

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Kopf- und Halschirurgie "Otto Körner"
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Wilhelm Pau

CEPHALIC PHASE INSULIN RELEASE
- beim Menschen nach Schmeckstimulation?

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Ulrike Schürmann, geb. Engel
geb. am 23.03.1985 in Frankfurt (Oder)
aus Rostock

Rostock, 2013

Gutachter:

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. Th. Hummel
Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. T. Just
Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“
Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. habil. H.-C. Schober
Klinikum Südstadt Rostock

Datum der Einreichung: 05.12.2013

Datum der Verteidigung: 29.04.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Der Schmecksinn	8
1.1.1 Die Geschmackspapillen	8
1.1.2 Die Geschmacksknospe	9
1.1.3 Chemoelektrische Transduktion	11
1.1.4 Schmeckbahnen	12
1.1.5 Geschmacksverarbeitung	13
1.1.6 Physiologische Einflüsse auf das Schmeckvermögen	14
1.1.7 Störungen des Schmeckvermögens	15
1.2 Schmecktestungen.....	17
1.2.1 Ganzmundtestung	17
1.2.2 Regionale Schmecktestung	18
1.2.3 Objektive Schmecktestung	20
1.3 Insulin	21
1.3.1 Endokrinologische Grundlagen	21
1.3.2 Der Basisinsulinspiegel	22
1.4 Cephalic Phase Insulin Release (CPIR).....	23
1.4.1 Cephale Schmeckbahn.....	23
1.4.2 Studienlage bei Mensch und Tier	24
1.5 Zielsetzung und Fragestellung	26
2 Material und Methoden	27
2.1 Probanden	27
2.2 Prüfung des Schmeckvermögens	28
2.2.1 Schmeckstreifentest	28
2.2.2 Elektrogustometrie.....	29
2.3 Schmecklösungen	30
2.4 Durchführung.....	31
2.4.1 Blutentnahmen	31
2.4.2 Auswertung im Labor	32
2.4.3 Charakterisierung der Empfindung.....	32
2.5 Statistische Analyse	33

3	Ergebnisse	34
3.1	Basisinsulinspiegel.....	34
3.2	Pilotuntersuchung mit acht Testsubstanzen.....	35
3.3	Folgestudie mit Rohrzucker und Saccharin	38
3.3.1	Blutzucker- und Plasmainsulinspiegel.....	38
3.3.2	Geschlecht.....	41
3.3.3	Alter	41
3.3.4	Body-Mass-Index	43
3.3.5	Hedonik.....	45
3.3.6	Intensität	47
3.3.7	Elektrogustometrie (EGM)	49
4	Diskussion	50
4.1	Einflussfaktoren auf die CPIR	55
4.1.1	Physiologische Einflussfaktoren.....	55
4.1.2	Subjektiver Schmeckeindruck (Hedonik und Intensität).....	57
4.2	Eignung der CPIR zur Überprüfung der Schmeckfunktion.....	58
4.3	Methodenkritik.....	60
5	Zusammenfassung.....	62
6	Thesen	64
7	Literaturverzeichnis.....	66
8	Anhang	75

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
Chinin-HCl	Chinin-Hydrochlorid
CPIR	Cephalic phase insulin release
CPPP	Cephalic phase pancreatic polypeptide response
dBg	Gustatorische Dezibel
EGM	Elektrogustometrie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GEP	Gustatorisch evozierte Potentiale
GK	Geschmacksknospe
MSG	Natriumglutamat (monosodium glutamate)
MW	Mittelwert
N.	Nervus
s	Standardabweichung
S.E.M.	Standardfehler (Standard error of mean)
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
V.	Vena

Nicht aufgeführte Abkürzungen physikalischer Größen und deren Einheiten entsprechen dem SI-System (Système International d'Unité).

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Darstellung der zwei Theorien über die Kodierung der Schmeckqualitäten in der Peripherie nach <i>Chandrashekar et al.</i> (vgl. <i>Nature</i> , 2006) a) Labelled-line Modell; b und c) Across-fibre Modelle.....	13
Abb. 2	Basisinsulinspiegel von gesunden Probanden (n = 5). Oszillationen ohne signifikante Änderung des Insulinspiegels.....	34
Abb. 3	Verlauf des Plasmainsulinspiegels bei Testung von acht verschiedenen Schmecklösungen im Rahmen der Pilotuntersuchung (n = 5).....	37
Abb. 4	Änderungen von Blutzucker (oben) und Insulinspiegel (unten) nach Applikation von Rohrzucker. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Stimulation. Eine signifikante Erhöhung des Plasmainsulinspiegels (*) im Vergleich zum Ausgangswert war jeweils nach fünf Minuten erreicht.....	39
Abb. 5	Änderungen von Blutzucker (oben) und Insulinspiegel (unten) nach Applikation von Saccharin. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Stimulation. Eine signifikante Erhöhung des Plasmainsulinspiegels (*) im Vergleich zum Ausgangswert war jeweils nach fünf Minuten erreicht.....	40
Abb. 6	Streudiagramm: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Änderung des Insulinspiegels nach Stimulation mit Rohrzucker (a) und Saccharin (b).....	42
Abb. 7	Streudiagramm: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Änderung des Insulinspiegels nach Stimulation mit Rohrzucker (a) und Saccharin (b).....	44
Abb. 8	Streudiagramm: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Hedonik-einschätzung der Substanzen Rohrzucker (a) und Saccharin (b) und der Änderung des Plasmainsulinspiegels.....	46
Abb. 9	Streudiagramm: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Intensitätseinschätzung der Substanzen Rohrzucker (a) und Saccharin (b) und der Änderung des Plasmainsulinspiegels.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Wirkungen von Insulin	22
Tabelle 2	Herstellung der Schmeckstreifen.....	29
Tabelle 3	Herstellung der Schmecklösungen.....	30
Tabelle 4	Von den Probanden angegebene Schmeckqualitäten der Testsubstanzen.....	35
Tabelle 5	Blutzucker- und Plasmainsulinspiegel bei der Pilotuntersuchung.....	36
Tabelle 6	Änderung des Blutzucker- und Insulinspiegels nach Schmeckstimulation.....	38
Tabelle 7	Korrelationsanalyse von Geschlecht der Probanden und der maximalen Änderung der Plasmainsulinkonzentration nach Testung von Rohrzucker und Saccharin.....	41
Tabelle 8	Korrelationsanalyse von Alter der Probanden und der maximalen Änderung der Plasmainsulinkonzentration nach Testung von Rohrzucker und Saccharin.....	41
Tabelle 9	Korrelationsanalyse von BMI und der maximalen Änderung der Plasmainsulinkonzentration nach Testung von Rohrzucker und Saccharin.....	43
Tabelle 10	Korrelationsanalyse der Hedonikeinschätzung für Rohrzucker und Saccharin und der maximalen Änderung der Plasmainsulinkonzentration.....	45
Tabelle 11	Korrelationsanalyse der Intensitätseinschätzung für Rohrzucker und Saccharin und der maximalen Änderung der Plasmainsulinkonzentration.....	47
Tabelle 12	Korrelationsanalyse der EGM-Schwellen und des Insulinspiegelanstieges nach Stimulation mit Rohrzucker und Saccharin	49

1 Einleitung

Iwan Petrowitsch Pawlow erhielt 1904 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. In seinen Studien stellte er unter anderem fest, dass der Speichelfluss beim Hund bereits beim Anblick von Nahrung oder durch ein erlerntes akustisches Signal ausgelöst werden kann.^{1,2}

Nicht nur die Sekretion von Speichel, sondern auch von Magensäure und Pankreasenzymen wird durch Reize stimuliert, die eine Nahrungszufuhr ankündigen. Heute ist bekannt, dass sogenannte cephal Reflexe den Körper auf die Verdauung und postprandiale Stoffwechselregulation vorbereiten.³ Der Begriff „cephal“ ist auf die Beteiligung des Gehirns an der Steuerung der Reflexantwort zurückzuführen.²

Für die reflexartige, frühe Phase der Insulinausschüttung, die Cephalic Phase Insulin Release (CPIR), wurden verschiedene Auslöser beschrieben. Unklar ist bisher, ob die CPIR beim Menschen durch gustatorische Stimulation hervorgerufen werden kann.

1.1 Der Schmecksinn

Das periphere Geschmacksorgan umfasst alle Geschmacksknospen (GK) mit den Geschmackssinneszellen. GK sind beim Erwachsenen überwiegend in den Geschmackspapillen lokalisiert.⁴

1.1.1 Die Geschmackspapillen

Eine Unterteilung der Papillae gustatoriae ist in drei Typen möglich: Papillae vallatae, foliatae und fungiformes.⁵

Papillae filiformes dienen der taktilen Wahrnehmung und weisen keine GK auf.⁶

Papillae vallatae

Papillae vallatae sind mit einem Durchmesser von einem bis acht Millimetern die größten Geschmackspapillen. Beim Menschen sind sieben bis zwölf Wallpapillen mit je etwa 100 GK v-förmig am Zungengrund angeordnet.^{7,8} Damit befinden sich dort 40 % aller GK.⁴ Wallpapillen vergrößern die Schleimhautoberfläche und damit die Fläche der gustatorischen Wahrnehmung.⁵ Sie sind von einem Graben („Wall“) umgeben, in den die Ausführungsgänge der serösen Von-Ebner-Speicheldrüsen münden.⁷ Die Innervation der Wallpapillen erfolgt durch den IX. Hirnnerv.⁹

Papillae foliatae

Der Mensch besitzt fünfzehn bis zwanzig Blätterpapillen. In jeder davon befinden sich etwa 50 GK, sodass 30 % aller GK in den Papillae foliatae lokalisiert sind.^{4,8,10,11} Sie sind in den Schleimhautfalten gelegen und dienen, ebenso wie die Wallpapillen, der Oberflächenvergrößerung. Die sensorische Innervation erfolgt über den IX. Hirnnerv und die Chorda tympani.⁵

Papillae fungiformes

Mit einer Anzahl von 200 bis 400 Stück sind die Pilzpapillen die häufigsten Geschmackspapillen beim Menschen. Jede trägt drei bis vier GK, sodass sich 30 % der GK in den Papillae fungiformes befinden.^{4,8} Sie befinden sich insbesondere an Zungenrand, Zungenspitze und an den vorderen $\frac{2}{3}$ des Zungenrückens. Die Pilzpapillen werden durch die Chorda tympani innerviert.⁵

1.1.2 Die Geschmacksknospe

Die Anzahl der GK beim Menschen weist interindividuelle Unterschiede von 36 bis 582 GK/cm² auf.¹⁰ Mit zunehmendem Lebensalter wird eine Reduktion der GK beschrieben.¹²

GK befinden sich hauptsächlich in den Zungenpapillen. Einzelne Geschmacksrezeptoren konnten vornehmlich bei Neugeborenen auch im Epithel von Gaumen, Meso- und Hypopharynx, Ösophaguseingang, Epiglottis und arytenoidem Bereich nachgewiesen werden.¹² Jüngeren Untersuchungen nach sind Chemosensoren auch in der Schleimhaut des Magens¹³ sowie im Respirationstrakt (Bronchien,¹⁴ Vomeronasalorgan¹⁵) lokalisiert.

GK sind 70 μm große, tönchenartige Strukturen mit einem Durchmesser von 40 μm . Apikal befindet sich der Porus gustatorius. In diese Öffnung ragen Mikrovilli, die der Oberflächenvergrößerung von Typ-I- bis Typ-III-Zellen (s.u.) dienen. Die Mikrovilli von Geschmackssinneszellen werden auch Sinnesstiftchen genannt und haben in ihrer Membran Rezeptormoleküle für die gustatorische Signaltransduktion.⁷

GK bestehen aus Stützzellen, 20 bis 30 Sinneszellen und teilungsfähigen Vorläuferzellen.¹⁶ Aufgrund ihrer exponierten Lage auf der Zungenoberfläche werden die Sinneszellen schnell geschädigt und haben eine mittlere Lebensdauer von nur 250 ± 50 Stunden.^{17,18}

Jede Sinneszelle reagiert spezifisch auf Substanzen nur einer gustatorischen Qualität. Da jedoch in einer GK verschiedene Sinneszellen zu finden sind, ist durch eine GK die Wahrnehmung unterschiedlicher Qualitäten möglich.^{9,18}

Anhand morphologischer Kriterien ist eine Einteilung der Zellen der GK in vier Typen möglich:

- *Typ-I-Zellen* besitzen gliaähnliche Eigenschaften. Sie sezernieren Substanzen in den Porus gustatorius und wirken als Stützzellen. Des Weiteren sind sie an der Aufrechterhaltung der extrazellulären Ionenkonzentration beteiligt.⁴
- *Typ-II-Zellen* sind Sinneszellen mit G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die der Erkennung der Qualitäten süß, bitter und umami dienen. Die sensorischen Informationen werden über gap-junctions auf Typ-III-Zellen übertragen.^{4,19}
- *Typ-III-Zellen* vermitteln die Wahrnehmung der Qualitäten sauer und salzig. Diese Sinneszellen sind präsynaptische Zellen, die die Schmeckinformation, auch von Typ-II-Zellen, an Afferenzen der Hirnnerven weitergeben.^{4,19}
- *Typ-IV-Zellen (Merkel-like-Basalzellen)* sind am basalen Pol der GK lokalisiert und wahrscheinlich Vorläuferzellen der Sinneszellen. Diese Zellen weisen ebenso wie *Typ-I-Zellen* Merkmale von Gliazellen auf.^{4,5}

1.1.3 Chemoelektrische Transduktion

Beim Menschen werden fünf gustatorische Modalitäten unterschieden: süß, sauer, bitter, salzig und umami.⁵ Während die vier zuerst genannten Qualitäten schon lange bekannt sind, wurde „umami“ erst seit 1907 durch den japanischen Professor Kikunae Ikeda als weitere Geschmackskomponente des Seetangs erforscht. Ein Jahr später wurde mit L-Glutaminsäure der Auslöser dieser Modalität identifiziert.²⁰ Als mögliche sechste Qualität wird „fettig“ diskutiert.^{5,21,22}

Für die Differenzierung zwischen bitteren, oft toxischen Substanzen und genießbarer Nahrung war das gustatorische System entwicklungsgeschichtlich von großer Bedeutung.⁷ Süß und fettig weisen auf nährstoffreiche Speisen hin, während bitter die Aufnahme giftiger Substanzen verhindert. Salziges bewirkt die Aufrechterhaltung des Elektrolythaushaltes. Sauer signalisiert Unreife, Umami proteinreiche Nahrung.^{5,23}

Die Wahrnehmungsschwellen für die Qualitäten unterscheiden sich stark voneinander: Für bittere Substanzen ist sie deutlich niedriger als für Süßes und Salziges.⁵

Es bestehen spezifische Mechanismen für die chemoelektrische Transduktion der verschiedenen gustatorischen Qualitäten. Die jeweiligen Schmeckstoffe aus der Nahrung werden im Speichel gelöst und diffundieren in den Porus gustatorius. Hier bewirken saure und salzige Substanzen die direkte Aktivierung von Ionenkanälen.¹⁸ Die Perzeption von süß, umami und bitter erfolgt über die Bindung von Rezeptorproteinen.^{24,25}

Mechanismen der Signaltransduktion

- *Sauer:* Die Empfindung „sauer“ wird durch Protonen (H^+) ausgelöst. Organische Säuren strömen in die Zelle ein und dissoziieren dort in ein H^+ und den Säurerest. Das H^+ bewirkt das Absinken des intrazellulären pH-Wertes.^{18,24} Als möglicher Kanal wurde im Tierversuch PKD2L1 identifiziert.²⁶
- *Salzig:* Wasserlösliche Salze lösen die Empfindung „salzig“ aus. Kationen (Na^+ , K^+) strömen über den Amilorid-sensitiven, unspezifischen Kationenkanal in die Zelle ein und depolarisieren sie. Der molekulare Mechanismus beim Menschen ist noch nicht abschließend geklärt.^{9,18}
- *Süß, umami, bitter:* Süße Substanzen sind meist organisch. Dazu zählen Zucker, einige Aminosäuren, Alkohole sowie synthetische Süßstoffe. L-Aminosäuren wie Natriumglutamat (MSG) und Asparaginsäure binden an den Rezeptor für den Umamigeschmack. Toxische Substanzen wie Alkaloide, vertreten durch

Chinin, Koffein, Morphin, Nikotin und Strychnin, binden an den Bitter-Rezeptor.²⁴ Die Signalübertragung erfolgt metabotropt, d.h. die Liganden binden an die Rezeptoren. Die Rezeptormoleküle sind G-Protein-gekoppelt. Infolge einer Signalkaskade kommt es durch den Einstrom von Kalzium zur Depolarisation der Zelle und weiter zur Transmitterfreisetzung. Die Rezeptoren bestehen aus den Untergruppen T1R2 und T1R3 (*süß*), T1R1 und T1R3 (*umami*) oder gehören zur T2R-Rezeptorfamilie (*bitter*). Es existieren rund 30 verschiedene T2R-Rezeptoren.²⁷

1.1.4 Schmeckbahnen

Hirnnerven

Die sensorische Innervation von Mundhöhle und Rachen erfolgt durch den VII., IX. und X. Hirnnerv. Durch die Übermittlung von Informationen zu Temperatur, Textur und Schärfe der Nahrung ist auch der N. trigeminus am Schmeckeindruck beteiligt.⁵

Die Chorda tympani des N. facialis innerviert den vorderen Zungenbereich mit den Papillae fungiformes und Anteilen der Papillae foliatae. Rami linguales des N. glossopharyngeus versorgen den seitlichen und hinteren Zungenbereich mit den Papillae foliatae und vallatae sowie Pharynx und Larynx sensorisch. Einzelknospen in Rachen und Kehlkopf werden außerdem vom N. laryngeus superficialis nervi vagi innerviert.⁷

Bereits in den GK erfolgt die Signalübertragung von den Chemosensoren auf die sensorischen Afferenzen der Hirnnerven.⁴ Mit zahlreichen Dendriten innerviert jedes Neuron Schmecksinneszellen aus einer oder mehreren GK. Dabei wird die Mittellinie der Zunge nicht überschritten.⁵

Zentralnervöse Verschaltung

Die Geschmacksfasern der sensorischen Hirnnerven ziehen gemeinsam im Tractus solitarius zur Pars gustatoria des Nucleus tractus solitarii in die Medulla oblongata. Hier werden gustatorische, viszerale und trigeminale Signale gemeinsam verarbeitet. Die reflektorische Verschaltung auf efferente Neuronen erfolgt in den Vaguskernen. Zahlreiche cephalere Reflexe zur Steuerung der Nahrungsaufnahme verlaufen über diese Nervenbahn.

Außerdem erfolgt im Nucleus tractus solitarii die Umschaltung auf das zweite Neuron der Schmeckbahn. Die Nervenfasern ziehen ipsilateral zum Nucleus ventralis postero-medialis des Thalamus. Hier findet die Umschaltung auf das dritte Neuron statt.

