Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“ der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

(Prof. Dr. med. H.W. Pau)

CAPSAICINSCHWELLENTEST – EINE NEUE METHODE ZUR BESTIMMUNG DER INTRAORALEN TRIGEMINALEN SENSIBILITÄT

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Susanne Steiner, geb. am 16.07.1974 in Schwerin

aus Rostock

Rostock, 2008

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0065-7

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: PD Dr. med. T. Just
2. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Hummel
3. Gutachter: PD Dr. med. Dr. med. dent. B. Saka

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2009

Inhaltsverzeichnis

I ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 5

1 EINLEITUNG 6

1.1 DER SCHMECKSINN 6
1.1.1 Geschmacksorgane und ihre Verschaltung 6
1.1.2 Aufbau der Geschmacksknospe 9
1.1.3 Afferente Innervation und zentralnervöse Verschaltung 11
1.1.4 Schmeckqualitäten und ihre Rezeptoren 13
1.2 UNTERSUCHUNG DES SCHMECKVERMÖGENS 15
1.2.1 Ganzmundtestung 16
1.2.2 Regionale Schmecktestung 16
1.3 TRIGEMINALES SYSTEMS 17
1.3.1 Peripheres nozizeptives System 17
1.3.2 Capsaicin 17
1.4 UNTERSUCHUNG DES TRIGEMINALEN SYSTEMS IN DER MUNDHÖHLE 19
1.4.1 Allgemeine sensorische Tests 19
1.5 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG 20
1.6 BURNING MOUTH SYNDROME 20

2 MATERIAL UND METHODEN 22

2.1 TESTPERSONEN 22
2.1.1 Gesunde Probanden 22
2.1.2 Patienten 23
2.2 CAPSAICIN-STREIFEN 23
2.3 TESTABLAUF 24
2.3.1 Ganzmundtestung 24
2.3.2 Seitengetrennte Testung 25
2.3.3 Charakterisierung der Empfindungen 26
2.3.4 Die Intensitätseinschätzung 26
2.3.5 Schwellenbestimmung 27
2.4 GUSTATORISCHE PRÜFUNG 27
2.4.1 Schmeckstreifen 27
2.4.2 Elektrogustometrie 28
2.5 STATISTISCHE ANALYSE 29

3 ERGEBNISSE 30

3.1 GESUNDE PROBANDEN 30
3.1.1 Capsaicin-Ganzmundtestung 30
3.1.2 Seitengetrennte Auswertung 34
3.1.3 Altersbezogene Auswertung 34
3.1.4 Geschlechtsbezogene Auswertung 35
3.1.5 Intensität, Beginn und Dauer der Capsaicinwahrnehmung Ganzmundtestung 35
3.1.6 Ganzmundschmecktestung 35
3.1.7 Ergebnisse der Elektrogustometrie 35
3.2 PATIENTEN NACH EINER MITTELOHRERKRANKUNG 36
3.2.1 Capsaicin-Ganzmundtestung 36
3.2.2 Seitenvergleich der Capsaicinschwellen 36
3.2.3 Effekt der Chorda-Manipulation auf die postoperativen Schwellen der operierten und der nicht operierten Zungenseite 37
3.2.4 Ergebnisse der postoperativen Ganzmundschmecktestung 38
3.2.5 Ergebnisse der Elektrogustometrie 38
3.3 PATIENTEN MIT PRIMÄREM "BURNING MOUTH SYNDROME" 39
3.3.1 Capsaicin-Ganzmundtestung 39
3.3.2 Seitengetrennte Capsaicintestung 40
3.3.3 Ergebnisse der Ganzmund-Schmecktestung 42

3.3.4 Ergebnisse der Elektrogustometrie ... 42
3.3.5 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer ... 43

4 DISKUSSION ... 46

4.1 GESUNDE PROBANDEN: CAPSAICIN-GANZMUNDTESTUNG ... 47
4.1.1 Capsaicin Ganzmundtestung ... 47
4.1.2 Seitengetrennte Auswertung ... 49
4.1.3 Altersabhängige Auswertung ... 50
4.1.4 Ganzmundschmecktestung ... 50
4.1.5 Elektrogustometrie ... 51
4.2 PATIENTEN NACH EINER MITTELOHROPERATION ... 52
4.2.1 Capsaicin-Ganzmundtestung ... 52
4.2.2 Seitenvergleich der Capsaicinschwellen ... 52
4.2.3 Effekt der Chordamanipulation ... 53
4.2.4 Ganzmundschmecktestung ... 53
4.2.5 Elektrogustometrie ... 54
4.3 PATIENTEN MIT PRIMÄREN "BURNING MOUTH SYNDROME" ... 57
4.3.1 Capsaicin-Ganzmundtestung ... 57
4.3.2 Seitengetrennte Capsaicintestung ... 57
4.3.3 Ganzmundschmecktestung ... 57
4.3.4 Elektrogustometrie ... 58

