore CF, Zhao G, Weiner AI, Patel NN, Herbert DR, Cohen NA, Vaughan AE. 2019. Development of solitary chemosensory cells in the distal lung after severe influenza injury. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology 316:L1141–L1149.

Reed DR, Knaapila A. 2010. Genetics of taste and smell: poisons and pleasures. Prog Mol Biol Transl Sci 94:213–240.

Reed DR, Zhu G, Breslin PAS, Duke FF, Henders AK, Campbell MJ, Montgomery GW, Medland SE, Martin NG, Wright MJ. 2010. The perception of quinine taste intensity is associated with common genetic variants in a bitter receptor cluster on chromosome 12. Hum Mol Genet 19:4278–4285.

Robinett KS, Koziol-White CJ, Akoluk A, An SS, Panettieri RA, Liggett SB. 2014. Bitter Taste Receptor Function in Asthmatic and Nonasthmatic Human Airway Smooth Muscle Cells. Am J Respir Cell Mol Biol 50:678–683.

Roudnitzky N, Behrens M, Engel A, Kohl S, Thalmann S, Hübner S, Lossow K, Wooding SP, Meyerhof W. 2015. Receptor Polymorphism and Genomic Structure Interact to Shape Bitter Taste Perception. PLoS Genet 11:e1005530.

Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. 2010. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. Am J Med 123:322-328.e2.

Sandell MA, Breslin PAS. 2006. Variability in a taste-receptor gene determines whether we taste toxins in food. Curr Biol 16:R792-794.

Schöps F. 2016. Veränderungen der fungiformen Papillendichte und der Speichelzusammensetzung bei idiopathischen Schmeckstörungen. Technische Universität, Medizinische Fakultät Dresden, Dissertation.

Sears MR, Taylor DR. 1994. The beta 2-agonist controversy. Observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. Drug Saf 11:259–283.

Shah AS, Ben-Shahar Y, Moninger TO, Kline JN, Welsh MJ. 2009. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. Science 325:1131–1134.

Sharma P, Yi R, Nayak AP, Wang N, Tang F, Knight MJ, Pan S, Oliver B, Deshpande DA. 2017. Bitter Taste Receptor Agonists Mitigate Features of Allergic Asthma in Mice. Sci Rep 7:46166.

Tan S, Hall IP, Dewar J, Dow E, Lipworth B. 1997. Association between beta 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. Lancet 350:995–999.

Tepper BJ, Koelliker Y, Zhao L, Ullrich NV, Lanzara C, Adamo P d', Ferrara A, Ulivi S, Esposito L, Gasparini P. 2008. Variation in the bitter-taste receptor gene TAS2R38, and adiposity in a genetically isolated population in Southern Italy. Obesity (Silver Spring) 16:2289–2295.

Tepper BJ, Williams TZA, Burgess JR, Antalis CJ, Mattes RD. 2009. Genetic variation in bitter taste and plasma markers of anti-oxidant status in college women. Int J Food Sci Nutr 60 Suppl 2:35–45.

Turner A, Veysey M, Keely S, Scarlett C, Lucock M, Beckett EL. 2018. Interactions between Bitter Taste, Diet and Dysbiosis: Consequences for Appetite and Obesity. Nutrients 10:.

Wang Y, Lu Y, Luo M, Shi X, Pan Y, Zeng H, Deng L. 2016. Evaluation of pharmacological relaxation effect of the natural product naringin on in vitro cultured airway smooth muscle cells and in vivo ovalbumin-induced asthma Balb/c mice. Biomed Rep 5:715–722.

Wang Y, Wang A, Zhang M, Zeng H, Lu Y, Liu L, Li J, Deng L. 2019. Artesunate attenuates airway resistance in vivo and relaxes airway smooth muscle cells in vitro via bitter taste receptor-dependent calcium signalling. Exp Physiol 104:231–243.

Weiss KB, Sullivan SD. 2001. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. J Allergy Clin Immunol 107:3–8.