Die Fasern aus dem Thalamus projizieren zum Gyrus postcentralis, zum gustatorischen Kortex der Insula, zum Operculum und zum orbitofrontalen Kortex. Ein anderer Teil zieht zur Amygdala, wo die hedonische Bewertung vermittelt wird, sowie zur Commissura rostralis, wo sich gemeinsame Projektionsgebiete mit olfaktorischen Fasern befinden.²⁴

1.1.5 Geschmacksverarbeitung

Für die Kodierung der Geschmacksqualitäten existieren derzeit zwei Theorien:

Das Labelled-line Modell besagt, dass jede Qualität einen spezifischen neuronalen Weg besitzt. Jede Sinneszelle ist für nur eine Geschmacksqualität empfänglich und überträgt diese Informationen auf genau eine afferente Nervenfasern. Diese Topologie wird von der Peripherie bis zum ZNS beibehalten.²⁸

Das Across-fibre Modell beinhaltet, dass ein afferentes Neuron Informationen zu mehr als einer Qualität weiterleitet. Für verschiedene Qualitäten existieren spezifische Erregungsmuster von zahlreichen afferenten Neuronen, die erst im ZNS dekodiert werden.^{28,29}

a) Labelled-line Modell b, c) Across-fibre Modelle

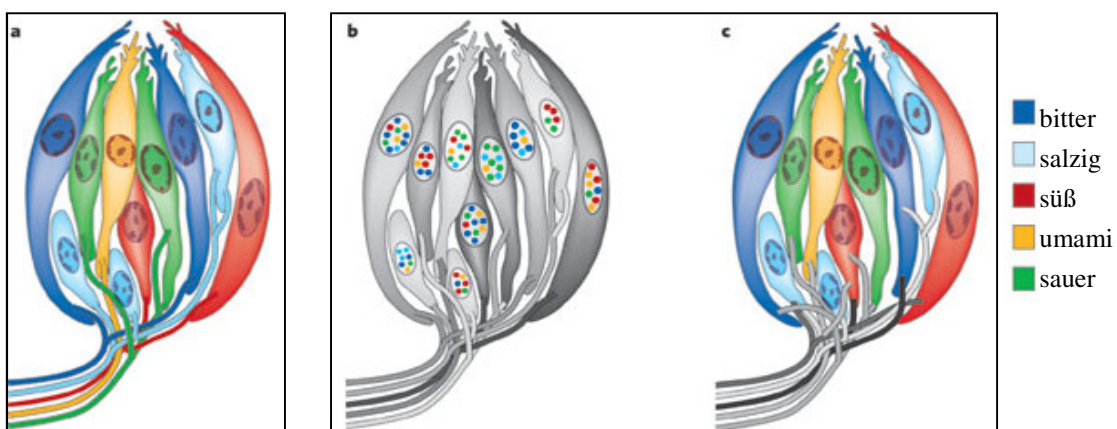


Abb. 1: Darstellung der zwei Theorien über die Kodierung der Schmeckqualitäten in der Peripherie nach Chandrashekar *et al.* (vgl. Nature, 2006)²⁸
a) Labelled-line Modell; b und c) Across-fibre Modelle

1.1.6 Physiologische Einflüsse auf das Schmeckvermögen

Lebensalter

Bei adäquater chemischer Reizung konnte in der Vergangenheit der Einfluss des Lebensalters auf die Schmeckschwelle aufgezeigt werden. Untersuchungen ergaben einen Anstieg der Empfindlichkeit bis zum 16. - 20. Lebensjahr.³⁰ Danach nimmt die gustatorische Sensibilität ab.³⁰⁻³³

Als Ursache diskutiert wird die Reduktion der GK mit zunehmendem Alter.¹² Ob auch die Anzahl der Geschmackspapillen abnimmt, ist unklar. Es gibt Hinweise, dass lediglich die Menge der Papillae vallatae, nicht jedoch die der anderen Geschmackspapillen beim älteren Menschen reduziert ist.^{34,35} In der Literatur wird auch die Möglichkeit eines Funktionsverlustes von Ionenkanälen und Rezeptoren als Ursache für die Abnahme der Schmeckempfindlichkeit vorgeschlagen. Für diese These spricht, dass die Wahrnehmungsschwelle für die Geschmacksqualitäten in unterschiedlichem Maße ansteigt. *Weiffenbach et al.* postulieren, dass die Sensibilität für saure und bittere Substanzen stärker als für süße Nahrungsmittel sinkt.³⁶ *Pingel et al.* hingegen berichten von einem höheren Schmeckverlust für süße und saure als für bittere Schmecklösungen beim älteren Menschen.³³

Bei elektrischer Stimulierung wurde auch für die elektrische Reizschwelle die Altersabhängigkeit nachgewiesen.^{37,38}

Geschlecht

Die Studienlage zur Auswirkung des Geschlechtes auf die gustatorische Schwelle ist geteilt. Ein Großteil der vorliegenden Veröffentlichungen konnte bei chemischer Schmecktestung eine höhere gustatorische Sensibilität bei Frauen als bei Männern feststellen.^{30,32,33,39-41}

Signifikante Unterschiede der chemischen Detektionsschwelle sind, je nach Studie, zwischen dem 20. Lebensjahr³⁰ und dem 40. Lebensjahr⁴⁰ nachgewiesen worden. Die Differenz zwischen den Geschlechtern nimmt mit steigendem Lebensalter zu.^{39,41} Daneben existieren auch Studien, die keine signifikanten Unterschiede der gustatorischen Schwelle bei Männern und Frauen belegen konnten.^{31,35} Auch für die elektrische Reizschwelle gibt es keinen einheitlichen wissenschaftlichen Konsens zum Einfluss des Geschlechts.^{38,41-43}

Body-Mass-Index

Ein Zusammenhang zwischen der Schmeckfähigkeit insbesondere süßer und bitterer Testsubstanzen und dem Body-Mass-Index (BMI) wurde beschrieben.⁴⁴ *Overberg et al.* publizierten 2012, dass die Detektionsrate von adipösen Kindern und Jugendlichen beim Schmeckstreifentest für die Qualitäten salzig, umami und signifikant niedriger als bei der normosomen Vergleichsgruppe ist.⁴⁵ Auch *Simchen et al.* wiesen bei jüngeren Menschen mit Übergewicht eine reduzierte gustatorische Wahrnehmung nach. Bei älteren Personen ging ein hoher BMI konträr dazu mit einer besseren Riech- und Schmeckwahrnehmung einher.⁴⁶

1.1.7 Störungen des Schmeckvermögens

Die Geschmackswahrnehmung entsteht durch das Zusammenwirken von gustatorischen, olfaktorischen und taktilen Reizen einschließlich Temperatur und Textur der Nahrung. Störungen bei nur einem der chemosensorischen Sinne werden subjektiv oft als Schmeckstörung interpretiert.^{32,47} Nur bei fünf bis zehn Prozent der Patienten, die sich mit einer „Geschmacksstörung“ vorstellen, liegt eine rein gustatorische Fehlfunktion vor.⁵

Störungen des Schmeckvermögens können qualitativer und quantitativer Art sein. Häufiger sind qualitative Schmeckstörungen, also Dys- und Parageusien. Dieses „Fehlschmecken“ kann psychophysisch nicht objektiv erfasst werden. Quantitative Störungen im Sinne einer fehlenden (Ageusie), verminderten (Hypogeusie) oder erhöhten (Hypergeusie) gustatorischen Empfindlichkeit treten seltener auf. Sie sind psychophysisch nachweisbar.^{48,49}

Ursachen für Schmeckstörungen

Zahlreiche Differentialdiagnosen kommen für Schmeckstörungen in Betracht. Zur besseren Übersicht erfolgt eine Einteilung in epitheliale, nervale und zentrale Ursachen:

- *Epitheliale Ursachen* umfassen Schädigungen der Sinneszellen oder der GK. Hervorgerufen werden sie u.a. durch Infektionen, Strahlentherapie oder die Einnahme von Medikamenten wie Chlorhexidin, Penicillamin, Carbamazepin und Lithium. Auch eine mangelhafte Mundhygiene, Nikotin und Alkohol können Schmeckstörungen herbeiführen. Sekundäre Schmeckstörungen sind beispielsweise mit Diabetes mellitus, Sjögren-Syndrom, atrophischer Glossitis

bei perniziöser Anämie, Burning-Mouth-Syndrom, Hypothyreose sowie Leber- und Nierenerkrankungen assoziiert.^{48,50}

- *Nervale Ursachen* für Schmeckstörungen beruhen auf Läsionen der sensorischen Hirnnerven. Sie treten meistens postchirurgisch, zum Beispiel nach Tympanoplastik, Tonsillektomie oder Halsoperationen auf. Seltener verursachen Tumore, Neuritiden oder traumatische Nervenverletzungen, beispielsweise bei einer Schädelbasisfraktur, Schmeckstörungen.^{5,48} Bei unilateraler Durchtrennung der Chorda tympani wird häufig keine Minderung der Schmeckfunktion bemerkt, obwohl mittels regionaler Schmecktestung ein Funktionsverlust nachweisbar ist.⁵¹
- *Zentrale Ursachen* für Schmeckstörungen sind Hirntumore, Hirnstammläsionen oder das posttraumatische Anosmie-Ageusie-Syndrom.⁴⁸

Therapie

Die Behandlung richtet sich nach der Ursache der Schmeckstörung und soll wenn möglich einem kausalen Ansatz folgen.

Bei einer epithelial bedingten Schmeckstörung steht die Elimination des Auslösers im Vordergrund. Soweit die Grunderkrankung es zulässt, sollten verdächtige Medikamente abgesetzt, umgestellt oder in der Dosierung reduziert werden. Zusätzlich können Zink, Sialagoga, Speichelersatz und Glukokortikoide wirksam sein.

Bei Parageusien ist die Oberflächenanästhesie mit Lidocain eine Option. Auch eine adäquate Mundhygiene führt bei qualitativen Schmeckstörungen häufig zur Besserung.^{48,49}

1.2 Schmecktestungen

Im klinischen Alltag sind subjektiv erlebte „Geschmacksstörungen“ ein häufiger Grund für die Konsultation des HNO-Arztes.⁵²

Zunächst erfolgen Anamnese und die klinische Untersuchung. Anschließend stehen gustatorische Tests zur Verfügung, die andere Sinnesreize weitgehend ausschließen. Das Schmeckvermögen kann in der gesamten Mundhöhle („whole mouth test“) oder in umschriebenen Bereichen („regional test“) geprüft werden.^{48,53} Die Testung kann mit inadäquaten / elektrischen oder adäquaten / chemischen Reizen erfolgen. Je nach Fragestellung werden überschwellige oder aszendierende Verfahren für die Testung angewendet. Während bei überschwelligeren Methoden die Fähigkeit zur Identifikation von Schmeckstoffen überprüft wird, erlauben aszendierende Tests die Festlegung der gustatorischen Wahrnehmungsschwelle.

Im Folgenden ist eine Auswahl verschiedener Methoden zur Schmecktestung dargestellt.

1.2.1 Ganzmundtestung

Ganzmundtestungen sind eine Screeningmethode für die Fragestellung, ob der Patient grundsätzlich verschiedene Qualitäten unterscheiden und benennen kann.⁵

In der Regel werden kleine Mengen von unterschiedlichen Substanzen als Tropfen oder Spray verabreicht und für einige Sekunden im Mund behalten. Als Reizstoffe eignen sich beispielsweise Zucker, Zitronensäure, Natriumchlorid, Coffein oder Chinin. Anschließend muss der Patient die Qualität benennen.⁵³

Beim Drei-Tropfen-Test nach *Henkin et al.* werden ein Tropfen der Schmecklösung und zwei Tropfen Wasser auf die Zunge appliziert. Anschließend wählt der Patient im Forced-multiple-Choice-Verfahren eine Geschmacksmodalität aus. Es wird mit aufsteigenden Konzentrationen geprüft. Die Schwellenkonzentration ist die Konzentration, bei der der Patient dreimal die Probe mit dem Schmeckstoff erkennt und die Geschmacksqualität korrekt benennt. Getestet werden die Qualitäten süß, sauer, salzig und bitter.^{53,54} Es folgt der Vergleich mit Normwerten.⁵⁵

1.2.2 Regionale Schmecktestung

Die regionale Schmecktestung dient der Feststellung isolierter Nervenaußfälle sowie der Sensibilitätsbestimmung einzelner Zungenabschnitte. Der Stimulus muss gezielt auf den zu untersuchenden Zungenbereich appliziert werden.

Chemische Verfahren

Die Reizdarbietung ist mit flüssigen und festen Substanzen möglich. Verwendet werden beispielsweise schmeckstoffgetränkte Tabletten,⁵⁶ Filterpapierstreifen^{57,58} und Oblaten.⁵⁹

In der Regel wird die Detektionsschwelle jedes gustatorischen Areals aszendierend bestimmt. Um zu verhindern, dass sich der Schmeckstoff in der gesamten Mundhöhle verteilt, streckt der Patient für die Untersuchung die Zunge aus dem Mund heraus.⁵

In klinischen Studien hat sich das Testverfahren mit imprägnierten Filterpapierstreifen nach *Müller et al.* durch eine hohe Reliabilität ausgezeichnet. Sogenannte Taste-Strips werden mit Lösungen der Qualitäten süß, sauer, salzig und bitter in jeweils vier verschiedenen Konzentrationen benetzt. Die Streifen sowie Leerproben ohne Schmecklösung werden regional auf die Zunge aufgelegt. Anschließend benennt der Patient im Forced-Choice-Verfahren die Geschmacksqualität. Normwerte liegen vor.^{57,58}

Als Alternative wurde von *Pingel et al.* eine gustatorische Prüfung mit Schmecklösungen untersucht. Es werden Lösungen der Qualitäten süß, sauer, salzig und bitter in vier Konzentrationen hergestellt. Jeweils ein Tropfen wird in aszendierender Konzentration auf die linke oder rechte Seite des vorderen oder hinteren Drittels der herausgestreckten Zunge appliziert. Die Qualität der dargebotenen Flüssigkeit wird nachfolgend im Forced-Choice-Verfahren benannt. Eine gute Test-Retest-Reliabilität sowie die einfache Handhabung, Kostengünstigkeit und der geringe Zeitaufwand wurden als Vorteile dieser Methode postuliert. Auch hier wurden Normwerte veröffentlicht.³³

Elektrogustometrie

Die Elektrogustometrie ist eine weitere Methode zur Untersuchung der regionalen gustatorischen Sensibilität. Lokalisierte Schmeckstörungen und Seitendifferenzen, die beispielsweise durch eine Läsion der Chorda tympani oder des N. glossopharyngeus hervorgerufen werden, können festgestellt werden.⁴⁸ Studien zeigten, dass die Elektrogustometrie geeignet ist, einen kompletten von einem partiellen Schmeckverlust abzugrenzen.^{60,61}

Durch die Elektrogustometrie wird die elektrische Wahrnehmungsschwelle bestimmt. Die Reizung erfolgt mit monopolarer Strom zwischen 1,5 und 400 μA für die Dauer von 500 ms.^{48,62} Bei deutlich kürzeren oder längeren Reizzeiten wird ein Anstieg der Reizschwelle beobachtet.⁴⁰ Man verwendet eine logarithmische Skalierung in gustatorischen Dezibel (dBg).

Die Wahrnehmungsschwellen schwanken interindividuell und intraindividuell zwischen verschiedenen gustatorischen Arealen stark.⁶³ Deshalb ist die bilaterale Testung gleicher Zungenabschnitte notwendig. Seitendifferenzen ab 7 dBg werden als pathologisch gewertet.^{48,64} Im Alter ist ein Anstieg der elektrischen Reizschwelle beschrieben.⁶¹

Die Elektrogustometrie zeichnet sich durch eine einfache Handhabung aus. Der Reizstrom lässt sich mit der Elektrode zielgenau auftragen. Damit ist ein schneller Nachweis nervaler Läsionen möglich.⁶³

Nachteil der Methode ist, dass Schmeckstörungen von einzelnen gustatorischen Qualitäten nicht sicher erfasst werden können.

Die Wahrnehmung basiert auf einer Mischung aus gustatorischen und taktilen Reizen. Bei höheren Stromstärken kann eine trigeminale Begleitstimulation und Fehlinterpretation als Schmeckreiz nicht ausgeschlossen werden.^{5,48,61,65}

Zudem besteht bei überschwelliger Reizung nur eine geringe Korrelation zwischen elektrischer und chemischer Sensibilität.⁶¹

Da in Europa kein Elektrogustometer für die Schmecktestung zugelassen ist, ist diese Untersuchung ohne klinische Relevanz und lediglich in der Forschung von Bedeutung.

1.2.3 Objektive Schmecktestung

Eine Methode für die objektive Schmecktestung ist die Ableitung gustatorisch evozierter Potentiale (GEP). Die Stimulation erfolgt beispielsweise mit einem Gustometer. Mit dem Gerät werden Flüssigkeiten zunächst auf Körpertemperatur erwärmt und dann mit niedrigem Druck zerstäubt. Dadurch ist eine flächige Applikation mit nur geringer mechanischer Reizung der Zunge möglich. Die Ableitung von Störpotenzialen durch Bewegung, taktile und thermische Reize wird reduziert.

Aufgrund des hohen zeitlichen und technischen Aufwandes wurde diese objektive Schmecktestung lange Zeit nur in spezialisierten Zentren durchgeführt. Inzwischen sind Geräte verfügbar, die im klinischen Alltag eingesetzt werden können. Anwendung finden GEP beispielsweise bei juristischen Fragestellungen.^{53,66,67}

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine Bildgebung für die Darstellung aktivierter Hirnareale. In einer Studie mit angenehmen und unangenehmen Schmeckstoffen konnten *Small et al.* 2003 belegen, dass die Konzentration der getesteten Substanzen Auswirkungen darauf hat, welcher Bereich des Gehirns aktiviert wird.⁶⁸

Nach aktuellem Stand der Forschung ist diese Methode hauptsächlich wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Hier war in Einzelfällen die Prognoseabschätzung bei einem Schmeckverlust möglich.^{69,70}

1.3 Insulin

1.3.1 Endokrinologische Grundlagen

Insulin ist ein Hormon, das in den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln im Pankreas gebildet wird. Für die Regulation des Zuckerstoffwechsels ist es unverzichtbar.

Insulin besteht aus zwei Ketten, die über zwei Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind. Die Synthese erfolgt über die Vorstufen Präproinsulin und Proinsulin. Die A-Kette besteht aus 21, die B-Kette aus 30 Aminosäuren. Sie sind zunächst über das C-Peptid miteinander verbunden. Im Reifungsprozess werden das C-Peptid und das N-terminale Ende enzymatisch vom Proinsulin abgespalten. Bei neutralem pH-Wert bilden sich in Anwesenheit von Zinkionen Insulinhexamere. Diese werden in Sekretgranula gespeichert. Nach der Freisetzung hat das Insulin eine Halbwertszeit von ungefähr fünf Minuten. Der Abbau erfolgt in allen insulinsensitiven Geweben, hauptsächlich jedoch in Leber und Niere.^{16,71}

Der stärkste Sekretionsreiz ist der Anstieg des Blutzuckerspiegels. Daneben bewirken auch einige Aminosäuren, Fettsäuren, Ketonkörper sowie Inkretine die Exozytose aus den Speichergranula. Die Insulinhexamere zerfallen dabei in Monomere und Dimere. In diesem Zustand ist die Bindung des Insulins an den Insulinrezeptor möglich. Die nachfolgende Konformationsänderung und Autophosphorylierung des Rezeptors stellt den Beginn einer Signalübertragungskaskade dar, durch die die Wirkungen des Insulins vermittelt werden.

Insulin beeinflusst mehrere Schlüsselreaktionen des Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsels. Die anabolen Wirkungen in Leber, Fettgewebe und Muskulatur treten mit einer Latenz von wenigen Sekunden bis Minuten auf. Der Einfluss von Insulin auf die Genregulation von Enzymen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel kann nach einigen Stunden beobachtet werden.¹⁶

Tabelle 1: Wirkungen von Insulin (nach Löffler et al., 2007)¹⁶

Organ	Anstieg von...	Abfall von...
Leber	Glukosemetabolisierung Glykolyse Glykogensynthese	cAMP-Konzentration Glukoneogenese Glykogenolyse Ketonkörperproduktion
Fettgewebe	Glukoseaufnahme Glykolyserate Fettsäurebiosynthese K ⁺ -Aufnahme	Lipolyse
Muskulatur	Glukoseaufnahme Glykogensynthese Glykolyserate K ⁺ -Aufnahme AS-Transport Proteinbiosynthese	Glykolyse

1.3.2 Der Basisinsulinspiegel

Bereits 1979 wiesen *Lang et al.* zyklische Schwankungen im Insulinspiegel ihrer Probanden nach. Die durchschnittliche Periodendauer lag bei dreizehn Minuten beim Menschen, die Amplitude bei 1,6 $\mu\text{IU/ml}$.⁷² Bei Ratten wurde ein kürzeres Intervall von fünf bis acht Minuten beschrieben.⁷³

Es existieren im Wesentlichen zwei Theorien über die Entstehung der Oszillationen:

Kleine et al. führten an, dass periodische elektrische Impulse der Ionenkanäle den Einstrom von Kalzium in die Zellen bewirken. Die oszillierende Erhöhung des intrazellulären Kalziums und die daran gekoppelte Insulinfreisetzung aus den Sekretgranula bewirken hiernach den charakteristischen Verlauf des Basisinsulinspiegels.⁷¹

Dem gegenüber steht das Modell von *Cheng et al.*, wonach die Oszillationen durch Schwankungen bei der Glykolyse und den die Glykolyse regulierenden Enzymen bewirkt werden.⁷³

1.4 Cephalic Phase Insulin Release (CPIR)

Cephale Reaktionen sind autonome endokrine Reflexe, die durch sensorischen Kontakt mit potentieller Nahrung ausgelöst werden. Sie sind in den Nahrungsmetabolismus einbezogen und wurden schon 1902 von Pawlow beschrieben.¹⁻³

Bei der Cephalic Phase Insulin Release (CPIR) handelt sich um ein sehr flüchtiges Phänomen, das innerhalb von vier Minuten nach sensorischer Stimulation auftritt. Acht bis zehn Minuten nach Reizdarbietung ist der Insulinspiegel wieder auf die Höhe des Basisinsulinspiegels abgefallen. Der Blutzuckerspiegel zeigt charakteristischerweise keine signifikanten Änderungen.^{2,74,75}

Die CPIR trägt zur Regulierung von postprandialen Blutzuckerschwankungen bei. Drei Mechanismen werden hierfür in der Literatur genannt:

Nach der Nahrungsaufnahme wird ein schneller Anstieg des Blutzuckerspiegels und in der Folge die prologierte postprandiale Insulinfreisetzung reduziert. Des Weiteren wird durch die CPIR die Glukoneogeneserate der Leber gesenkt. Auch der Spiegel der freien Fettsäuren wird über die Hemmung der Lipoproteinlipase im Fettgewebe erniedrigt.²

Unklar ist bisher, ob das Körpergewicht und die Höhe der CPIR miteinander korrelieren. *Sjorstrom et al.* untersuchten bei 25 adipösen und 23 normosomen Frauen den cephalen Insulinreflex bei olfaktorischer und optischer Reizdarbietung von Nahrung. Die Ergebnisse dieser Studie lassen auf eine signifikant höhere Amplitude der CPIR bei den übergewichtigen Probanden schließen.⁷⁶

Teff et al. führten eine vergleichende Studie mit normal- und übergewichtigen Männern durch.⁷⁷ Hier wurde nur bei jenen adipösen Versuchsteilnehmern eine signifikant höhere CPIR nachgewiesen, die auch einen erhöhten Basisinsulinspiegel hatten. Probanden mit normalem Basisinsulinspiegel wiesen unabhängig von ihrem BMI keine signifikant erhöhte CPIR auf.