5 ZUSAMMENFASSUNG ... 60

6 VERZEICHNISSE ... 62

6.1 LITERATURVERZEICHNIS ... 62
6.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS ... 72
6.3 TABELLENVERZEICHNIS ... 73

7 THESEN ... 74

8 ANHANG ... 75

8.1 TABELLEN ... 75
8.2 DANKSAGUNG ... 78
8.3 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG ... 79
8.4 LEBENSLAUF ... **FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.**

I Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
Abb.	Abbildung
BMS	Burning mouth syndrome
cm	Zentimeter
CI (in Abbildungen)	Konfidenzintervall
CM	Chordamanipulation
CT	Chorda tympani
dBg	gustatorische Dezibel
EDGE_L (in Abbildungen)	Zungenrand links
EDGE_R (in Abbildungen)	Zungenrand rechts
EGM	Elektrogustometrie
fPap	fungiforme Papille(n)
GK	Geschmacksknospe
µm	Mikrometer
min	Minute
MW	Mittelwert
NTS	Nucleus tractus solitarii
THR_E (in Abbildungen)	empfindungsassoziierte Capsaicinschwelle
THR_I (in Abbildungen)	intensitätsassoziierte Capsaicinschwelle
s	Standardabweichung
TIP_L (in Abbildungen)	Zungenspitze links
TIP_R (in Abbildungen)	Zungenspitze rechts
v.a.	vor allem
vs. (in Tabellen)	versus
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Der Oralsinn des Menschen wird nicht ausschließlich dem Schmecksinn gleichgesetzt, sondern bildet sich aus dem Zusammenspiel des Schmecksinns mit dem Riechsinn sowie dem Tast- und Temperatursinn der oralen Schleimhaut.
Hinter beklagten Schmeckstörungen verbergen sich oftmals kombinierte Riech- und Schmeckstörungen. Weniger als 10 % der Patienten (0,85 %[1] - 8,7 %[2]), die sich auf Grund von Riech- und Schmeckstörungen in speziellen Zentren vorstellten, wiesen bei der Schmecktestung eine isolierte Verminderung der gustatorischen Sensibilität auf.[2] Im Gegensatz dazu wurden bei 32 % der Patienten Riechstörungen gefunden.
Doch auch durch eine Änderung der trigeminalen oralen Sensibilität kann es zu Veränderungen des Schmeckerlebnisses kommen. Im Gegensatz zum trigeminalen System der Nase ist das oral-trigeminale System bisher weit weniger untersucht worden.
Bei der Diagnostik beklagter Schmeckstörungen ist es erforderlich, die gustatorische, die olfaktorische und auch die orale trigeminale Sensibilität zu betrachten.

1.1 Der Schmecksinn

1.1.1 Geschmacksorgane und ihre Verschaltung

Das periphere Schmeckorgan umfasst die Gesamtheit aller Geschmacksknospen (GK) im Epithel der Mund- und Rachenschleimhaut. Hauptsächlich sind sie in den Geschmackspapillen, filiforme Papillen ausgenommen, zu finden. Besonders im Säuglings- und Kleinkindalter sind GK aber auch am Gaumen, an der Epiglottis, im Bereich der aryepiglottischen Falte und im oberen Ösophagusanteil nachweisbar.[3]

Die Zunge stellt makroskopisch das wichtigste gustatorische Organ dar. Die GK finden sich auf der Zunge in speziellen Oberflächenstrukturen der Schleimhaut, die als Geschmackspapillen bezeichnet werden. Nach ihrer mikroskopischen Form und nach ihrer Lage lassen sich insgesamt vier Papillenarten unterscheiden, wobei lediglich drei für die Schmeckwahrnehmung von Bedeutung sind.
Die drei gustatorischen Papillenarten sind die Wallpapillen (Papillae vallatae), die Blätterpapillen (Papillae foliatae) und die Pilzpapillen (Papillae fungiformes). Davon abzugrenzen sind die Fadenpapillen (Papillae filiformes). Diese Papillen tragen keine GK.