Workman AD, Palmer JN, Adappa ND, Cohen NA. 2015. The Role of Bitter and Sweet Taste Receptors in Upper Airway Immunity. Curr Allergy Asthma Rep 15:72.

Wu SV, Rozengurt N, Yang M, Young SH, Sinnett-Smith J, Rozengurt E. 2002. Expression of bitter taste receptors of the T2R family in the gastrointestinal tract and enteroendocrine STC-1 cells. Proc Natl Acad Sci USA 99:2392–2397.

Yoon S-Y, Shin E-S, Park SY, Kim S, Kwon H-S, Cho YS, Moon H-B, Kim T-B. 2016. Association between Polymorphisms in Bitter Taste Receptor Genes and Clinical Features in Korean Asthmatics. RES 91:141–150.

Zhang C-H, Lifshitz LM, Uy KF, Ikebe M, Fogarty KE, ZhuGe R. 2013. The Cellular and Molecular Basis of Bitter Tastant-Induced Bronchodilation. PLoS Biol 11 (3):e1001501.

**Abbildunsverzeichnis**


| | | |
|---|---|---|
| Abbildung 1.1 | Asthma-Stufentherapie für Erwachsene | S. 12 |
| Abbildung 1.2 | Signaltransduktion in Schmecksinneszellen und interzelluläre Kommunikation zwischen Geschmacksknospenzellen | S. 16 |
| Abbildung 2.1 | Herstellung, Lagerung und Umgang mit den "Schmeckstreifen" | S. 29 |
| Abbildung 3.1 | Scatter plots zu den signifikanten Korrelationen zwischen den Schmecktests und Asthmaparameter | S. 36 |
| Abbildung 3.2 | Zusammenhang der Werten des bitteren und des kumulativen Schmeckstreifentests mit dem Asthmaschweregrad | S. 38 |
| Abbildung 3.3 | Zusammenhang der Ergebnissen der Schmeckstreifentests mit dem „Taster“-Status. | S. 42 |
| Abbildung 3.4 | Zusammenhang des Asthmaschweregrades mit dem „Taster“-Status. | S. 43 |

**Tabellenverzeichnis**


| | | |
|---|---|---|
| Tabelle 1.1 | Zelluläre und funktionelle Veränderungen bei Asthma | S. 8-9 |
| Tabelle 1.2 | Tagesdosen inhalativer Glucocorticosteroide für Asthma-Therapie gemäß der Einteilung der GINA | S. 12 |
| Tabelle 1.3 | Grade der Asthma-Kontrolle | S. 13 |
| Tabelle 1.4 | Asthma-Schweregrad-Einteilung bei Erwachsenen | S. 13 |
| Tabelle 1.5 | Die T2Rs-exprimierende Zelltypen | S. 18 |
| Tabelle 2.1 | Konzentrationen der Lösungen zur Herstellung der Schmeckstreifen | S. 28 |
| Tabelle 3.1 | Ergebnisse der erhobenen Parameter für beide Gruppen | S. 31-32 |
| Tabelle 3.2 | Ergebnisse der einzelnen Parameter für die Asthma-Gruppe | S. 32 |
| Tabelle 3.3 | Zusammenhang des subjektiven und getesteten Schmeckvermögens mit Einnahme der Medikamenten | S. 34 |
| Tabelle 3.4 | Unterschiede im kumulativen und bitteren Schmecktest in Abhängigkeit vom Asthmaschweregrad | S. 37 |
| Tabelle 3.5 | Zusammenhang des subjektiven und getesteten Schmeckvermögens mit unterschiedlichen Asthmaphänotypen | S. 39 |
| Tabelle 3.6 | Korrelationen zwischen Ergebnissen der Schmecktests und einzelnen (asthmaspezifischen) Parametern der Teilnehmenden mit Asthma oder aller Studienteilnehmer | S. 40 |
| Tabelle 3.7 | Unterschiede zwischen Taster und Non-Taster in den Ergebnissen der süßen, salzigen, bitteren und kumulativen Schmeckstreifen-Tests | S. 41 |