1.4.1 Cephale Schmeckbahn

Generell werden Sinnesreize bei cephalen Reflexen von den Sinneszellen über afferente Nervenbahnen zum ZNS geleitet. Dort erfolgt die Umschaltung auf den efferenten Schenkel zur Innervation von viszeralen Zielorganen.

Die gustatorische Information wird über die Chorda tympani zum ZNS geleitet und in der Medulla oblongata auf den N. vagus übertragen.⁷ Untersuchungen an decerebrierten Ratten zeigen, dass diese Mechanismen unabhängig von der Wahrnehmung auf der Hirnstammebene ablaufen.⁷⁸ Efferente Fasern des N. vagus verlaufen bis in den endokrinen Pankreas, wo über den Transmitter Acetylcholin die Freisetzung von Insulin, Glukagon und Pankreatischem Polypeptid erfolgt.³

Die vagale Beteiligung wurde von *Yamazaki et al.* und *Sjostrom et al.* bestätigt, indem sie nach Applikation von Atropin keinen cephalen Insulinreflex mehr nachweisen konnten.^{76,79}

Auch die Beobachtung, dass bei Ratten und Menschen nach einer Pankreas-Nieren-Transplantation keine CPIR nachweisbar ist, spricht für die neuronale Mediation des Reflexes, da das Transplantat keine Innervation besitzt.²

1.4.2 Studienlage bei Mensch und Tier

Im Tierversuch und beim Menschen konnte die CPIR durch olfaktorische, visuelle, taktile und thermische Eigenschaften von Lebensmitteln hervorgerufen werden.^{76,80-92}

Eine 2007 publizierte Studie von *Tonosaki et al.* untersuchte die Auslösung der CPIR durch Schmecklösungen bei Ratten. Rohrzucker und Saccharin, also Lösungen süßer Qualität, wurden als geeignete Substanzen für die Auslösung der CPIR detektiert. Stärke sowie Substanzen mit den Qualitäten sauer, salzig, bitter und umami riefen keine CPIR hervor. Nach experimenteller Durchtrennung der Chorda tympani war bei Testung mit den süßen Schmecklösungen kein cephaler Insulinreflex mehr auslösbar.⁹⁰

Für den Menschen liegen wenige Studien vor, die eine Korrelation zwischen einer gustatorischen Stimulation und einer cephalen Insulinantwort beschreiben.^{79,89,91} Allerdings wurden bei diesen Versuchen optische, olfaktorische und taktile Einflüsse nicht kontrolliert.

Nur wenige Publikationen über gustatorische Testungen mit weitgehendem Ausschluss anderer Sinnessysteme wurden veröffentlicht. *Teff et al.* führten ihre Studie mit 31 Probanden durch. Es wurden Schmecklösungen mit Rohrzucker, Aspartam, Saccharin und Wasser sowie püriertem Apfelkuchen angefertigt. Die Probanden sollten diese Lösungen bei einer Testreihe für eine Minute, bei einer anderen Testreihe für drei

Minuten abwechselnd wiederholt im Mund spülen und ausspucken („sip-and-swip-Methode“). Die Messung von Blutzucker und Plasmainsulin erfolgte vor, während und nach der Testung. Signifikante Änderungen des Insulinspiegels wurden lediglich durch den pürierten Apfelkuchens induziert.⁹²

Eine weiterführende Studie von *Teff et al.* bestätigte, dass süße Schmecklösungen, unabhängig vom Nährstoffgehalt, weder eine CPIR noch eine CPPP auslösen. Es wurde vermutet, dass klare Flüssigkeiten keine ausreichende Vagusaktivierung bewirken.^{2,93}

Die Studie von *Abdallah et al.* umfasste fünfzehn Probanden. Eine Nahrungskarenz vor der Untersuchung war nicht vorgesehen. Stattdessen nahmen die Teilnehmer vier Stunden vor der Untersuchung eine kohlenhydratfreie Mahlzeit ein. Als Schmeckstoffe wurden Rohrzucker, Aspartam-Stärke und ungesüßte Stärke in Form von Tabletten appliziert. Die Probanden mussten diese Tabletten für fünf Minuten im Mund behalten und anschließend ausspucken. Ihr Blutzucker und Plasmainsulin wurde vor, während und nach der Schmecktestung kontinuierlich gemessen. Die Auswertung der Messergebnisse ergab bei Berücksichtigung des Basisinsulinspiegels keine signifikante Insulinfreisetzung. Postabsorptiv waren, wie erwartet, sowohl ein Anstieg des Blutzucker- als auch des Insulinspiegels nachweisbar. Die Untersucher folgerten, dass die CPIR nicht allein durch eine gustatorische Stimulation ausgelöst werden könne. Vielmehr sei eine Kombination aus visuellen, taktilen und gustatorischen Reizen für den cephalen Insulinreflex nötig.⁹⁴

Tierversuche deuteten an, dass die Stimulation mit gutschmeckenden Substanzen eine größere Amplitude der CPIR bewirkt.^{78,84} Daraus ergab sich die These, dass auch beim Menschen Einflüsse durch Hedonik und Intensität vorliegen können. *Bellisle et al.* fanden eine Korrelation zwischen Höhe der CPIR und Hedonikbewertung.^{81,82} Untersuchungen von *Teff et al.* hingegen stellten keinen Zusammenhang fest.⁸⁸

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Intention der vorliegenden Arbeit ist es herauszufinden, ob die gustatorische Stimulation mit Schmecklösungen bei gesunden Probanden eine CPIR hervorruft.

Dazu müssen Substanzen identifiziert werden, die die CPIR durch gustatorische Reizung auslösen können. Um optische, olfaktorische und taktile Reize auszuschließen, muss zunächst eine geeignete Versuchsanordnung entwickelt werden.

Schließlich soll auch der Einfluss von Geschlecht, Alter und BMI der Probanden sowie ihrer emotionalen Bewertung der Schmecklösungen hinsichtlich der Hedonik und Intensität auf die CPIR untersucht werden.

Falls der cephalen Insulinreflex durch eine gustatorische Stimulation auslösbar ist, stellt sich die Forschungsfrage, ob damit auch Aussagen über die Intaktheit des Schmecknervs getroffen werden können und ein Schmecktest auf CPIR-Grundlage denkbar ist.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Es wurde zunächst eine Pilotuntersuchung mit fünf gesunden Probanden, darunter drei Frauen und zwei Männer im Alter von 22 bis 37 Jahren ($29 \pm 7,6$ Jahre), durchgeführt. Ziel war hierbei für unterschiedliche Substanzen zu detektieren, ob diese tendenziell zur Auslösung einer Insulinantwort geeignet sind.

Nach einer Zwischenauswertung wurden weitere Probanden hinzugezogen, sodass an der Studie insgesamt zwanzig gesunde Versuchspersonen teilnahmen. Unter ihnen waren neun Frauen (45 %) und elf Männer (55 %) im Alter von 22 bis 37 Jahren ($26,6 \pm 5,4$ Jahre). Ihr BMI betrug im Durchschnitt $23,7 (\pm 2,9)$ kg/m².

Alle Probanden wurden angewiesen, zwölf Stunden vor der Untersuchung eine Nahrungs- und Nikotinkarenz zu halten sowie das Zähneputzen zu vermeiden.

Die Probanden wurden über Vorgehensweise und Ziele der Studie informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme. Sie waren über ihre Möglichkeit aufgeklärt, jederzeit ohne Angabe von Gründen die Mitwirkung abzubrechen. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer von Mecklenburg Vorpommern genehmigt und nach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki zur biomedizinischen Forschung mit menschlichen Versuchspersonen durchgeführt.

Es wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

- Alter 18 bis 40 Jahre
- BMI < 30 kg/m²
- Ausschluss von Probanden, deren Schmeckvermögen in vorangehenden Testungen (EGM, Schmeckstreifenfest) nicht altersentsprechend war
- Ausschluss bei der Einnahme von Medikamenten oder dem Vorliegen von Krankheiten, die das Schmeckvermögen herabsetzen können (z.B. akute Infektionen in der Mundhöhle, Stoffwechselerkrankungen sowie vorausgegangene Mittelohr- und Weisheitszahnoperationen)

2.2 Prüfung des Schmeckvermögens

Die gustatorische Sensibilität der Probanden wurde vor Untersuchungsbeginn mit Schmeckfunktionsprüfungen getestet. Zur Anwendung kamen der chemische Schmeckstreifentest nach *Müller et al.*⁵⁷ und die Elektrogustrometrie.⁶³

2.2.1 Schmeckstreifentest

Schmeckstreifen sind imprägnierte Filterpapierstreifen, mit denen eine Ganzmundtestung durchgeführt wurde. Die Herstellung der Streifen erfolgte durch Prof. Dr. Th. Hummel (Technische Universität Dresden). Es wurden für jede Qualität Lösungen in vier Konzentrationen angefertigt. Als Ausgangsstoffe dienten die Substanzen Rohrzucker [süß], Zitronensäure [sauer], Kochsalz [salzig] und Chinin-Hydrochlorid (Chinin-HCl) [bitter] (siehe Tabelle 2).

Diese wurden mit einer entsprechenden Menge destilliertem Wasser versetzt, bis die gewünschte Verdünnung erreicht war. Die 8 cm langen Filterpapierstreifen wurden für fünf Sekunden in diese Lösungen getaucht und anschließend getrocknet. Zum Schutz vor Feuchtigkeit wurden die Schmeckstreifen nach dem Trocknen in luftdicht verschließbaren, beschrifteten Behältnissen gelagert.⁹⁵

Die Teststreifen wurden in festgelegter, randomisierter Reihenfolge angereicht und auf der Mittellinie der Zunge platziert. Nach zehn Sekunden sollten die Probanden ihre Schmeckwahrnehmung im Forced-Choice-Verfahren benennen. Sie konnten zwischen „süß“, „sauer“, „salzig“, „bitter“ und „keine Wahrnehmung“ wählen. Für die korrekte Antwort wurde ein Punkt vergeben, sodass sich eine Gesamtscore von 0 bis 16 Punkten ergab. Durch Vergleiche mit Normwerten konnte beurteilt werden, ob eine altersentsprechende gustatorische Sensibilität vorlag (vgl. Anhang, S. 75).

Tabelle 2: Herstellung der Schmeckstreifen

Qualität	Substanz	Konzentrationen in g/ml			
		0,4	0,2	0,1	0,05
süß	Rohrzucker	0,4	0,2	0,1	0,05
sauer	Zitronensäure	0,3	0,165	0,09	0,05
salzig	Kochsalz	0,25	0,1	0,04	0,016
bitter	Chinin-HCl	0,006	0,0024	0,0009	0,0004

2.2.2 Elektrogustometrie

Die Elektrogustometrie diente der Detektion der lokalen elektrischen Wahrnehmungsschwellen bei den Probanden.

Die Untersuchung erfolgte mit einem Elektrogustometer (Halle II, Haberland). Mittels einer bipolaren Auflegelektrode (Fläche von $0,79 \text{ cm}^2$) wurden die elektrische Stimulation beidseitig an Zungenspitze und Zungenrändern durchgeführt.

Die applizierten Reize hatten eine Dauer von 500 ms und eine Frequenz von 2 Hz. Die Reizstärke wurde in 2-dBg-Schritten von -6 dBg ($1,5 \mu\text{A}$) bis 40 dBg ($300 \mu\text{A}$) gesteigert, bis die Probanden die Wahrnehmung eines sauer / metallischen Geschmacks angaben. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden in ein Gustogramm eingetragen (vgl. Anhang, S. 76).

Zur Festlegung der mutmaßlichen EGM-Schwelle erfolgte die Berechnung des arithmetischen Mittels von zwei aufeinanderfolgenden Messungen.

2.3 Schmecklösungen

Es wurden verschiedene Schmecklösungen angefertigt, um die CPIR durch gustatorische Reizung zu untersuchen. Die Herstellung erfolgte in der Zentralapotheke der Universitätsmedizin Rostock nach dem in Tabelle 3 dargestellten Schema.

Als Testsubstanzen für die Pilotuntersuchung wurden Rohrzucker, Zitronensäure, Kochsalz, Chinin-HCl, MSG, Saccharin, Stärke und Wasser ausgewählt. Die Folge-studie wurde mit Rohrzucker und Saccharin durchgeführt.

Tabelle 3: Herstellung der Schmecklösungen

Substanz	Molar	g je 100 ml Wasser
Rohrzucker	1,0	34,23
Stärke	5 %	5,0
Chinin-HCl	0,01	0,397
Zitronensäure-Monohydrat	0,1	2,101
Wasser	-	-
L-Glutaminsäure-Natriumsalz	0,2	3,743
Natriumchlorid	0,5	2,932
Saccharin-Natrium	0,01	0,2052

2.4 Durchführung

Pro Untersuchungstag wurde eine von acht (Pilotstudie) bzw. zwei (Folgeuntersuchung) möglichen Substanzen doppelblind verabreicht. Nach zwölfstündiger Nahrungskarenz erschienen die Probanden morgens um sechs Uhr in der Klinik. Der Versuchsablauf wurde ihnen noch einmal ausführlich erklärt.

Im Anschluss wurde den Testpersonen ein Venenverweilkatheter gelegt. Es folgte eine erste Nüchternblutentnahme vor der Schmeckstimulation. Dann erhielten die Teilnehmer 10 ml einer Schmecklösung. Diese Flüssigkeit sollten sie 45 Sekunden im Mund spülen und dann ausspucken. Die Probanden waren angehalten, sofort nach Verabreichung der Lösung ihren Schmeckeindruck schriftlich festzuhalten (vgl. 2.4.3 Charakterisierung der Empfindung, S. 32).

2.4.1 Blutentnahmen

Zunächst wurde die V. cubitalis der Probanden mit einem Venenverweilkatheter punktiert. Die erste Blutentnahme erfolgte unmittelbar vor Applikation der Schmecklösungen. Weitere Proben wurden drei, fünf, sieben und zehn Minuten nach der Stimulation entnommen. Das im Venenverweilkatheter stehende Blut wurde jeweils zuvor aspiriert und verworfen (ca. 0,5 ml).

Die Bestimmung des Basisinsulinspiegels erfolgte an einem separaten Tag ohne vorangehende Schmeckstimulation. Zu sieben Zeitpunkten wurde hierfür im Intervall von je zwei Minuten Blut aus dem Venenverweilkatheter entnommen.

Für die serochemische Untersuchung des Plasmainsulins wurden Vollblut-Monovetten,⁹⁶ für die Bestimmung des Blutzuckers Glukose-Monovetten (Fluorid)⁹⁷ verwendet. Diese wurden nach Abschluss des Versuchstages ins Labor transportiert. Es wurde sichergestellt, dass der Zeitraum zwischen Blutentnahme und Transport weniger als drei Stunden beträgt.

2.4.2 Auswertung im Labor

Die Bestimmung des Blutzucker- (in mmol/L) und Plasmainsulinspiegels (in $\mu\text{IU/mL}$) erfolgte im Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Rostock.

Der Blutzuckerspiegel wurde mit der Glukose-Oxidase-Methode (GLUCm, Beckman Coulter, Ireland) ermittelt. Ein exaktes Probenvolumen (10 μl) wurde durch Mitarbeiter des Labors in ein Reaktionsgefäß mit einer Glukose-Oxidase-Lösung injiziert, wobei das Verhältnis zwischen Probe und Reagenz 1:76 betrug. Der Sauerstoffverbrauch der Reaktion war direkt proportional zur Menge der Glukose-Oxidase-Lösung und konnte so für die Ermittlung des Blutzuckers in der Probe herangezogen werden.⁹⁸ Der Referenzbereich für Glukose betrug 4,1 bis 6,6 mmol/l.

Der Plasmainsulinspiegel wurde mittels Elektro-Chemolumineszenz-Immuno-Assay (ECLIA) bestimmt (ELECSYS, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Der vom Labor genannte Referenzbereich für Insulin betrug 3 bis 17 $\mu\text{IU/mL}$.

2.4.3 Charakterisierung der Empfindung

Die Probanden mussten unmittelbar nach der Schmecktestung eine Einschätzung auf einem Untersuchungsprotokoll vornehmen. Sie sollten Angaben zur Qualität, Intensität und Hedonik der zuvor getesteten Substanz treffen.

Qualität

Eine Einordnung in die Kategorien „süß“, „sauer“, „bitter“, „salzig“, „umami“, „keine Wahrnehmung“ und „andere“ war im Forced-Choice-Verfahren möglich.

Intensität

Die Intensität wurde unter Verwendung einer numerischen 10-Punkte-Skala von „1“ (sehr schwach) bis „10“ (maximal stark) bewertet.

Hedonik

Zur Einschätzung der Hedonik wurde eine eindimensionale, bipolare, neunstellige Bewertungsskala nach Peryam und Pilgrim von -4 (für sehr unangenehm) über 0 (weder unangenehm noch angenehm) bis +4 (sehr angenehm) genutzt.⁹⁹

2.5 Statistische Analyse

Zunächst wurden die Werte auf eine Normalverteilung überprüft. Gruppenvergleiche wurden mit der Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholungen sowie mit dem T-Test durchgeführt. Korrekturen der F-Werte erfolgten nach Greenhouse-Geisser. Für Korrelationsanalysen wurde die Statistik nach Spearman verwendet.

Das Signifikanzniveau (alpha-Level) für die Berechnungen betrug 0,05.

Für die statistische Auswertung und die graphische Darstellung wurde das Programm SPSS 12.0 bzw. SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) genutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Basisinsulinspiegel

Zur Untersuchung des Basisinsulinspiegels wurde das Plasmainsulin (in $\mu\text{IU}/\text{mL}$) zu sieben Zeitpunkten ohne vorangegangene Schmeckstimulation bestimmt.

Es zeigte sich ein wellenförmiger Verlauf mit geringer Amplitude (siehe Abb. 2)

In der Varianzanalyse fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messwiederholungen ($F_{(6,18)} = 0,461$; $p = 0,591$).

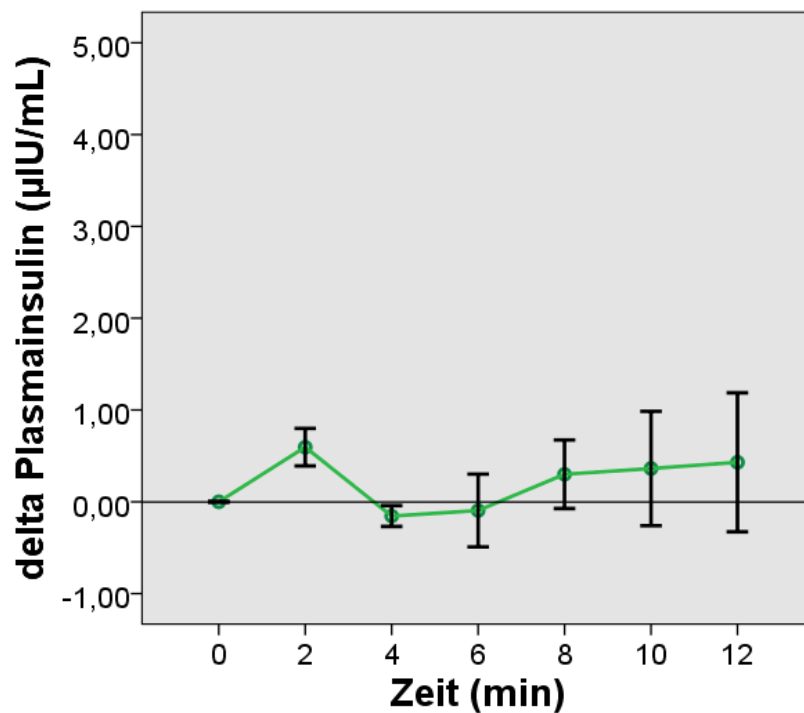


Abb. 2: Basisinsulinspiegel von gesunden Probanden ($n = 5$). Oszillationen ohne signifikante Änderung des Insulinspiegels ($\text{MW} \pm \text{S.E.M.}$)

3.2 Pilotuntersuchung mit acht Testsubstanzen

Durch keine der getesteten Substanzen erfolgte eine signifikante Beeinflussung des Blutzuckerspiegels. Geringe Schwankungen von $\leq 0,2$ mmol/L waren zu beobachten.