Insgesamt sind beim Menschen etwa 4600 GK zu finden, ca. 48 % (2200) in den Papillae vallatae, ca. 28 % (1280) in den Papillae foliatae und ca. 24 % (1120) in den Papillae fungiformes. Jedoch variiert die Anzahl der GK interindividuell sehr stark.[4] Bei einigen Erwachsenen wurden lediglich 500 GK gefunden.[5]

Während die Anzahl der Papillae foliatae im Verlauf des Lebens konstant bleibt,[6] nimmt die Dichte der Papillae vallatae im Alter ab.[7] Fungiforme Papillen (fPap) wurden während der späten Fetalphase und bei Neugeborenen vermehrt gefunden, jedoch mit deutlich verminderter Geschmacksknospenanzahl.[8,9]

1.1.1.1 Papillae fungiformes

Die Pilzpapillen sind über die vorderen zwei Drittel des Zungenrückens verteilt (Abb. 1). Miller and Reedy[4] wiesen 145 Papillen je Zungenseite nach, mit einer Dichte von 30 Papillen je cm^2 an der Zungenspitze und nur 3 Papillen je cm^2 posterolateral. Zusätzlich wurden 30 große fPap posteromedial gefunden. Den 320 Papillen wurden durchschnittlich 3,5 GK zugrunde gelegt, so dass eine Gesamtzahl von 1120 fungiformen GK ermittelt wurde.[4,10]

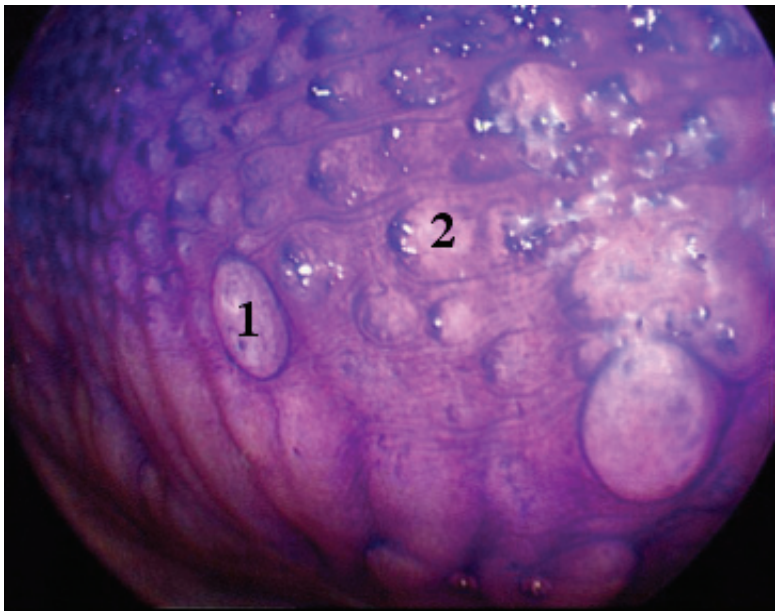


Abb. 1 Fotografie rechter Zungenrand, Methylenblaufärbung. Zu erkennen sind isolierte fPap (1) und zahlreiche filiforme Papillen (2 kennzeichnet eine isoliert filiforme Papille, zu erkennen am Hornkegel) (Mit freundlicher Genehmigung von T. Just, Rostock).

Die Untersuchungen menschlicher fungiformer Papillen haben gezeigt, dass zwischen 55% und 63 % keine GK tragen.[11,12]

1.1.1.2 Papillae foliatae

Die faltenförmigen Blattpapillen dienen der Oberflächenvergrößerung. Sie erstrecken sich dicht hintereinander gefaltet auf dem hinteren seitlichen Zungenrücken (Abb. 2). Die Anzahl der GK in menschlichen Papillae foliatae wurde von Hou-Jensen[6] untersucht und wurde mit 708-1328 angegeben.

Papillae foliatae werden von Ästen des N. glossopharyngeus innerviert, im vorderen Anteil der Zunge auch von Fasern der Chorda tympani (CT).[13]