Der Plasmainsulinspiegel zeigte einen Anstieg nach Testung von Rohrzucker, Stärke, Chinin-HCl, Saccharin und Wasser. Rohrzucker und Saccharin bewirkten bei allen Probanden eine Erhöhung der gemessenen Insulinwerte. Bei Stärke, Chinin-HCl und Wasser war ein Anstieg des Insulins nur bei jeweils einer Versuchsperson erkennbar.

Die Ergebnisse der Pilotuntersuchung ($n = 5$) sind in Tabelle 5 und Abbildung 3 dargestellt.

Nach der Schmecktestung mussten die Probanden ihre Wahrnehmung beschreiben. Mehrfachnennungen waren möglich (siehe Tabelle 4). Alle Testpersonen benannten Rohrzucker „süß“, Natriumchlorid „salzig“, Zitronensäure „sauer“ und Chinin-HCl „bitter“. Die Beschreibungen für Stärke waren „fade“ ($n = 1$), „salzig“ ($n = 3$), und „bitter“ ($n = 1$). Wasser wurde mit „nichts“ ($n = 3$), „bitter“ ($n = 1$) und „keine Zuordnung“ ($n = 1$) benannt. MSG wurde als „sauer“ ($n = 1$), „salzig“ ($n = 5$) und „wie Schinken“ ($n = 1$) bezeichnet. Saccharin wurde „süß“ ($n = 5$) und „bitter“ ($n = 3$) wahrgenommen.

Tabelle 4: Von den Probanden ($n = 5$) angegebene Schmeckqualitäten der Testsubstanzen. Mehrfachnennungen waren möglich.

Substanz	süß	salzig	sauer	bitter	fade	nichts	keine Zuordnung	Schinken
Rohrzucker	5							
Stärke		3		1	1			
Chinin-HCl				5				
Zitronensäure			5					
Wasser				1		3	1	
MSG		5	1					1
Kochsalz		5						
Saccharin	5			3				

Tabelle 5: Blutzucker- und Plasmainsulinspiegel bei der Pilotuntersuchung (n = 5).
Insulin in $\mu\text{IU/mL}$; Blutzucker in mmol/L (MW \pm s)

		Zeitpunkt der Blutentnahme im min				
		-3	3	5	7	10
Rohrzucker	Blutzucker	4,9 \pm 0,2	4,8 \pm 0,2	4,7 \pm 0,3	4,8 \pm 0,3	4,8 \pm 0,2
	Insulin	6,7 \pm 3,9	6,9 \pm 3,1	8,8 \pm 5,2	8,0 \pm 4,2	7,8 \pm 5,0
Stärke	Blutzucker	4,8 \pm 0,3	4,9 \pm 0,4	4,9 \pm 0,5	4,9 \pm 0,5	4,9 \pm 0,6
	Insulin	8,5 \pm 3,3	9,3 \pm 5,4	11 \pm 5,9	10,6 \pm 5,7	9,6 \pm 5,7
Chinin-HCl	Blutzucker	4,8 \pm 0,3	4,8 \pm 0,3	4,8 \pm 0,3	4,8 \pm 0,3	4,8 \pm 0,2
	Insulin	8,0 \pm 3,3	6,7 \pm 1,8	9,6 \pm 4,0	9,1 \pm 3,7	9,1 \pm 4,3
Zitronensäure	Blutzucker	5,1 \pm 0,3	5,0 \pm 0,2	5,0 \pm 0,3	5,0 \pm 0,3	5,0 \pm 0,3
	Insulin	11,0 \pm 3,9	8,4 \pm 2,9	9,9 \pm 4,0	10,0 \pm 3,7	9,2 \pm 3,0
Wasser	Blutzucker	4,8 \pm 0,2	4,8 \pm 0,3	4,8 \pm 0,2	4,8 \pm 0,2	4,7 \pm 0,2
	Insulin	8,8 \pm 2,9	9,5 \pm 4,6	10,4 \pm 4,6	10,0 \pm 3,3	7,5 \pm 1,9
MSG	Blutzucker	4,9 \pm 0,2	4,9 \pm 0,3	4,9 \pm 0,3	5,0 \pm 0,3	5,0 \pm 0,3
	Insulin	8,9 \pm 2,7	7,2 \pm 2,8	8,5 \pm 3,5	9,3 \pm 3,7	9,3 \pm 3,0
Kochsalz	Blutzucker	4,9 \pm 0,1	4,8 \pm 0,2	4,8 \pm 0,2	4,8 \pm 0,2	4,9 \pm 0,3
	Insulin	5,5 \pm 3,3	5,3 \pm 3,2	5,6 \pm 3,6	5,8 \pm 3,0	6,1 \pm 2,8
Saccharin	Blutzucker	4,8 \pm 0,4	4,9 \pm 0,3	4,9 \pm 0,3	4,9 \pm 0,2	4,9 \pm 0,4
	Insulin	7,0 \pm 2,3	6,6 \pm 2,9	9,2 \pm 3,6	9,1 \pm 3,5	8,6 \pm 3,0

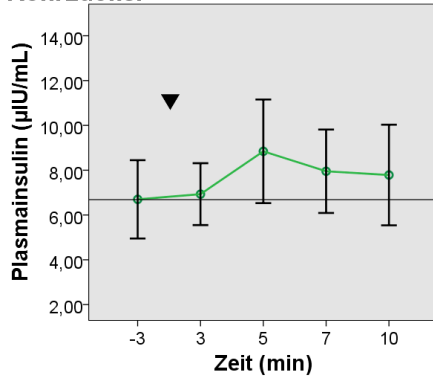
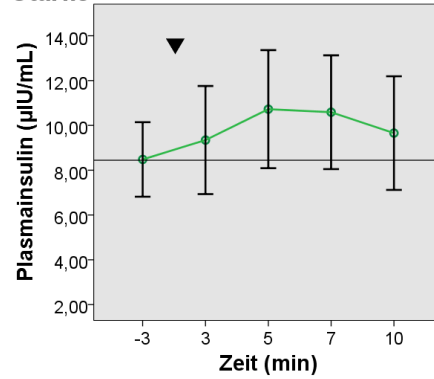
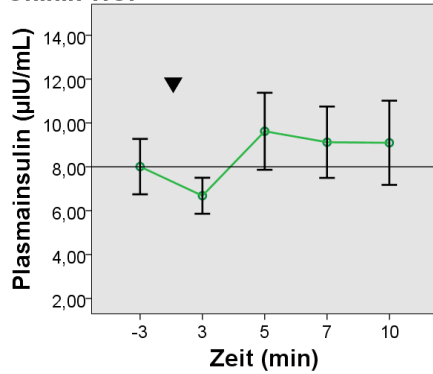
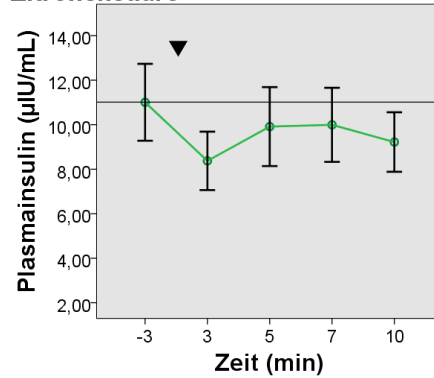
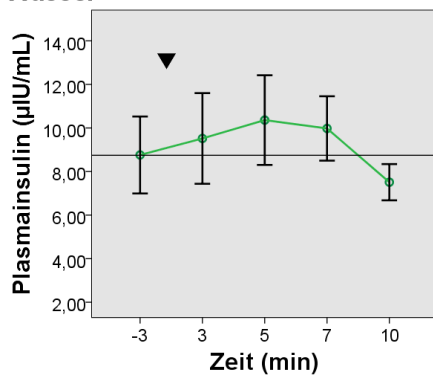
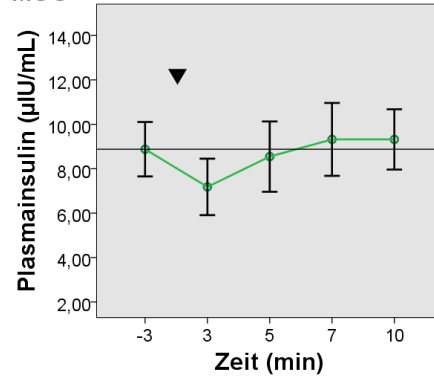
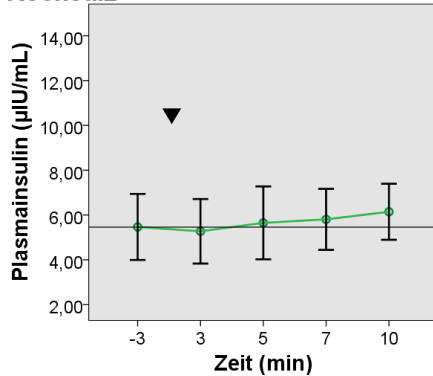
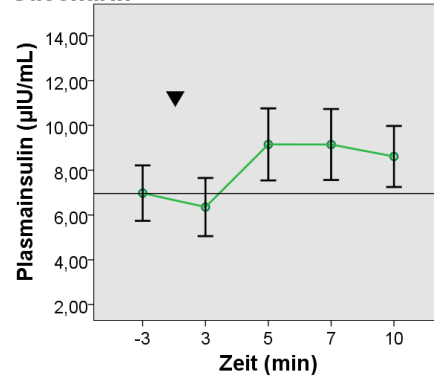
Rohrzucker**Stärke****Chinin-HCl****Zitronensäure****Wasser****MSG****Kochsalz****Saccharin**

Abb. 3: Verlauf des Plasmainsulinspiegels bei Testung von acht verschiedenen Schmecklösungen im Rahmen der Pilotuntersuchung (n = 5). Die Pfeile markieren den Zeitpunkt der Stimulation. (MW ± S.E.M.)

3.3 Folgestudie mit Rohrzucker und Saccharin

3.3.1 Blutzucker- und Plasmainsulinspiegel

Die Schmecktestung von Rohrzucker und Saccharin wurde mit zwanzig Probanden durchgeführt, da hierfür in der Pilotuntersuchung bei allen Versuchspersonen eine Erhöhung des Plasmainsulinspiegels nachweisbar war. Bereits drei Minuten nach der Applikation war ein Anstieg zu beobachten. Maximale Werte wurden nach fünf Minuten erreicht. Hier lagen bei Rohrzucker und Saccharin eine signifikante Erhöhung des Plasmainsulins vor (Rohrzucker_{5min}: $p = 0,01$; Saccharin_{5min}: $p = 0,03$; siehe auch Tabelle 6). Im weiteren Verlauf des Untersuchungszeitraumes kam es zum Abfall der Messwerte. Bei der Testung mit der Rohrzuckerlösung wurde das Ausgangsniveau des Insulinspiegels nach zehn Minuten erreicht. Bei der Saccharinlösung war bei zehn Minuten erneut ein geringerer, nicht signifikanter Anstieg des Plasmainsulins zu erkennen.

Der Blutzuckerspiegel blieb im beobachteten Intervall nach Applikation beider Substanzen nahezu konstant (siehe Tabelle 6 / Abb. 4 und 5).

Tabelle 6: Änderung des Blutzucker- und Insulinspiegels nach Schmeckstimulation (n = 20);
* - Signifikanter Anstieg ($p < 0,05$)
Plasmainsulin in $\mu\text{IU/mL}$; Blutzucker in mmol/L (MW \pm s)

		0 - 3 min	0 - 5 min	0 - 7 min	0 - 10 min
Rohrzucker	delta Blutzucker	0,03 \pm 0,20	0,03 \pm 0,22	0,04 \pm 0,22	0,04 \pm 0,22
	p	0,68	0,86	0,47	0,52
	delta Insulin	0,73 \pm 2,0	* 1,86 \pm 2,63	1,36 \pm 3,03	0,61 \pm 2,86
	p	0,24	0,01	0,08	0,55
Saccharin	delta Blutzucker	0,02 \pm 0,14	0,04 \pm 0,10	0,05 \pm 0,17	0,07 \pm 0,15
	p	0,40	0,14	0,31	0,08
	delta Insulin	0,44 \pm 2,19	* 1,18 \pm 2,10	0,78 \pm 2,03	0,92 \pm 1,74
	p	0,35	0,03	0,15	0,08

Rohrzucker

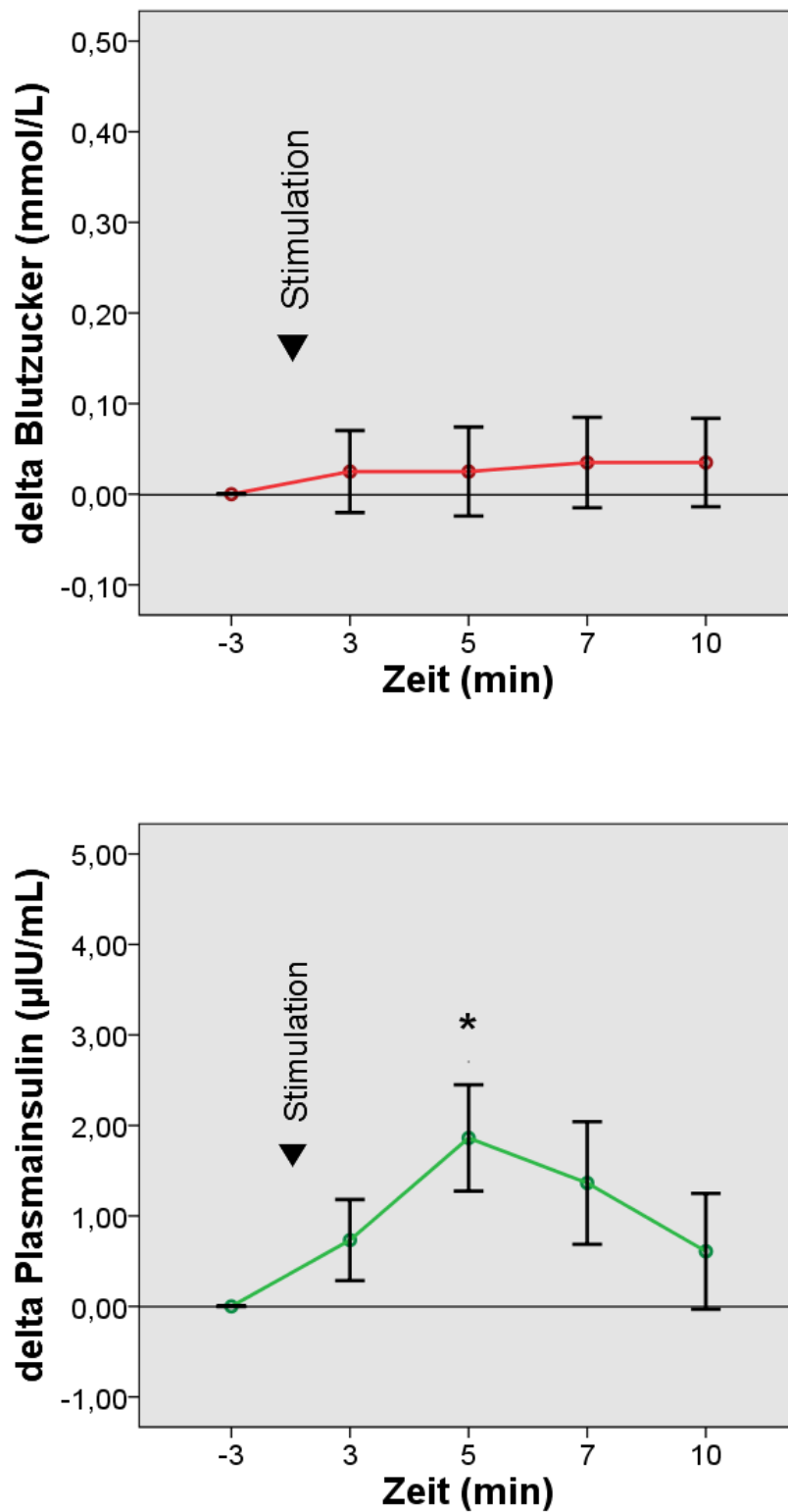


Abb. 4: Änderungen von Blutzucker (oben) und Insulinspiegel (unten) nach Applikation von Rohrzucker. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Stimulation. Eine signifikante Erhöhung des Plasmainsulinspiegels (*) im Vergleich zum Ausgangswert war nach fünf Minuten erreicht. (MW \pm S.E.M.).

Saccharin

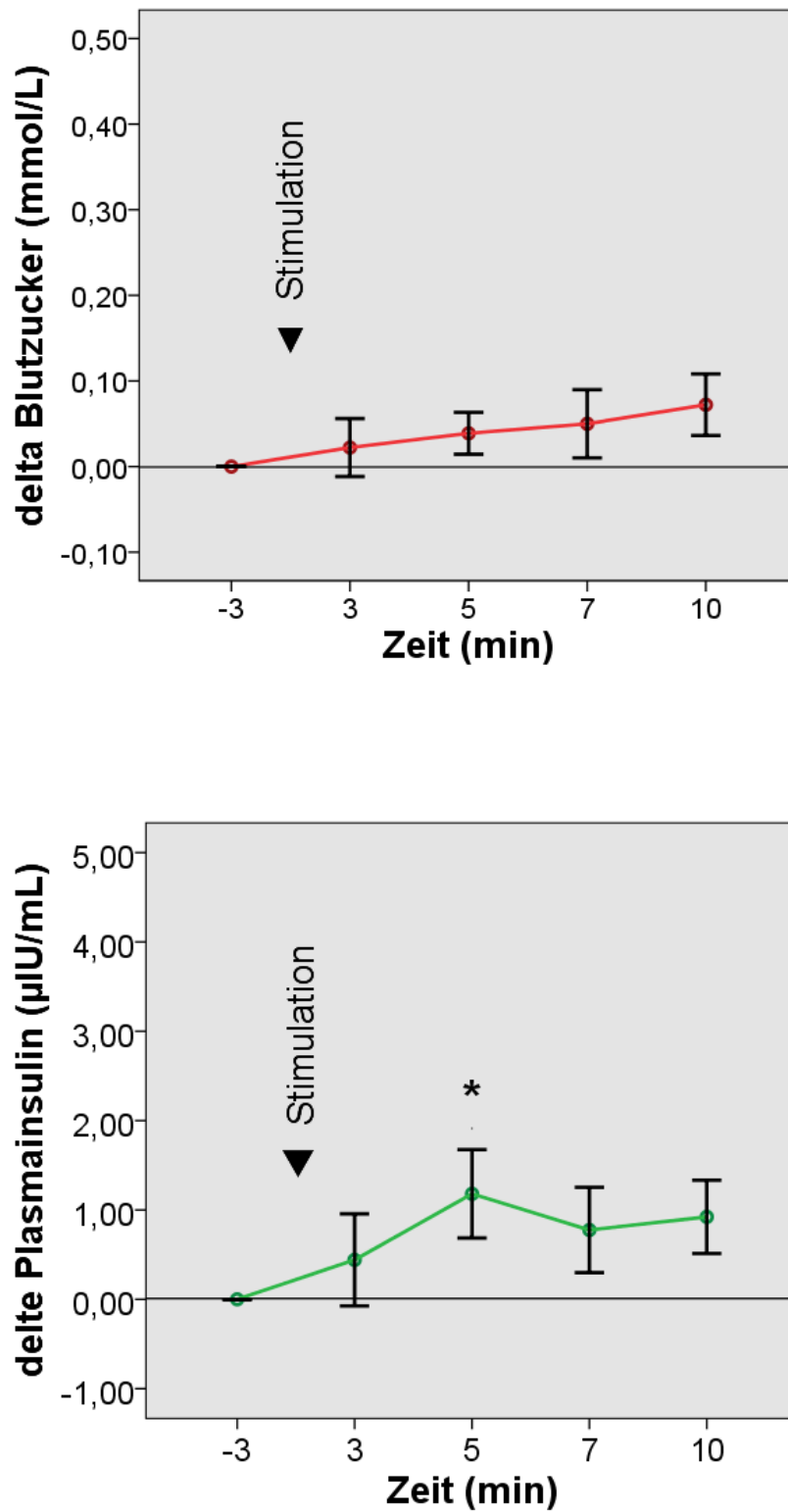


Abb. 5: Änderungen von Blutzucker (oben) und Insulinspiegel (unten) nach Applikation von Saccharin. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Stimulation. Eine signifikante Erhöhung des Plasmainsulinspiegels (*) im Vergleich zum Ausgangswert war nach fünf Minuten erreicht. (MW \pm S.E.M.).

3.3.2 Geschlecht

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht der Probanden und maximalem Anstieg des Plasmainsulins war nicht erkennbar (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelationsanalyse von Geschlecht der Probanden und der maximalen Änderung der Plasmainsulinkonzentration nach Testung von Rohrzucker und Saccharin.

		Rohrzucker	Saccharin
Geschlecht	Korrelation nach Spearman	0,40	0,04
	Signifikanz (2-seitig)	0,08	0,89

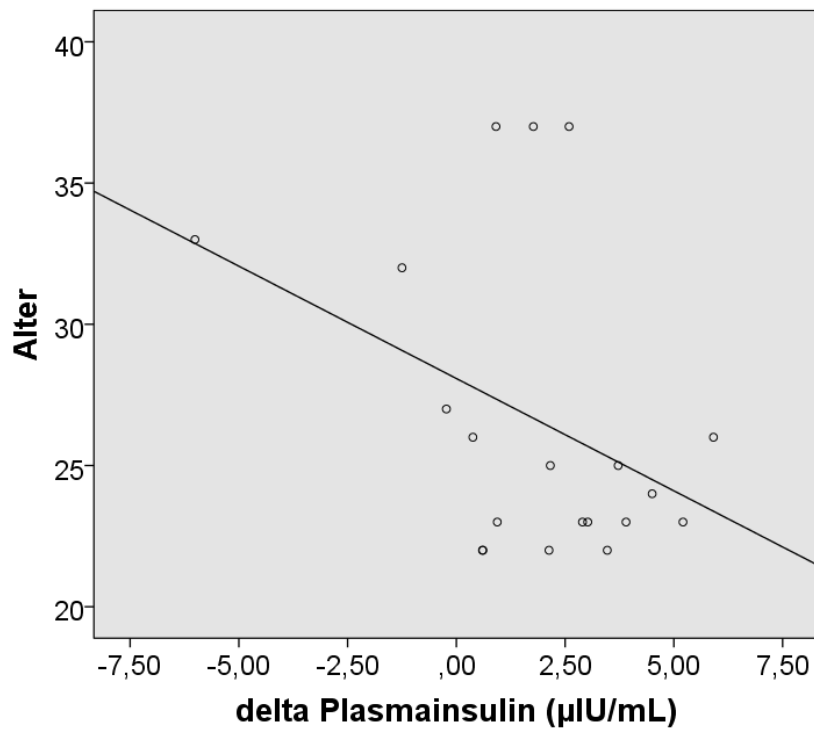
3.3.3 Alter

Die altersbezogene Auswertung ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Anstieg des Plasmainsulins nach der Stimulation zwischen den jüngeren und älteren Probanden (siehe Tabelle 8 / Abb.6).

Tabelle 8: Korrelationsanalyse von Alter der Probanden und der maximalen Änderung der Plasmainsulinkonzentration nach Testung von Rohrzucker und Saccharin.

		Rohrzucker	Saccharin
Alter	Korrelation nach Spearman	-0,39	-0,03
	Signifikanz (2-seitig)	0,09	0,91

a) Rohrzucker (R^2 Linear = 0,149)



b) Saccharin (R^2 Linear = 0,001)

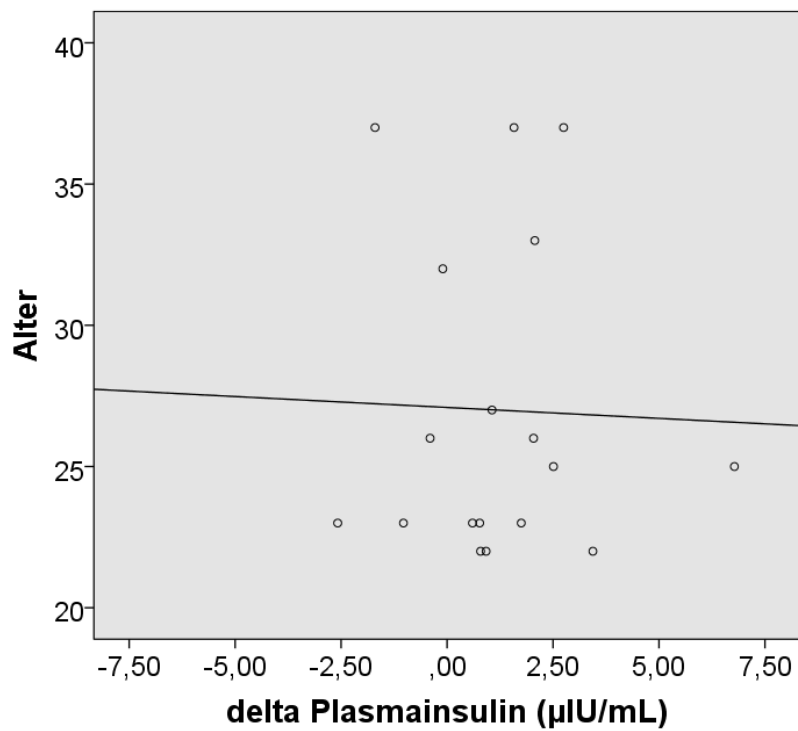


Abb. 6: Streudiagramm: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Änderung des Insulinspiegels nach Stimulation mit Rohrzucker (a) und Saccharin (b).

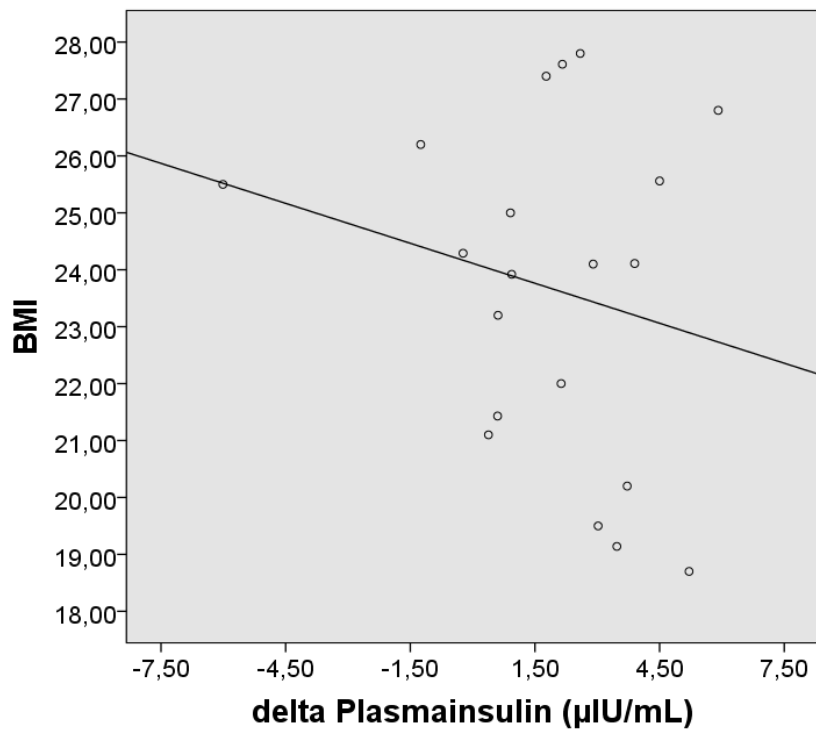
3.3.4 Body-Mass-Index

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und der maximalen Änderung des Plasmainsulins nach der Schmeckstimulation festgestellt werden (siehe Tabelle 9 / Abb. 7).

Tabelle 9: Korrelationsanalyse von BMI und der maximalen Änderung der Plasmainsulinkonzentration nach Testung von Rohrzucker und Saccharin.

		Rohrzucker	Saccharin
BMI	Korrelation nach Spearman	-0,21	-0,17
	Signifikanz (2-seitig)	0,37	0,49

a) Rohrzucker (R^2 Linear = 0,044)



b) Saccharin (R^2 Linear = 0,030)

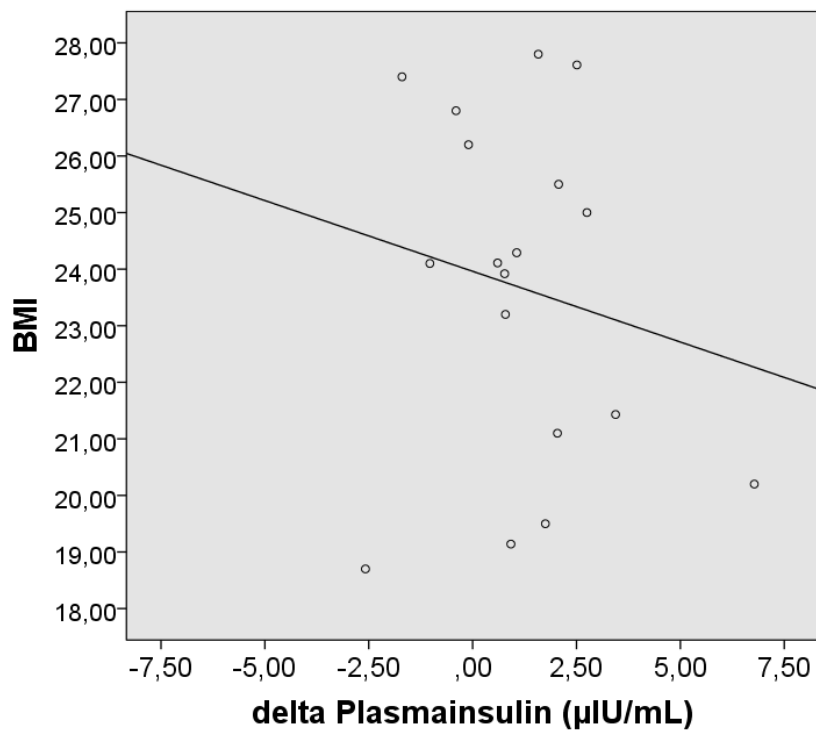


Abb. 7: Streudiagramm: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Änderung des Insulinspiegels nach Stimulation mit Rohrzucker (a) und Saccharin (b).

3.3.5 Hedonik

Für die Fragestellung, ob die Amplitude der CPIR vom individuellen Geschmacksempfinden abhängt, ordneten die Probanden die Hedonik auf einer Skala von -4 bis +4 ein. Die Einschätzung für die beiden Schmecklösungen unterschied sich signifikant ($p = 0,002$), wobei Rohrzucker ($+1,0 \pm 1,97$) von den Testpersonen angenehmer als Saccharin ($-0,5 \pm 1,61$) wahrgenommen wurde.

Eine Korrelation zwischen der Plasmainsulinkonzentration und Hedonik war nicht nachweisbar (siehe Tabelle 10 / Abb. 8).

Die Probanden wurden basierend ihrer Angabe zur Hedonik der Testsubstanzen in Gruppen eingeteilt: Rohrzucker wurde von neun Probanden mit $\leq +1$ (Gruppe R1) und von elf Probanden mit $\geq +2$ (Gruppe R2) bewertet. Korrelationsanalysen dieser Gruppen ergaben, dass kein statistischer Zusammenhang zwischen der Hedonikeinschätzung und dem Insulinspiegel nach der Schmecktestung vorlag ($r_{20} = -0,16$, $p = 0,53$).

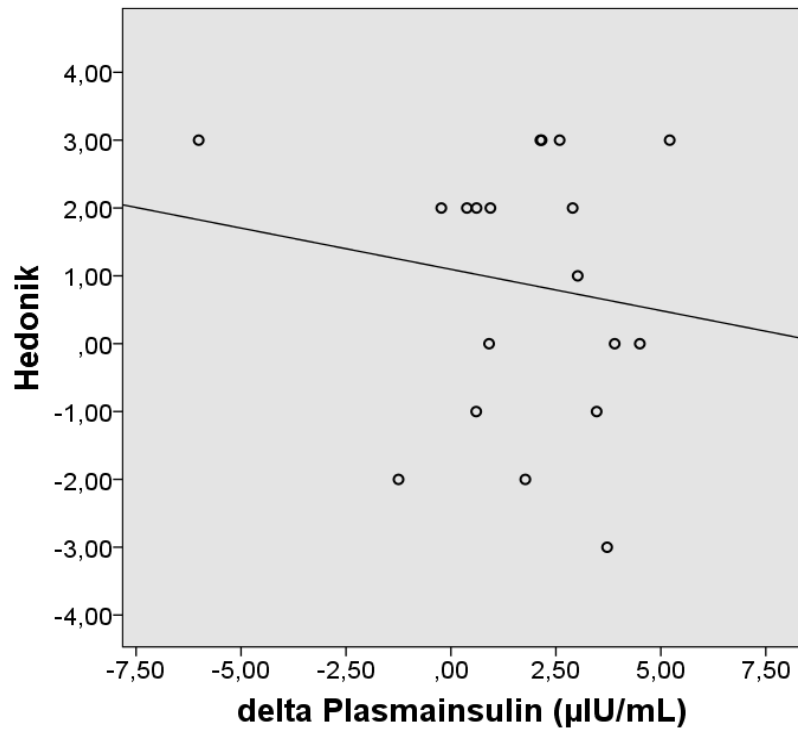
Analog dazu erfolgte die Einteilung der Testpersonen anhand ihrer Empfindung für Saccharin in zwei Gruppen. Gruppe S1 ($n = 10$) vergab für die Schmecklösung Werte von ≤ -1 , Gruppe S2 ($n = 10$) Werte von ≥ 0 . Auch hier war kein Zusammenhang zwischen Plasmainsulinspiegel und der Hedonikeinschätzung von Saccharin nachweisbar ($r_{20} = -0,15$, $p = 0,56$).

Weiterhin gibt es für beide Testsubstanzen keinen Zusammenhang zwischen der Hedonik und Alter (Rohrzucker: $p = 0,84$, Saccharin: $p = 0,23$), Geschlecht (Rohrzucker: $p = 0,39$, Saccharin: $p = 0,12$) oder BMI der Probanden (Rohrzucker: $p = 0,46$; Saccharin: $p = 0,97$).

Tabelle 10: Korrelationsanalyse der Hedonikeinschätzung für Rohrzucker und Saccharin und der maximalen Änderung der Plasmainsulinkonzentration.

		Hedonik Rohrzucker	Hedonik Saccharin
delta Plasmainsulin	Korrelation nach Spearman	-0,16	-0,15
	Signifikanz (2-seitig)	0,53	0,56

a) Rohrzucker (R^2 Linear = 0,024)



b) Saccharin (R^2 Linear = 0,021)

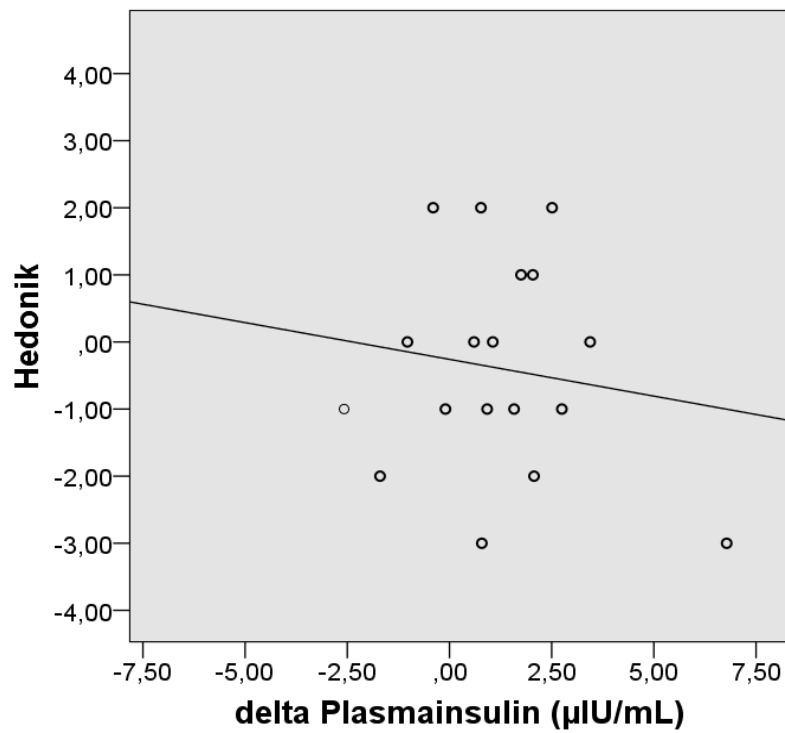


Abb. 8: Streudiagramm: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Hedonikeinschätzung der Substanzen Rohrzucker (a) und Saccharin (b) und der Änderung des Plasmainsulinspiegels.

3.3.6 Intensität

Die Intensitätseinschätzung auf einer Skala mit Werten von 1 bis 10 ergab Mittelwerte von 7,1 ($\pm 1,5$) für Rohrzucker und 6,1 ($\pm 1,5$) für Saccharin. Die Süße von Rohrzucker wurde signifikant intensiver als die Süße von Saccharin wahrgenommen ($p = 0,008$).

Korrelationsanalysen zeigten keinen Zusammenhang zwischen der maximalen Plasmainsulinkonzentration und der Intensitätseinschätzung (siehe Tabelle 11 / Abb. 9).

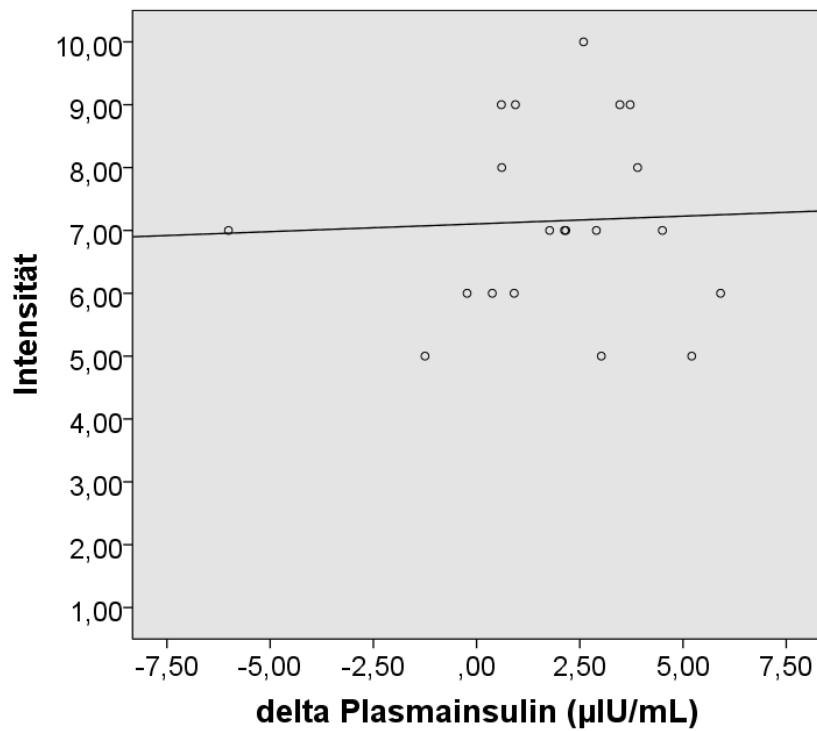
Weiterhin konnte für Rohrzucker kein Zusammenhang zwischen der empfundenen Intensität und dem Alter ($p = 0,49$), Geschlecht ($p = 0,12$) oder BMI ($p = 0,96$) der Probanden gefunden werden.

Bei Saccharin korrelierten Geschlecht und Intensitätseinschätzung miteinander ($p = 0,02$). Kein Zusammenhang bestand zwischen Intensität und Alter ($p = 0,06$) oder BMI ($p = 0,44$).

Tabelle 11: Korrelationsanalyse der Intensitätseinschätzung für Rohrzucker und Saccharin und der maximalen Änderung der Plasmainsulinkonzentration.

		Intensität Rohrzucker	Intensität Saccharin
delta Plasmainsulin	Korrelation nach Spearman	0,04	-0,20
	Signifikanz (2-seitig)	0,86	0,42

a) Rohrzucker (R^2 Linear = 0,002)



b) Saccharin (R^2 Linear = 0,041)

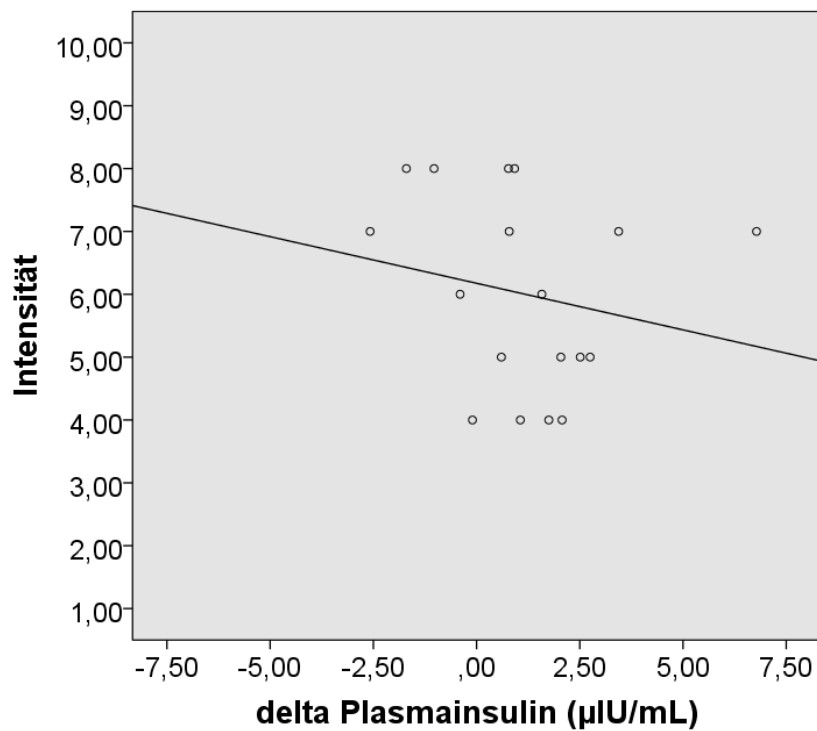


Abb. 9: Streudiagramm: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Intensitätseinschätzung der Substanzen Rohrzucker (a) und Saccharin (b) und der Änderung des Plasmainsulinspiegels.