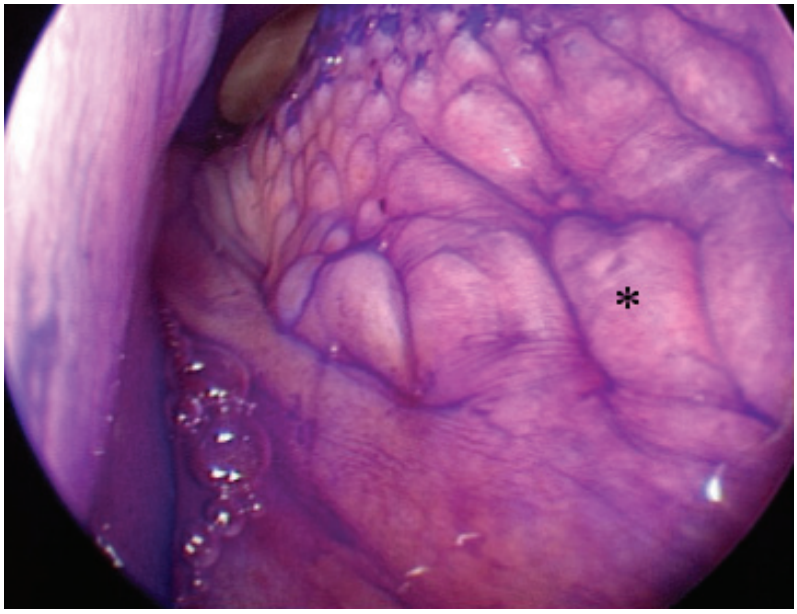


Abb. 2 Fotografie im hinteren Drittel des rechter Zungenrandes, Methylenblaufärbung. Markiert (*) ist eine Faltenpapille (Mit freundlicher Genehmigung von T. Just, Rostock).

1.1.1.3 Papillae vallatae

Die großen Wallpapillen sind bogenförmig auf dem hinteren Zungenrücken und vor dem V-förmigen Sulcus terminalis an der Grenze zum Zungengrund angeordnet. Sie sind rund und messen zwischen 2 und 8 mm im Durchmesser. Die Papille wird von einem sehr langen Nervenfasergeflecht, ausgehend vom N. glossopharyngeus, innerviert. Die Anzahl der Papillen beträgt zwischen 4 und 18 mit durchschnittlich 240 ± 125 GK je Papille.[14]

Die auf dem gesamten Zungenrücken verteilten Fadenpapillen (ca. 500 Stück pro Quadratzentimeter) dienen beim Menschen ausschließlich der Tastwahrnehmung und vermitteln mechanische Eigenschaften der aufgenommenen Nahrung. Sie haben keine gustatorische Funktion. In die Papillen am Zungengrund und am seitlichen Zungenrand münden die Ausführungsgänge seröser Drüsen [Ebner-Drüsen[15,16]]. Es wurde biochemisch und

histochemisch bewiesen, dass der Speichel der Ebner-Drüsen nicht nur die Funktion einer serösen „Waschlösung“ hat. Bindende Proteine, wie Ebnerin[17], modulieren vermutlich Erregungen. Schmale et al.[18] isolierten Proteine aus Ebner-Drüsen von Ratten, die strukturell ähnlich den „geruchbindenden“ Proteinen in Bowman-Drüsen der olfaktorischen Mukosa waren. Die Chemosensoren der übrigen Geschmacksfelder (Gaumen, Pharynx, Epiglottis und Ösophagus) sind nicht in Form von Papillen organisiert.

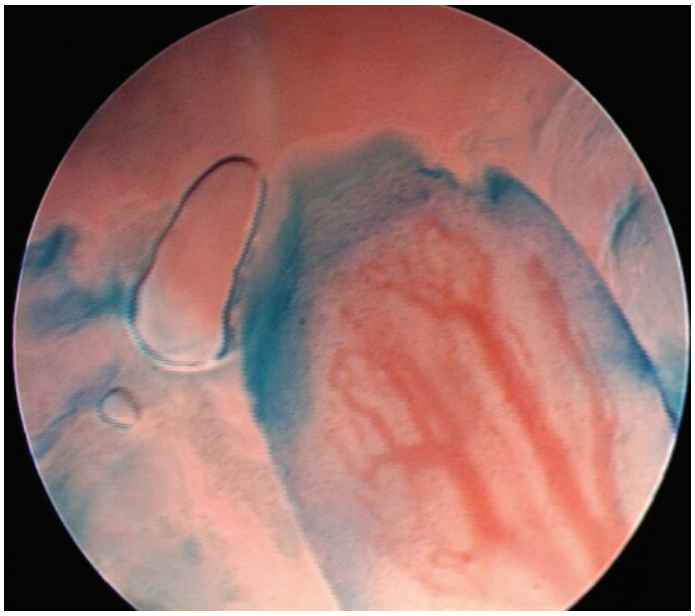


Abb. 3 Fotografie einer isolierten fPap. Kontaktendokopische Aufnahme der Gefäßarchitektur innerhalb der Papille (Mit freundlicher Genehmigung von T. Just, Rostock).