3.3.7 Elektrogustometrie (EGM)

Vergleiche der rechts- und linksseitigen EGM-Schwellen zeigten, dass weder am Zungenrand ($p = 0,26$), noch an der Zungenspitze ($p = 0,56$) Seitendifferenzen bei den Probanden vorhanden waren. Für die rechtsseitige Zungenspitze wurde eine signifikant geringere Schwelle als für den rechtsseitigen Zungenrand gefunden ($p = 0,03$). Linksseitig lagen keine Sensibilitätsunterschiede zwischen Zungenspitze und Zungenrand vor ($p = 0,57$).

An der linken Zungenspitze wiesen die getesteten Frauen eine niedrigere EGM-Schwelle als die Männer auf ($p = 0,01$). An den anderen Messpunkten zeigte sich kein signifikanter Sensibilitätsunterschied zwischen den Geschlechtern. Die altersbezogene Auswertung ergab eine geringe Korrelation zwischen Alter und der EGM-Schwelle Zungenspitze rechts ($r = 0,49$; $p = 0,04$). Mit zunehmendem Lebensalter mussten hier stärkere Ströme für die Reizwahrnehmung appliziert werden. Für die übrigen Zungenanteile lag kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und ihrer Sensibilitätsschwelle vor.

Die Ergebnisse der elektrogustometrischen Voruntersuchung und die maximale Änderung der Plasmainsulinkonzentration nach der Schmecktestung mit Rohrzucker und Saccharin korrelierten nicht miteinander (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Korrelationsanalyse der EGM-Schwellen und des Insulinspiegelanstieges nach Stimulation mit Rohrzucker und Saccharin.

		Rohrzucker	Saccharin
Zungenspitze rechts	Korrelation nach Spearman	-0,28	0,25
	Signifikanz (2-seitig)	0,27	0,34
Zungenspitze links	Korrelation nach Spearman	-0,35	0,14
	Signifikanz (2-seitig)	0,16	0,61
Zungenrand rechts	Korrelation nach Spearman	-0,37	0,25
	Signifikanz (2-seitig)	0,13	0,36
Zungenrand links	Korrelation nach Spearman	-0,27	0,36
	Signifikanz (2-seitig)	0,27	0,17

4 Diskussion

Vor Durchführung dieser Studie wurde die elektrische Wahrnehmungsschwelle der Probanden mittels Elektrogustometrie bestimmt. Das Verfahren ist durch eine einfache Handhabung und den schnellen Nachweis neuraler Schädigungen für Forschungszwecke etabliert.^{61,65}

Der Vergleich von jüngeren und älteren Probanden ergab eine höhere Reizschwelle an der rechten Zungenspitze mit zunehmendem Lebensalter. Dieses Resultat ist vereinbar mit dem in der Literatur beschriebenen Anstieg der EGM-Schwelle.⁶¹

Hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen der CPIR und der elektrischen Reizschwelle wurde keine Korrelation festgestellt (vgl. Tabelle 12). Dieses Ergebnis entspricht der Studienlage. Die Korrelation zwischen elektrischer und chemischer Sensibilität ist, abhängig von der Reizstärke, nur gering.^{61,65} Des Weiteren handelt es sich bei der hier untersuchten Methode um eine Ganzmundtestung, während durch die EGM nur umschriebene Areale an Zungenspitze und Zungenrand untersucht werden.

Die CPIR infolge gustatorischer Reizung wurde bereits im Tierversuch nachgewiesen.^{87,90,100} In der vorliegenden Promotionsarbeit wurde untersucht, ob eine Schmeckstimulation auch beim Menschen die CPIR auslösen kann.

Dazu erfolgte die Testung von verschiedenen Schmecklösungen an gesunden Probanden. Andere bekannte CPIR-auslösende Sinnesreize sowie die Ingestion der Substanzen wurden durch den Testaufbau ausgeschlossen. Der Verlauf von Blutzucker- und Plasmainsulinspiegel wurde serochemisch beobachtet. Die Analyse der Messergebnisse erlaubt die Schlussfolgerung, dass die CPIR beim Menschen durch gustatorische Stimulation mit süßen Lösungen hervorgerufen werden kann und nicht, wie zuvor vermutet, einer Kombination aus gustatorischen, olfaktorischen und taktilen Reizen bedarf.

Zunächst wurde eine Pilotstudie mit fünf Probanden durchgeführt. Sie erhielten acht Schmecklösungen unterschiedlicher Geschmacksqualitäten. Das Blutentnahmeschema sowie die Zusammenstellung der Schmecklösungen wurden weitgehend von einer Publikation von *Tonosaki et al.* übernommen. Hier wurde die Auslösung der CPIR durch süße Substanzen bei Ratten beschrieben.⁹⁰

Bei allen Probanden der vorliegenden Studie war nach Testung von Rohrzucker und Saccharin ein Anstieg des Plasmainsulinspiegels zu verzeichnen. Stärke, Chinin-HCl

und Wasser beeinflussten nur bei wenigen Probanden den Insulinspiegel. Diese Messwerte waren nicht signifikant und können auf die spontanen Oszillationen des Basisinsulinspiegels zurückgeführt werden. MSG, Kochsalz und Zitronensäure bewirkten keine Änderungen des Insulinspiegels (vgl. Tabelle 5 / Abb. 3).

Über MSG als Auslöser der CPIR liegen nur wenige Untersuchungen vor. Bei einer Studie von *Niijima et al.* führte die Testung mit MSG-Lösung bei Ratten zu einem signifikanten Insulinanstieg. Physiologisch wurde dieser Sachverhalt damit erklärt, dass „umami“ ein Indikator für (proteinreiche) Nahrung ist.¹⁰¹ Hier muss kritisch angemerkt werden, dass die Autoren den Basisinsulinspiegel nicht in die Berechnung einbezogen haben. Es wurden nur Nüchternblutentnahmen fünf bzw. eine Minute vor der Stimulation durchgeführt. In der von *Tonosaki et al.* publizierten Studie hingegen war keine CPIR bei Ratten nach Testung der MSG-Lösung messbar.⁹⁰ Auch in der vorgelegten Arbeit zeigten sich keine Hinweise für eine CPIR nach Applikation von MSG beim Menschen.

Der in der Pilotstudie angedeutete Trend einer Insulinfreisetzung nach Stimulation mit Rohrzucker und Saccharin wurde in einer umfassenderen Untersuchung mit weiteren Probanden bestätigt. Nachgewiesen wurde eine Erhöhung des Plasmainsulins fünf Minuten nach Applikation der Testlösungen. Dieser beobachtete Anstieg des Insulinspiegels kann anhand der Referenzdaten des zuständigen Labors signifikant von den Undulationen des Basisinsulinspiegels abgegrenzt werden. Bei der Testung von Rohrzucker fielen die Messwerte im Verlauf wieder auf den Ausgangswert ab. Bei Saccharin wurde ein zweiter, nichtsignifikanter Anstieg des Insulinspiegels beobachtet. Signifikante Änderungen des Blutzuckers traten jeweils nicht auf.

Die CPIR ist als ein Anstieg des Insulinspiegels nach sensorischer Stimulation beschrieben, während der Blutzuckerspiegel konstant bleibt. Charakteristischerweise ist das Plasmainsulin in einem Intervall zwischen zwei und acht bis zehn Minuten nach der Reizapplikation erhöht, maximale Werte sind nach vier bis fünf Minuten messbar.^{73,90,100} Ein zweigipfeliges Verhalten der CPIR wurde vereinzelt als alternative Verlaufsform beschrieben.^{76,88,100} Somit sprechen die hier erzielten Ergebnisse für das Vorliegen einer CPIR nach gustatorischer Sinnesreizung mit süßen Schmecklösungen.

Auch beim Menschen wurden verschiedene Studien durchgeführt:

Yamazaki et al. untersuchten den Verlauf des Insulinspiegels nach Applikation einer glukosegetränkten Gaze auf der Zunge. Es wurde dabei ein messbarer Anstieg des

Plasmainsulins festgestellt und als CPIR gedeutet.⁷⁹ Allerdings führt die Verwendung von Gaze zu einer taktilen Reizung in der Mundhöhle, sodass die CPIR nicht sicher allein durch den Schmeckstoff ausgelöst wurde. Weiterhin wurde bei der Studie nur Glukose, jedoch kein Süßstoff getestet. Daher lassen die Ergebnisse keine Aussage darüber zu, ob die Qualität „süß“ oder die Substanz „Glukose“ die Insulinfreisetzung bewirkt. Der Basisinsulinspiegel wurde von *Yamazaki et al.* nicht berücksichtigt, sodass unklar bleibt, ob das Signifikanzniveau auch nach Abzug der physiologischen Undulationen erreicht worden wäre.

Bisher wurden wenige Studien publiziert, die die Auslösung einer CPIR beim Menschen nach gustatorischer Stimulation mit Rohrzucker und auch Süßstoff unter Berücksichtigung des Basisinsulinspiegels untersucht haben.^{2,92,94}

Bei der Studie von *Abdallah et al.* erhielten die Probanden vier Stunden vor der Untersuchung eine kohlenhydratfreie Mahlzeit. Die Testung von Rohrzucker, ungesüßter Stärke und Aspartam-Stärke erfolgte mit Tabletten, die die Probanden für fünf Minuten im Mund beließen. Ihr Blutzucker und Plasmainsulin wurde vor, während und nach der Schmecktestung kontinuierlich gemessen. Die Auswertung der Messergebnisse ergab keinen signifikanten Insulinanstieg.⁹⁴

Teff et al. testeten pürierten Apfelkuchen sowie Schmecklösungen mit Rohrzucker, Aspartam, Saccharin und Wasser. Diese Substanzen wurden für einen definierten Zeitraum wiederholt im Mund bewegt und ausgespuckt („sip-and-swip-Methode“). Eine CPIR wurde für keine Schmecklösung nachgewiesen, lediglich bei Testung des pürierten Apfelkuchens zeigte sich eine signifikante Änderung des Insulinspiegels.⁹²

Die hier vorliegende Studie kommt im Gegensatz zu den beiden zuvor genannten Publikationen zu der Schlussfolgerung, dass die CPIR durch eine gustatorische Stimulation mit Schmecklösungen ausgelöst werden kann. Als Erklärung für das abweichende Forschungsergebnis können die unterschiedlichen Versuchsanordnungen herangezogen werden. Die Studien differieren hinsichtlich Nahrungskarenz, Schmeckstoffdarbietung, Vorgehen bei der Messung des Basisinsulinspiegels, Wahl des Süßstoffes und Umfeld-situation.

Die Probanden der hier durchgeführten Untersuchung wurden angewiesen, zwölf Stunden vor der Schmecktestung eine Nahrungs- und Nikotinkarenz zu halten. Der Insulinanstieg im Rahmen der CPIR ist generell nur sehr gering und korreliert mit der Dauer der vorangegangenen Nahrungskarenz. Daher ist der cephalen Insulinreflex besser

nachweisbar, wenn vor der Stimulation keine Mahlzeit stattgefunden hat.^{83,88} Unter dieser Voraussetzung ist es hier gelungen, einen signifikanten Insulinanstieg nach der Stimulation mit süßen Substanzen festzustellen. Im Gegensatz dazu erfolgte in der Studie von *Abdallah et al.* keine Nahrungskarenz – eine CPIR wurde nicht beobachtet.⁹⁴

Ein weiterer Unterschied zwischen den Publikationen von *Teff et al.*, *Abdallah et al.* und der vorliegenden Arbeit besteht im Ablauf der Schmecktestung im engeren Sinne. Die Schmecklösungen der Studie von *Teff et al.* wurden diskontinuierlich nach der „sip-and-swip-Methode“ appliziert.⁹² Dabei sollten die Probanden die Substanzen alternierend im Mund spülen und ausspucken. *Abdallah et al.* verwendeten Tabletten mit Schmeckstoffen anstelle von Lösungen.⁹⁴ Die vorliegende Studie hingegen war an einem Tierversuch orientiert, bei dem Ratten kontinuierlich die Schmecklösungen tranken, aber aufgrund einer Ösophagusfistel nicht ingestierten.⁹⁰ Entsprechend mussten die Probanden die Substanzen kontinuierlich im Mund spülen und nach 45 Sekunden ausspeien.

Die rhythmische Insulinfreisetzung, die den Basisinsulinspiegel dezent schwanken lässt, muss von der gemessenen Insulinfreisetzung nach der Schmecktestung abgegrenzt werden. Dafür wurde in den Studien von *Teff et al.* und *Abdallah et al.* die Messung des Basisinsulinspiegels direkt vor der gustatorischen Stimulation für zwanzig Minuten (*Teff et al.*) bzw. 50 Minuten (*Abdallah et al.*) durchgeführt.^{92,94} Im Gegensatz dazu wurden die Probanden der vorgelegten Untersuchung gesondert an einem weiteren Tag für Blutentnahmen zur Bestimmung des Basisinsulinspiegels einbestellt. Es wurden über einen Zeitraum von zwölf Minuten ohne vorangehende Stimulation sieben Blutproben entnommen und der Plasmainsulinspiegel ermittelt (vgl. Abb. 2).

Sowohl *Teff et al.* als auch *Abdallah et al.* führten ihre Schmecktestungen in einer Klinik mit stationärem Aufenthalt durch. Im Gegensatz dazu kamen die Probanden der vorliegenden Untersuchung morgens zur Schmecktestung ins Forschungslabor. Bekanntermaßen wird die Insulinfreisetzung durch Katecholamine gehemmt.^{94,102} Es ist denkbar, dass dies Einfluss auch auf die CPIR hat. Möglicherweise stellten die Rahmenbedingungen bei *Teff et al.* und *Abdallah et al.* eine Stresssituationen für die Probanden dar, sodass eine Katecholaminausschüttung stattfand und die Insulinfreisetzung unterdrückt wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Süßstoff Saccharin verabreicht, da dieser im Tierversuch zur Auslösung einer CPIR geeignet war.⁹⁰ Die Probanden bei *Teff et al.* erhielten sowohl Saccharin als auch Aspartam.⁹² *Abdallah et al.* testeten Aspartam-Stärke.⁹⁴

Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der Süßstoffe ist ein Vergleich von Aspartam und Saccharin nur eingeschränkt möglich. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wahl des Süßstoffs Einfluss auf die Auslösbarkeit der CPIR hat. Bekannt ist, dass Süßstoffe substanz- und konzentrationsabhängig verschiedene Geschmackseindrücke erzeugen. Diese können süß, salzig oder bitter sein.^{103,104} Der Süßstoff Saccharin wurde von den hier teilnehmenden Probanden, konform zum wissenschaftlichen Konsens, als süß und bitter bezeichnet (vgl. Tabelle 4) und löste ebenso wie Rohrzucker eine CPIR aus. Die vorgelegte Arbeit lässt somit den Schluss zu, dass die cephalere Insulinfreisetzung durch die Qualität „süß“ bewirkt wird. Folglich ist anzunehmen, dass auch andere Süßstoffe eine CPIR induzieren können, sofern sie „süß“ schmecken.

4.1 Einflussfaktoren auf die CPIR

4.1.1 Physiologische Einflussfaktoren

Lebensalter

Ein exponentieller Abfall der gustatorischen Sensibilität wurde ab dem sechzehnten bis zwanzigsten Lebensjahr beschrieben.^{30,31} Die hier erhobenen Daten belegen jedoch keine Korrelation zwischen dem Alter der Probanden und der Höhe der CPIR (vgl. Tabelle 8 / Abb. 6). Allerdings waren die getesteten Probanden eine eher homogene Gruppe im Alter von 22 bis 37 Jahren. Die Teilnehmer von *Glanville et al.* waren 3 bis 55 Jahre alt.³⁰ *Mojet et al.* verglich ein jüngeres Kollektiv (19 bis 33 Jahre) mit einem älteren Kollektiv (60 bis 75 Jahre).³¹ Ob also die Amplitude der CPIR beim alten Menschen abnimmt, wird von der vorliegenden Untersuchung nicht beantwortet.

Es muss bedacht werden, dass in Studien bei verminderter Glukosetoleranz und manifestem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) gehäuft ein Verlust der CPIR beobachtet wurde.^{2,3,73} Da die Prävalenz des T2DM mit zunehmendem Alter ansteigt,¹⁰⁵ ist bei Untersuchung von älteren Probanden ein gehäuftes Ausbleiben der CPIR zu erwarten, obwohl die Chorda tympani intakt ist. Die Frage ist, ob mit Verlaufskontrollen durch die hier vorgestellte Methode ein CPIR-Verlust sicher festgestellt werden kann und so eine Früherkennung der Erkrankung möglich wäre. Um das zu klären, müssten Längsschnittstudien durchgeführt werden.

Weiffenbach et al. postulierten, dass die Wahrnehmungsschwelle im höheren Lebensalter für Bitteres und Saures stärker als für Süßes steigt.³⁶ Auch *Pingel et al.* beschrieben Unterschiede im Anstieg der chemischen Reizschwelle der verschiedenen Geschmacksmodalitäten beim älteren Menschen.³³

Eine Auslösung der CPIR wurde hier generell nur bei gustatorischer Stimulation mit süßen Substanzen nachgewiesen, sodass keine Aussage über einen partiellen, altersabhängigen Schmeckverlust getroffen werden kann.

Geschlecht

Zu der Frage, ob sich die gustatorische Wahrnehmungsschwelle von Frauen und Männern unterscheidet, ist die Studienlage geteilt.^{30,31,35,39-41} Untersuchungen zur CPIR wurden vorwiegend mit männlichen Probanden durchgeführt. Wenige Studien umfassten auch Frauen als Testpersonen. Bei Publikationen von *Simon et al.* sowie *Sjorstrom et al.* wurde keine signifikante Änderung des Insulinspiegels bei Frauen nach sensorischer Stimulation festgestellt.^{76,83} *Teff et al.* hingegen konnten in zwei Studien die CPIR bei Frauen und Männern nachweisen.^{88,106} Es wurde diskutiert, dass der Nachweis der CPIR bei Frauen möglicherweise schwieriger zu erbringen ist als bei Männern.

In der vorliegenden Promotionsarbeit wurde bei Frauen und Männern gleichermaßen ein cephaler Insulinreflex nach Applikation der süßen Schmecklösungen nachgewiesen. Die Amplitude der CPIR zeigte keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (vgl. Tabelle 7).

Body-Mass-Index

Die wissenschaftliche Meinung über eine Korrelation zwischen Körpergewicht bzw. BMI und Höhe der CPIR ist gespalten.

Sjorstrom et al. identifizierten eine signifikant höhere Amplitude der CPIR bei übergewichtigen Probanden nach olfaktorischer und optischer Darbietung von Nahrung.⁷⁶ *Teff et al.* wiesen nur bei adipösen Probanden mit erhöhtem Basisinsulinspiegel, nicht jedoch regelhaft bei Übergewicht, eine signifikant höhere CPIR nach.⁷⁷

In der hier vorliegenden Untersuchung wurde ebenfalls keine Korrelation zwischen dem BMI und der Amplitude der CPIR festgestellt (vgl. Tabelle 9 / Abb. 7). Die getesteten Probanden waren im Durchschnitt allerdings normosom (BMI $23,7 \pm 2,9$ kg/m²), nur sechs Probanden hatten einen BMI zwischen 25 und 30 kg/m². Im Vergleich dazu waren die BMI bei *Teff et al.* mit 30 bis 37 kg/m² ($34,2 \pm 2,8$ kg/m²) deutlich höher.⁷⁷

Daher können die hier ermittelten Resultate hinsichtlich des Einflusses des BMI auf die CPIR nur als Trend begriffen werden. Die Ergebnisse sind konform zu der Publikation von *Teff et al.*⁷⁷ Die Unterschiede zur Studie von *Sjorstrom et al.* lassen sich möglicherweise darauf zurückführen, dass dort der Basisinsulinspiegel nicht einbezogen wurde. Adipositas geht gehäuft mit einer Hyperinsulinämie¹⁰⁷ und einem erhöhten Basisinsulinspiegel einher.⁷⁷ Denkbar ist daher, dass die Ergebnisse von *Sjorstrom et al.* bei Berücksichtigung des Basisinsulinspiegels kein Signifikanzniveau erreichten.

4.1.2 Subjektiver Schmeckeindruck (Hedonik und Intensität)

Auch die Rolle individueller Vorlieben und Schmeckeindrücke auf die CPIR wird kontrovers diskutiert. Tierversuche lieferten Hinweise, dass die CPIR bei wohl-schmeckenden Substanzen stärker ausgeprägt ist.^{78,80}

Beim Menschen wurden unterschiedliche Ergebnisse publiziert. *Bellisle et al.* konstatierten eine höhere Amplitude der CPIR nach Applikation von schmackhafter Nahrung.^{81,82} Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem maximalen Insulinanstieg fünf Minuten nach Reizdarbietung und der Hedonikbewertung festgestellt. Jedoch war bei den genannten Studien keine ausschließlich gustatorische Stimulation erfolgt. Auch taktile und olfaktorische Reize waren vorhanden.

Teff et al. wiesen 1996 keine Korrelation zwischen Hedonik und CPIR nach. In der Studie wurde ein sogenanntes „Sham-Feeding“ durchgeführt: Die Probanden mussten Nahrung über einen Zeitraum von zwei Minuten wiederholt kauen und ausspucken. Auch hier fand neben der gustatorischen eine visuelle, taktile und olfaktorische Stimulation statt.⁸⁸

Die Vermutung, dass die Menge der Insulinfreisetzung bei der CPIR im Zusammenhang mit der subjektiven Wahrnehmung der Probanden steht, wurde auch in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen Hedonik- oder Intensitätsbewertung der Probanden und der CPIR nachgewiesen (vgl. Tabelle 10 / Abb. 8 und Tabelle 11 / Abb. 9).

Die Versuchspersonen belegten Rohrzucker hinsichtlich Hedonik und Intensität mit höheren Werten als Saccharin. Signifikante Unterschiede der CPIR von beiden süß schmeckenden Substanzen wurden aber nicht festgestellt.

Dieses Ergebnis bestätigt die Schlussfolgerungen von *Teff et al.*, dass eine Korrelation von Hedonik und CPIR bei Testung „richtiger“ Nahrung nachgewiesen wurde, nicht aber bei Reizung einzelner Sinnessysteme.⁸⁸ Für eine rein gustatorische Stimulation wurde bei näherer Betrachtung bisher nie ein Zusammenhang zwischen subjektivem Schmeckeindruck und CPIR belegt.

4.2 Eignung der CPIR zur Überprüfung der Schmeckfunktion

Indikationen für die Durchführung einer gustatorischen Prüfung wurden unter anderem in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie benannt.⁴⁸ Neben diagnostischen Fragestellungen sind gutachterliche Tätigkeiten ein wichtiges Einsatzgebiet für Schmecktestungen.⁵ Von Relevanz sind Gutachten beispielsweise beim Vorwurf iatrogenen Schmeckstörungen, wie sie infolge chirurgischer Eingriffe im Mittelohr beschrieben wurden.^{51,108}

Etablierte Verfahren zur Bestimmung der gustatorischen Sensibilität basieren auf chemischer^{57,59} oder elektrischer Reizung.⁶³ Es existieren zahlreiche Methoden, die oft nur bei guter Compliance der Patienten durchführbar sind. Einerseits ist das intellektuelle Verständnis der Aufgabenstellung erforderlich, andererseits sind die Resultate, beispielsweise bei einem Rentenbegehren, zugunsten des Patienten leicht manipulierbar.

Bei der hier vorliegenden Methode scheint die Manipulation der Testergebnisse ausgeschlossen zu sein. Die Messgröße „Plasmainsulinspiegel“ kann nicht willkürlich beeinflusst werden. Anders als bei vielen anderen Schmecktestungen kann auf Angaben des Patienten zu seiner Wahrnehmung verzichtet werden. Das legt die Schlussfolgerung nahe, dass auf die hier beschriebene Art gewonnenen Ergebnisse objektivere Aussagen bezüglich der Schmeckfunktion liefern als andere anerkannte Methoden.

Jedoch sind eine Schwellenbestimmung und die Erfassung von bestimmten Qualitäten bei partiellem Schmeckverlust, wie er beispielsweise im höheren Alter beschrieben wurde,^{33,36} nicht möglich.

In der vorliegenden Studie konnte aufgezeigt werden, dass die Stimulation mit süßen Schmecklösungen bei gesunden Probanden die CPIR auslöst. Da es sich um einen cephalen Reflex handelt, lässt ein Insulinstieg auf die Intaktheit des gesamten Reflexbogens schließen. Damit ist eine bilaterale Läsion der Chorda tympani, dem afferenten Schenkel, ausgeschlossen. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss jedoch erwogen werden, dass auch an anderen Stellen des Reflexbogens eine Schädigung möglich ist. So ist beispielsweise nach einer Vagotomie,¹⁰⁰ infolge einer β -Zell-Dysfunktion bei chronischer Pankreatitis¹⁰⁹ und gelegentlich bei Essstörungen⁸⁸ keine CPIR nachweisbar. Der o.g. Verlust der CPIR bei gestörter Glukosetoleranz und T2DM stellt eine weitere Einschränkung der Testmethode, insbesondere bei älteren Menschen, dar.^{2,3,73,105}

Bei Ageusien zentraler Ätiologie wie bei Multipler Sklerose^{110,111} und nach Apoplexia cerebri¹¹² kann der Reflexbogen je nach Lokalisation der Läsion intakt oder unterbrochen sein. Auch bei frontaler Enzephalomalazie sowie Atrophien im Bereich des Bulbus olfactorius und vorderen Temporallappens können Schmeckstörungen auftreten.¹¹³ Bei diesen Beispielen kann kein Rückschluss vom Vorhandensein einer CPIR auf die Schmeckfähigkeit getroffen werden.

Nachteil einer gustatorischen Prüfung auf CPIR-Grundlage ist darüber hinaus, dass die Blutentnahme ein invasives Verfahren mit dem Risiko u.a. einer Thrombophlebitis ist und auch bei Spritzenphobie nicht durchgeführt werden kann.

Zusammenfassend ist die vorliegende Methode unter Studienbedingungen bei ausgewählten Probanden zur Überprüfung der gustatorischen Funktion gut geeignet. Die klinische Anwendbarkeit als Schmecktestung ist aufgrund der zahlreichen Ausschlusskriterien jedoch eingeschränkt.

In der Praxis denkbar wäre ein CPIR-basierter Schmecktest als Kontrolluntersuchung nach einem auffälligen etablierten Screeningtest, wenn beispielsweise Zweifel an Compliance und Motivation des Patienten bestehen.

4.3 Methodenkritik

Die verwendeten Lösungen wurden in der Zentralapotheke der Universitätsmedizin Rostock angefertigt. Alle Probanden erhielten für die Versuche Proben der gleichen Charge. Somit ist ein systemischer Fehler durch den Herstellungsprozess der Testsubstanzen ausgeschlossen.

Eine Untersuchung unter stationären Bedingungen war nicht möglich. Die Probanden erschienen morgens zur Testung. Da der Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme die CPIR beeinflusst,^{83,88} wurde den Versuchspersonen im Vorfeld die Notwendigkeit der Nahrungskarenz erklärt. Studien über den Einfluss der morgendlichen Mundhygiene auf den Insulinspiegel liegen momentan nicht vor. Ein Einfluss einer gustatorischen und mechanischen Reizung durch Zahnpasta und Zahnbürste auf die CPIR ist nicht belegt, aber vorstellbar. Deshalb wurden die Probanden angehalten, zwölf Stunden vor der Untersuchung auf das Zähneputzen zu verzichten. Die Compliance der Versuchspersonen wurde vorausgesetzt, konnte aber nicht überprüft werden. Sollten sie entgegen der Anordnung vor der Testung gegessen, getrunken, geraucht oder die Zähne geputzt haben, ist eine Verfälschung der Ergebnisse denkbar.

Die Blutentnahmetechnik weist Unterschiede zu den Methoden der zitierten vergleichbaren Studien auf. In der vorliegenden Studie wurde anstelle von arterialisiertem Blut venöses Blut entnommen und untersucht. Es ist unwahrscheinlich, dass die Blutentnahmetechnik das Ergebnis signifikant beeinflusst. Die Messmethoden zur serochemischen Bestimmung der Insulin- und Blutzuckerkonzentration ähnelten denen vorangegangener Tierversuche durch *Tonosaki et al.*⁹⁰

Renwick et al. kritisierten, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt sei, da nur bei fünf Probanden alle acht Substanzen getestet wurden. Weiterhin gaben die Autoren zu bedenken, dass Stärke und Wasser bei der Pilotuntersuchung zwar eine höhere Auslenkung des Insulinspiegels bewirkten als Rohrzucker und Saccharin, jedoch nicht näher untersucht wurden.¹¹⁴

Dem ist entgegenzusetzen, dass ein Anstieg des Insulinspiegels nach Testung von Stärke und Wasser bei jeweils nur einem Probanden auftrat. Rohrzucker und Saccharin führten im Unterschied dazu bei allen Versuchspersonen zur Elevation des Plasma-insulins.

Abschließend muss kritisch angemerkt werden, dass die Studie mit zwanzig Versuchspersonen verhältnismäßig klein angelegt war. Es sind zwar Aussagen zu statistischen Zusammenhängen möglich, eine umfassendere Untersuchung an einem größeren Probandenkollektiv ist aber wünschenswert. Insbesondere für die Fragestellungen über den Einfluss von Alter, Geschlecht und BMI auf die CPIR ist die Rekrutierung weiterer Probanden sinnvoll.

5 Zusammenfassung

Cephalere Reflexe bereiten den Körper auf die Nahrungsaufnahme und Verdauung vor. Für diese Erkenntnis erhielt Pawlow schon 1904 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.^{1,2} Bei der Cephalic Phase Insulin Release (CPIR) handelt sich um einen sehr flüchtigen Anstieg des Plasmainsulinspiegels nach sensorischer Stimulation. Der Blutzuckerspiegel zeigt charakteristischerweise keine signifikanten Änderungen. Als Auslöser der CPIR wurden unterschiedliche Sinnesreize beschrieben.^{2,74,75}

Bisher ist unklar, ob die CPIR beim Menschen durch gustatorische Stimulation hervorgerufen werden kann. Daher wurde in dieser Arbeit das Auftreten des cephalen Insulinreflexes infolge einer Schmeckreizung untersucht.

Zunächst musste ein Testaufbau gestaltet werden, der optische, olfaktorische und taktile Sinnesreize ausschließt. Unter dieser Vorgabe erfolgten Versuche mit klaren Flüssigkeiten. In einer Pilotuntersuchung wurden neben Wasser Schmecklösungen verwendet, die die fünf Geschmacksmodalitäten umfassen. Die Studie erfolgte als Doppelblindversuch.

An jedem Versuchstag erhielten gesunde Probanden eine Testsubstanz, die sie 45 Sekunden lang im Mund spülten und anschließend ausspuckten. Danach mussten sie die Qualität, Hedonik und Intensität der Probe einschätzen. Vor, während und nach der Reizapplikation erfolgten zu definierten Zeitpunkten Blutentnahmen, um den Verlauf von Blutzucker- und Plasmainsulinspiegel zu bestimmen. Zudem wurden die Probanden gesondert für Blutentnahmen einbestellt, um den Basisinsulinspiegel ohne vorangehende Stimulation über einen Zeitraum von zwölf Minuten zu messen.

Es stellte sich in der Pilotuntersuchung heraus, dass „süß“ schmeckende Substanzen als CPIR-Auslöser in Frage kommen. Wasser und Lösungen der Qualitäten sauer, bitter, salzig und umami bewirkten keinen Anstieg des Insulinspiegels.

In der Folgestudie mit weiteren Probanden bestätigte sich dieser Trend bei Rohrzucker und Saccharin. Jeweils fünf Minuten nach Applikation der Schmecklösungen war ein statistisch signifikanter Anstieg des Plasmainsulinspiegels messbar. Dieser ließ sich von den spontanen Undulationen des Basisinsulinspiegels abgrenzen. Der Blutzuckerspiegel blieb konstant. Dieses Resultat erlaubt die Schlussfolgerung, dass eine gustatorische Reizung mit geeigneten Substanzen beim gesunden Menschen die CPIR auslösen kann.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Qualität „süß“ Voraussetzung für die Auslösung einer CPIR durch Schmeckstimulation ist und dass neben Rohrzucker und Saccharin mutmaßlich auch andere „süß“ schmeckende Substanzen eine CPIR hervorrufen können.

Die statistische Analyse der Messdaten belegte keine Korrelation zwischen Alter, BMI oder Geschlecht der Probanden und der Amplitude der CPIR. Auch die subjektive Einschätzung von Intensität und Hedonik der Lösungen durch die Versuchspersonen korrelierte nicht mit der Höhe der CPIR.

Angesichts der Ergebnisse stellte sich die Frage, ob eine Überprüfung der Schmeckfunktion auf CPIR-Grundlage möglich ist. Der Nachweis einer CPIR erlaubt den Rückschluss auf die Intaktheit der Chorda tympani. Eine Manipulation der Testergebnisse durch den Patienten ist schwer vorstellbar.

Allerdings ist eine Hypo- oder Ageusie bei einigen Erkrankungen des ZNS trotz Auftreten der CPIR möglich. Demgegenüber ist das Ausbleiben der CPIR beispielsweise nach Vagotomie oder bei Diabetes mellitus nicht gleichbedeutend mit einer Schmeckstörung. Weiterhin ist nicht klar, ob auch partielle Schmeckverluste einzelner Qualitäten und regionale Störungen detektiert werden können.

Bei Berücksichtigung dieser Aspekte ist die Methode als Screenigtest bei Schmeckstörungen nicht geeignet, jedoch beispielsweise bei Verdacht auf ein Rentenbegehren als Kontrolluntersuchung denkbar.

Weiterhin unklar bleibt, ob Verlaufskontrollen der CPIR zur Früherkennung eines T2DM geeignet sind. Dem liegt zugrunde, dass die Prävalenz des T2DM mit zunehmendem Lebensalter ansteigt und eine gestörte Glukosetoleranz mit dem Verlust der CPIR einhergeht.

6 Thesen

- Der Basisinsulinspiegel weist einen wellenförmigen Verlauf ohne signifikante Änderungen zwischen zwei Messzeitpunkten auf.
- Um Aussagen über eine mögliche Auslösbarkeit der CPIR durch gustatorische Stimulation zu erhalten, ist die Mitreizung anderer Sinnessysteme möglichst auszuschließen.
- Klare, farblose Flüssigkeiten sind für die Schmeckstimulation geeignet.
- Die Schmecklösungen werden kontinuierlich 45 Sekunden im Mund gespült und anschließend ausgespien. Damit wird die Ingestion verhindert.
- Es wurden in der Pilotstudie mit fünf gesunden Probanden Lösungen mit Rohrzucker, Saccharin, Zitronensäure, Kochsalz, Chinin-HCl, MSG, Stärke und Wasser verabreicht. Nur bei den süß schmeckenden Substanzen (Rohrzucker und Saccharin) war ein Anstieg des Plasmainsulins messbar.
- Der Blutzuckerspiegel wies im Beobachtungszeitraum bei keiner der acht Schmecklösungen signifikante Änderungen auf.
- Die Folgestudie mit insgesamt zwanzig gesunden Probanden bestätigte, dass Rohrzucker und Saccharin eine CPIR induzieren.
- Es ergibt sich die Annahme, dass die Qualität „süß“ Voraussetzung für die Auslösung einer CPIR ist. Daher ist es denkbar, dass außer Rohrzucker und Saccharin auch andere „süß“ schmeckende Substanzen eine CPIR bewirken.
- Die CPIR ist der signifikante Anstieg des Plasmainsulins mit einem Maximum fünf Minuten nach gustatorischer Stimulation bei konstantem Blutzuckerspiegel.
- Bei Rohrzucker sank der Plasmainsulinspiegel innerhalb von zehn Minuten nach Reizdarbietung auf das Ausgangsniveau ab. Saccharin bewirkte einen zweiten, nichtsignifikanten Anstieg des Plasmainsulins nach zehn Minuten.
- Die CPIR kann von den spontanen Oszillationen des Basisinsulinspiegels abgegrenzt werden.
- Es wurde keine Korrelation zwischen elektrischer Wahrnehmungsschwelle und der Amplitude der CPIR festgestellt.

-
- Die subjektive Einschätzung von Hedonik und Intensität der Schmecklösungen durch die Probanden korreliert nicht mit der Amplitude der CPIR.
 - Keine Korrelation wurde zwischen dem BMI, Alter und Geschlecht der Probanden und der Amplitude der CPIR nachgewiesen. Testungen an einem größeren, heterogenen Kollektiv sind wünschenswert.
 - Die CPIR-Auslösung durch Schmeckstimulation lässt Rückschlüsse auf die Intaktheit des cephalen Reflexbogens zu (Afferenz: Chorda tympani / Efferenz: N. vagus / Erfolgsorgan: endokrines Pankreas).
 - Keine CPIR tritt trotz intakter Schmeckleistung auf, wenn Läsionen an anderen Orten des Reflexbogens vorliegen (z.B. nach Vagotomie, β -Zell-Dysfunktion).
 - Allerdings tritt die CPIR theoretisch auch bei Hypo- und Ageusien zentraler Ursache auf (z.B. Apoplexia cerebri, Multiple Sklerose).
 - Da die Ergebnisse der angewandten Methode nicht durch den Patienten manipulierbar sind, ist sie als Kontrolluntersuchung, beispielsweise bei Verdacht auf ein Rentenbegehren, denkbar.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Maschack, S. (2004): Die Entwicklung von Lerntheorien: Der Behaviorismus. 1. Aufl. s.l: GRIN Verlag. Online verfügbar unter http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/85387.
- 2 Teff, K. L. (2011): How neural mediation of anticipatory and compensatory insulin release helps us tolerate food. In: *Physiol. Behav.* 103 (1), S. 44–50.
- 3 Teff, K. (2000): Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: endocrine responses. In: *Appetite* 34 (2), S. 206–213
- 4 Suzuki, T. (2007): Cellular mechanisms in taste buds. In: *Bull. Tokyo Dent. Coll.* 48 (4), S. 151–161.
- 5 Hummel, T.; Welge-Lüssen, A. (2009): Riech- und Schmeckstörungen. Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen. Stuttgart ;, New York, NY: Thieme.
- 6 Sönmez, M. F.; Balcioglu, E.; Ozdamar, S.; Yakan, B. (2012): Filiform papillae do not have taste buds. In: *Braz J Otorhinolaryngol* 78 (4), S. 7
- 7 Deetjen, P.; Alzheimer, C. (2005): Physiologie. 4. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- 8 Heckmann, M.; Lang, F.; Schmidt, R. F. (2011): Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. 31. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch).
- 9 Welsch, U.; Sobotta, J. (2006): Lehrbuch Histologie. Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie ; mit 21 Tabellen. 2. Aufl. München; Jena: Elsevier, Urban und Fischer.
- 10 Miller, I. J.; Reedy, F. E. (1990): Variations in human taste bud density and taste intensity perception. In: *Physiol. Behav* 47 (6), S. 1213–1219.
- 11 Miller, I. J.; Reedy, F. E. (1990): Quantification of fungiform papillae and taste pores in living human subjects. In: *Chem. Senses* 15 (3), S. 281–294.
- 12 Rollin, H. (1975): Funktionsprüfungen und Störungen des Geschmackssinnes. In: *Arch Otorhinolaryngol* 210 (1), S. 165–218.
- 13 Höfer, D.; Püschel, B.; Drenckhahn, D. (1996): Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alpha-gustducin. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93 (13), S. 6631–6634.

- 14 Deshpande, D. A.; Wang, W. C. H.; McIlmoyle, E. L.; Robinett, K. S.; Schilling, R. M.; An, S. S. et al. (2010): Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. In: *Nat. Med.* 16 (11), S. 1299–1304.
- 15 Braun, T.; Mack, B.; Kramer, M. F. (2011): Solitary chemosensory cells in the respiratory and vomeronasal epithelium of the human nose: a pilot study. In: *Rhinology* 49 (5), S. 507–512.
- 16 Löffler, G.; Petrides, P. E.; Heinrich, P. C. (2007): Biochemie und Pathobiochemie. 8. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- 17 Beidler, L. M.; Smallman, R. L. (1965): Renewal of cells within taste buds. In: *J. Cell Biol* 27 (2), S. 263–272.
- 18 Lindemann, B. (2001): Receptors and transduction in taste. In: *Nature* 413 (6852), S. 219–225.
- 19 Murray, R. G. (1986): The mammalian taste bud type III cell: a critical analysis. In: *J. Ultrastruct. Mol. Struct. Res.* 95 (1-3), S. 175–188
- 20 Sano, C. (2009): History of glutamate production. In: *Am. J. Clin. Nutr.* 90 (3), S. 728S-732S
- 21 Mizushige, T.; Inoue, K.; Fushiki, T. (2007): Why is fat so tasty? Chemical reception of fatty acid on the tongue. In: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 53 (1), S. 1–4
- 22 Galindo, M. M.; Voigt, N.; Stein, J.; van Lengerich, J.; Raguse, J.-D.; Hofmann, T. et al. (2012): G protein-coupled receptors in human fat taste perception. In: *Chem. Senses* 37 (2), S. 123–139
- 23 Zhang, Y.; Hoon, M. A.; Chandrashekar, J.; Mueller, K. L.; Cook, B.; Wu, D. et al. (2003): Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. In: *Cell* 112 (3), S. 293–301
- 24 Behrends, J.; Bischofberger, J.; Deutzmann, R. (2012): Duale Reihe Physiologie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme
- 25 Yarmolinsky, D. A.; Zuker, C. S.; Ryba, N. J. P. (2009): Common sense about taste: from mammals to insects. In: *Cell* 139 (2), S. 234–244
- 26 Huang, A. L.; Chen, X.; Hoon, M. A.; Chandrashekar, J.; Guo, W.; Tränkner, D. et al. (2006): The cells and logic for mammalian sour taste detection. In: *Nature* 442 (7105), S. 934–938
- 27 Behrens, M.; Reichling, C.; Batram, C.; Brockhoff, A.; Meyerhof, W. (2009): Bitter taste receptors and their cells. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1170, S. 111–115
- 28 Chandrashekar, J.; Hoon, M. A.; Ryba, N. J. P.; Zuker, C. S. (2006): The receptors and cells for mammalian taste. In: *Nature* 444 (7117), S. 288–294

- 29 Fark, T. (2012): Entwicklung eines Schmecktests für Schulkinder im Alter zwischen fünf und sieben Jahren. Dissertation. Technische Universität Dresden
- 30 Glanville, E. V.; Kaplan, A.R; Fischer, R. (1964): Age, sex and taste sensitivity. In: *J Gerontol* 19, S. 474–478.
- 31 Mojet, J.; Christ-Hazelhof, E.; Heidema, J. (2001): Taste perception with age: generic or specific losses in threshold sensitivity to the five basic tastes? In: *Chem. Senses* 26 (7), S. 845–860
- 32 Soter, A.; Kim, J.; Jackman, A.; Tourbier, I.; Kaul, A.; Doty, R. L. (2008): Accuracy of self-report in detecting taste dysfunction. In: *Laryngoscope* 118 (4), S. 611–617
- 33 Pingel, J.; Ostwald, J.; Pau, H. W.; Hummel, T.; Just, T. (2010): Normative data for a solution-based taste test. In: *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267 (12), S. 1911–1917
- 34 Schiffman, S. S. (1997): Taste and smell losses in normal aging and disease. In: *JAMA* 278 (16), S. 1357–1362
- 35 Matsuda, T.; Doty, R. L. (1995): Regional taste sensitivity to NaCl: relationship to subject age, tongue locus and area of stimulation. In: *Chem. Senses* 20 (3), S. 283–290
- 36 Weiffenbach, J. M.; Baum, B. J.; Burghauer, R. (1982): Taste thresholds: quality specific variation with human aging. In: *J Gerontol* 37 (3), S. 372–377
- 37 Berndt, H.; Gerhardt, H. J.; Wagner, H. (1966): Zur klinischen Elektrogustometrie. Die Abhängigkeit der Geschmacksschwelle vom Alter. In: *HNO* 14 (11), S. 340–343
- 38 Grant, R.; Ferguson, M. M.; Strang, R.; Turner, J. W.; Bone, I. (1987): Evoked taste thresholds in a normal population and the application of electrogustometry to trigeminal nerve disease. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 50 (1), S. 12–21
- 39 Glanville, E. V.; Kaplan, A. R. (1965): The menstrual cycle and sensitivity of taste perception. In: *Am. J. Obstet. Gynecol* 92, S. 189–194
- 40 Fikentscher, R.; Roseburg, B.; Spinar, H.; Bruchmuller, W. (1977): Loss of taste in the elderly: sex differences. In: *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2 (3), S. 183–189
- 41 Roseburg, B.; Fikentscher, R. (1976): Die Indikation zur Olfaktometrie und Gustometrie. In: *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 55 (12), S. 945–949
- 42 Rollin, H. (1973): Elektrische Geschmacksschwellen der Zunge und des weichen Gaumens. II. Einfluss von Lebensalter, Geschlecht und Rauchgewohnheiten. In: *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 204 (1), S. 81–88

- 43 Nakazato, Mahoko; Endo, S.; Yoshimura, I.; Tomita, H. (2002): Influence of aging on electrogustometry thresholds. In: *Acta Otolaryngol Suppl* (546), S. 16–26
- 44 Donaldson, L. F.; Bennett, L.; Baic, S.; Melichar, J. K. (2009): Taste and weight: Is there a link? In: *Am. J. Clin. Nutr.* 90 (3), S. 800S-803S
- 45 Overberg, J.; Hummel, T.; Krude, H.; Wiegand, S. (2012): Differences in taste sensitivity between obese and non-obese children and adolescents. In: *Arch. Dis. Child.* 97 (12), S. 1048–1052
- 46 Simchen, U.; Koebnick, C.; Hoyer, S.; Issanchou, S.; Zunft, H-J F. (2006): Odour and taste sensitivity is associated with body weight and extent of misreporting of body weight. In: *Eur J Clin Nutr* 60 (6), S. 698–705
- 47 Gent, J. F.; Goodspeed, R. B.; Zaganiski, R. T.; Catalanotto, F. A. (1987): Taste and smell problems: validation of questions for the clinical history. In: *Yale J Biol Med* 60 (1), S. 27–35
- 48 AWMF (2007): Schmeckstörungen – Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie (AWMF-Leitlinien-Register, 017/052). Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-052_S2_Schmeckstoerungen__mit_Algorithmus__05-2007_05-2011_01.pdf
- 49 Thurnher, D.; Grasl, M. C.; Erovic, B. M.; Lercher, P. (2011): HNO-Heilkunde. Ein symptomorientiertes Lehrbuch. In: *HNO-Heilkunde*
- 50 Reiter, E. R.; DiNardo, L. J.; Costanzo, R.M (2006): Toxic effects on gustatory function. In: *Adv. Otorhinolaryngol.* 63, S. 265–277
- 51 Saito, T.; Manabe, Y.; Shibamori, Y.; Yamagishi, T.; Igawa, H.; Tokuriki, M. et al. (2001): Long-term follow-up results of electrogustometry and subjective taste disorder after middle ear surgery. In: *Laryngoscope* 111 (11 Pt 1), S. 2064–2070
- 52 Hamada, N.; Endo, S.; Tomita, H. (2002): Characteristics of 2278 patients visiting the Nihon University Hospital Taste Clinic over a 10-year period with special reference to age and sex distributions. In: *Acta Otolaryngol Suppl* (546), S. 7–15
- 53 Knecht, M.; Huttenbrink, K. B.; Hummel, T. (1999): Störungen des Riechens und Schmeckens. In: *Schweiz Med Wochenschr* 129 (27-28), S. 1039–1046
- 54 Henkin, R. I.; Gill, J. R.; Bartter, F. C. (1963): Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. In: *J Clin Invest* 42 (5), S. 727–735
- 55 Gudziol, H.; Hummel, T. (2007): Normative values for the assessment of gustatory function using liquid tastants. In: *Acta Otolaryngol* 127 (6), S. 658–661

- 56 Ahne, G.; Erras, A.; Hummel, T.; Kobal, G. (2000): Assessment of gustatory function by means of tasting tablets. In: *Laryngoscope* 110 (8), S. 1396–1401
- 57 Mueller, C.; Kallert, S.; Renner, B.; Stiassny, K.; Temmel, A. F. P.; Hummel, T.; Kobal, G. (2003): Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". In: *Rhinology* 41 (1), S. 2–6
- 58 Landis, B. N.; Welge-Luessen, A.; Brämerson, A.; Bende, M.; Mueller, C. A.; Nordin, S.; Hummel, T. (2009): "Taste Strips" - a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. In: *J. Neurol.* 256 (2), S. 242–248
- 59 Hummel, T.; Erras, A.; Kobal, G. (1997): A test for the screening of taste function. In: *Rhinology* 35 (4), S. 146–148
- 60 Grant, R.; Miller, S.; Simpson, D.; Lamey, P. J.; Bone, I. (1989): The effect of chorda tympani section on ipsilateral and contralateral salivary secretion and taste in man. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 52 (9), S. 1058–1062
- 61 Murphy, C.; Quiñonez, C.; Nordin, S. (1995): Reliability and validity of electrogustometry and its application to young and elderly persons. In: *Chem. Senses* 20 (5), S. 499–503
- 62 Tomita, H.; Ikeda, M. (2002): Clinical use of electrogustometry: strengths and limitations. In: *Acta Otolaryngol Suppl* (546), S. 27–38
- 63 Haberland, E. J.; Fikentscher, R.; Roseburg, B. (1974): Ein neues Elektrogustometer. In: *M Schr Ohrenheilk* (108), S. 254–258
- 64 Roseburg, B.; Fikentscher, R. (1984): Riech- und Schmeckstörungen. HNO-Begutachtung. 2. Auflage. Leipzig: Georg-Thieme
- 65 Stillman, J. A.; Morton, R. P.; Hay, K. D.; Ahmad, Z.; Goldsmith, D. (2003): Electrogustometry: strengths, weaknesses, and clinical evidence of stimulus boundaries. In: *Clin Otolaryngol Allied Sci* 28 (5), S. 406–410
- 66 Limpert, P. M. (2010): Adaptation und Habituation bei repetitiver Geschmacksreizung mittels objektiver Gustometrie. Dissertation. Freidrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- 67 Hummel, T.; Genow, A.; Landis, B. N. (2010): Clinical assessment of human gustatory function using event related potentials. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 81 (4), S. 459–464
- 68 Small, D. M.; Gregory, M. D.; Mak, Y. E.; Gitelman, D.; Mesulam, M. M.; Parrish, T. (2003): Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. In: *Neuron* 39 (4), S. 701–711
- 69 Schneider, F.; Fink, G. R. (2007): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Heidelberg: Springer Medizin

- 70 Hummel, C.; Frasnelli, J.; Gerber, J.; Hummel, T. (2007): Cerebral processing of gustatory stimuli in patients with taste loss. In: *Behav. Brain Res.* 185 (1), S. 59–64
- 71 Kleine, B.; Rossmann, W. G. (2010): Hormone und Hormonsystem. Lehrbuch der Endokrinologie. 2. Aufl. Berlin ;, Heidelberg: Springer
- 72 Lang, D. A.; Matthews, D. R.; Peto, J.; Turner, R. C. (1979): Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. In: *N. Engl. J. Med.* 301 (19), S. 1023–1027
- 73 Cheng, K.; Andrikopoulos, S.; Gunton, J. E. (2013): First phase insulin secretion and diabetes. In: *Curr. Mol. Med.* 13 (1), S. 126–139
- 74 Teff, K. L.; Engelman, K. (1996a): Oral sensory stimulation improves glucose tolerance in humans: effects on insulin, C-peptide, and glucagon. In: *Am J Physiol* 270 (6 Pt 2), S. R1371-9
- 75 Teff, K. L.; Mattes, R. D.; Engelman, K. (1991): Cephalic phase insulin release in normal weight males: verification and reliability. In: *Am. J. Physiol* 261 (4 Pt 1), S. E430-6
- 76 Sjostrom, L.; Garellick, G.; Krotkiewski, M.; Luyckx, A. (1980): Peripheral insulin in response to the sight and smell of food. In: *Metabolism* 29 (10), S. 901–909
- 77 Teff, K. L.; Mattes, R. D.; Engelman, K.; Mattern, J. (1993b): Cephalic-phase insulin in obese and normal-weight men: relation to postprandial insulin. In: *Metab. Clin. Exp* 42 (12), S. 1600–1608
- 78 Berthoud, H. R.; Bereiter, D. A.; Trimble, E. R.; Siegel, E. G.; Jeanrenaud, B. (1981): Cephalic phase, reflex insulin secretion. Neuroanatomical and physiological characterization. In: *Diabetologia* 20, S. 393–401
- 79 Yamazaki, M.; Sakaguchi, T. (1986): Effects of D-glucose anomers on sweetness taste and insulin release in man. In: *Brain Res Bull* 17 (2), S. 271–274
- 80 Powley, T. L.; Berthoud, H. R. (1985): Diet and cephalic phase insulin responses. In: *Am. J. Clin. Nutr.* 42 (5 Suppl), S. 991–1002
- 81 Bellisle, F. (1987): La phase céphalique de sécrétion d'insuline chez l'homme. In: *Diabete Metab* 13 (2), S. 144–151
- 82 Bellisle, F.; Louis-Sylvestre, J.; Demozay, F.; Blazy, D.; Le Magnen, J. (1985): Cephalic phase of insulin secretion and food stimulation in humans: a new perspective. In: *Am. J. Physiol* 249 (6 Pt 1), S. E639-45
- 83 Simon, C.; Schlienger, J. L.; Sapin, R.; Imler, M. (1986): Cephalic phase insulin secretion in relation to food presentation in normal and overweight subjects. In: *Physiol. Behav* 36 (3), S. 465–469

- 84 Louis-Sylvestre, J.; Le Magnen, J. (1980): Palatability and preabsorptive insulin release. In: *Neurosci Biobehav Rev* 4 Suppl 1, S. 43–46
- 85 Naim, M.; Kare, M. R.; Merrie, A. M. (1978): Effects of oral stimulation on the cephalic phase of pancreatic exocrine in dogs. In: *Physiol Behav* 20 (5), S. 563–570
- 86 Bellisle, F.; Louis-Sylvestre, J.; Demozay, F.; Blazy, D.; Le Magnen, J. (1983): Reflex insulin response associated to food intake in human subjects. In: *Physiol. Behav* 31 (4), S. 515–521
- 87 Berthoud, H. R.; Trimble, E. R.; Siegel, E. G.; Bereiter, D. A.; Jeanrenaud, B. (1980): Cephalic-phase insulin secretion in normal and pancreatic islet-transplanted rats. In: *Am. J. Physiol* 238 (4), S. E336-40
- 88 Teff, K. L.; Engelman, K. (1996): Palatability and dietary restraint: effect on cephalic phase insulin release in women. In: *Physiol Behav* 60 (2), S. 567–573
- 89 Härtel, B.; Graubaum, H.-J; Schneider, B. (1993): The influence of sweetener solutions on the secretion of insulin and the blood glucose level. In: *Ernährungsumschau* 40 (4), S. 152–155
- 90 Tonosaki, K.; Hori, Y.; Shimizu, Y.; Tonosaki, K. (2007): Relationships between insulin release and taste. In: *Biomed Res* 28 (2), S. 79–83
- 91 Bruce, D. G.; Storlien, L. H.; Furler, S. M.; Chisholm, D. J. (1987): Cephalic phase metabolic responses in normal weight adults. In: *Metabolism* 36 (8), S. 721–725
- 92 Teff, K. L.; Devine, J.; Engelman, K. (1995): Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. In: *Physiol. Behav* 57 (6), S. 1089–1095
- 93 Teff, K. L. (2010): Cephalic phase pancreatic polypeptide responses to liquid and solid stimuli in humans. In: *Physiol. Behav.* 99 (3), S. 317–323
- 94 Abdallah, L.; Chabert, M.; Louis-Sylvestre, J. (1997): Cephalic phase responses to sweet taste. In: *Am J Clin Nutr* 65 (3), S. 737–743
- 95 Steiner, S. (2008): Capsaicinschwellentest - Eine neue Methode zur Bestimmung der intraoralen trigeminalen Sensibilität. Dissertation. Universität Rostock
- 96 Kohlschein, P. (2012): Analyseverzeichnis. Insulin. Universitätsmedizin Rostock, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Online verfügbar unter <http://www.ilab.med.uni-rostock.de/fileadmin/laborkatalog/SAA270.htm>
- 97 Kohlschein, P. (2012): Analyseverzeichnis. Glukose. Universitätsmedizin Rostock, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Online verfügbar unter <http://www.ilab.med.uni-rostock.de/fileadmin/laborkatalog/SAA666.htm>

- 98 Beckman Coulter, Inc (Hg.) (2010): Chemistry Information Sheet. GLUCm Glucose. Online verfügbar unter https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/A18496/AF/EN_GLUCm.pdf
- 99 Peryam, D. R.; Pilgrim, F. J. (1957): Hedonic scale method of measuring food preferences. In: *Food Technology* (11), S. 9–14
- 100 Louis-Sylvestre, J. (1976): Preabsorptive insulin release and hypoglycemia in rats. In: *Am. J. Physiol.* 230 (1), S. 56–60
- 101 Nijijima, A.; Togyama, T.; Adachi, A. (1990): Cephalic-phase insulin release induced by taste stimulus of monosodium glutamate (umami taste). In: *Physiol. Behav* 48 (6), S. 905–908
- 102 Porte, D., JR; Williams, R. H. (1966): Inhibition of insulin release by norepinephrine in man. In: *Science* 152 (3726), S. 1248–1250
- 103 Schiffman, S. S.; Reilly, D. A.; Clark, T. B. (1979): Qualitative differences among sweeteners. In: *Physiol. Behav.* 23 (1), S. 1–9
- 104 McCaughey, S. A. (2008): The taste of sugars. In: *Neurosci Biobehav Rev* 32 (5), S. 1024–1043
- 105 Rathmann W., Scheidt-Nave C. Roden M. Herder C. (2013): Type 2 Diabetes: Prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction. In: *Dtsch Arztebl. Int.* (110(19)), S. 331–337
- 106 Teff, K. L.; Levin, B. E.; Engelman, K. (1993a): Oral sensory stimulation in men: effects on insulin, C-peptide, and catecholamines. In: *Am J Physiol* 265 (6 Pt 2), S. R1223-30
- 107 Sims, E. A.; Danforth, E.; Horton, E. S.; Bray, G. A.; Glennon, J. A.; Salans, L. B. (1973): Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. In: *Recent Prog. Horm. Res.* 29, S. 457–496
- 108 Just, T.; Homoth, J.; Graumuller, S.; Pau, H. W. (2003): Schmeckstörung und Erholung der Schmeckfunktion nach Mittelohroperation. In: *Laryngorhinootologie* 82 (7), S. 494–500
- 109 Sasikala, M.; Talukdar, R.; Pavan kumar, P.; Radhika, G.; Rao, G. V.; Pradeep, R. et al. (2012): β -Cell dysfunction in chronic pancreatitis. In: *Dig. Dis. Sci.* 57 (7), S. 1764–1772
- 110 Bartosik-Psujek, H.; Psujek, M.; Stelmasiak, Z. (2004): Rare first symptoms of multiple sclerosis. In: *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 59 (1), S. 242–244
- 111 Pascual-Leone, A.; Altafullah, I.; Dhuna, A. (1991): Hemiageusia: an unusual presentation of multiple sclerosis. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 54 (7), S. 657

- 112 Tsivgoulis, G.; Ioannis, H.; Vadikolias, K.; Galetta, S. L.; Piperidou, C. (2011): Bilateral ageusia caused by a unilateral midbrain and thalamic infarction. In: *J Neuroimaging* 21 (3), S. 263–265
- 113 Schellinger, D.; Henkin, R. T. Smirniotopoulos J. G. (1983): CT of the brain in taste and smell dysfunction. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 4 (3), S. 752–754
- 114 Renwick, A. G.; Molinary, S. V. (2010): Sweet-taste receptors, low-energy sweeteners, glucose absorption and insulin release. In: *Br J Nutr* 104 (10), S. 1415–1420

8 Anhang

SCHMECKSTREIFENTEST – UNTERSUCHUNGSBOGEN

UNTERSUCHER: _____

Datum: _____ Uhrzeit: _____

PATIENT

Name: _____ Alter: _____ M / W

 Ganzmund-Testung Rechte Zungenseite Linke Zungenseite

Reihenfolge	Bezeichnung	Qualität/Empfindung		
		Beschreibung	richtig	falsch
1	1 Sw4			
2	2 Bi4			
3	3 So4			
4	4 Sa4			
5	5 So3			
6	6 Sw3			
7	7 B			
8	8 Bi3			
9	9 Sa3			
10	10 Sa2			
11	11 So2			
12	12 Sw2			
13	13 So1			
14	14 B			
15	15 Sa1			
16	16 Bi2			
17	17 Bi1			
18	18 Sw1			

Qualitäten

süß
sauer
salzig
bitter
„keine Wahrnehmung“

Sw – süß, So – sauer, Sa – salzig, Bi - bitter, B = Nullreiz

ELEKTROGUSTOMETRIE – UNTERSUCHUNGSBOGEN

UNTERSUCHER: _____

Datum: _____ Uhrzeit: _____

PATIENT

Name: _____ Alter: _____ M / W

Rechte Zungenseite Linke Zungenseite

	Rechts (gdB)	Links (gdB)
Zungenspitze		
Zungenrand		