Die Blutversorgung der Zunge erfolgt über die A. lingualis, die in den meisten Fällen ein Abzweig der A. carotis externa ist. Jeder Papillentyp wird von einer charakteristischen Kapillarkonfiguration versorgt (bei Ratten[19]; bei Katzen und Kaninchen[20-22]), feine kapillare Netzwerke (Abb. 3) grenzen an die GK. Bei Ratten und Hunden zeigen die Kapillarschlingen an den großen Papillen eine Verengung, wie sphinkterähnliche Strukturen, seltener auch arteriovenöse Anastomosen.[23,24] Beim Menschen konnten fünf verschiedene Formen von Endigungen der Blutgefäße an den Papillen klassifiziert werden (Typ A - Typ E).[25]

1.1.2 Aufbau der Geschmacksknospe

Die GK sind „tönnchenartige“ Gebilde von etwa 70 µm Länge und 40 µm Durchmesser. In den GK sind 60 bis 120 längliche Zellen angeordnet. Die apikalen Zellkompartimente bilden einen kleinen, flüssigkeitsgefüllten Porus mit einem Durchmesser von ca. 20 µm. Dieser

Geschmacksporus (Porus gustatorius) ist zur Zungenoberfläche hin offen und bietet so den Molekülen aus der Mundhöhle Zugang zu den Sinneszellen.

Die GK haben eine Halbwertszeit von etwa 10 Tagen. Abgestorbene Sinneszellen werden durch neue ersetzt, welche vom Rand in das Zentrum der Knospe wandern.[26]
Die Basis für die heutige Nomenklatur der Zelltypen wurde von Murray und Mitarbeitern[27-29] anhand von GK der Papillae foliatae von Ratten festgelegt, obwohl Unterschiede zu den Nagetieren bestehen.[30-32] Es gibt nur wenige ultrastrukturelle Studien von menschlichen GK.

Typ I-Zellen
Die am häufigsten vorkommenden spindelförmigen Zellen besitzen einen basalen Fortsatz, der die Axone wie eine Schwannsche Zelle umhüllt. Sie haben eine sekretorische und wahrscheinlich auch eine phagozytotische Funktion. Es wird angenommen, dass die Typ I-Zellen das amorphe Material der GK produzieren.[33,34]

Typ II-Zellen
Die Typ II-Zellen sind v.a. in der Peripherie der GK zu finden. Sie haben sekretorische und chemosensorische Aufgaben.[35] Typ I- und Typ II-Zellen bilden nicht mit den gleichen Nervenfasern synaptische Kontakte.[31,36]

Typ III-Zellen
Die Typ III-Zellen sind die einzigen Zellen, die synaptische Kontakte mit intragemmalen Nervenfasern aufweisen. Sie werden von den meisten Untersuchern als gustatorisch sensorische Zellen betrachtet.[37,38]

Typ IV-Zellen
Die Typ IV-Zellen[29] umfassen Basalzellen oder „prägustatorische Zellen“.[39]

Typ V-Zellen
Die Typ V-Zellen werden als „Marginalzellen“ oder Randzellen bezeichnet.[40,41] Möglicherweise sind sie so genannte „Schmeckstammzellen“[41], die spezielle Proteine während der Ontogenese menschlicher Schmeckzellen exprimieren.

1.1.3 Afferente Innervation und zentralnervöse Verschaltung

An der sensiblen und der sensorischen Versorgung von Mundhöhle und Rachen sind vier Hirnnerven beteiligt:

1. Nervus vagus (X. Hirnnerv)
2. Nervus trigeminus (V. Hirnnerv)
3. Nervus glossopharyngeus (IX. Hirnnerv)
4. Nervus facialis (VII. Hirnnerv)

Der Nervus trigeminus führt nur sensible Nervenfasern. Die anderen drei Hirnnerven beteiligen sich an den Schmeckbahnen.

Die Schmeckinformation wird innerhalb der GK auf die sensorischen Afferenzen der pseudounipolaren Ganglienzellen der Hirnnerven VII (N. facialis), IX (N. glossopharyngeus) und X (N. vagus) übertragen. Jede einzelne Nervenfaser innerviert durch Ausbildung zahlreicher Endigungen viele Geschmackszellen, teilweise aus derselben und teils auch aus anderen GK. Dabei überschreiten diese Nervenfasern nicht die Mittellinie der Zunge. Diese Tatsache ist sehr wichtig, da sie bei Schmeckausfällen einen diagnostischen Wert hat. Ausfälle, die beide Zungenseiten betreffen, gehen meistens auf physikalische oder chemische Schädigungen des Rezeptorsystems auf der Zunge zurück. Bei einer nervalen Schädigung ist dagegen häufig die Empfindung nur lokal oder einseitig beeinträchtigt.

Die Sinneszellen in den Pilzpapillen geben ihre Informationen an sensorische Afferenzen der CT, einem Ast des N. facialis intermedius, weiter. Die CT zieht durch das Mittelohr (Abb. 4), verlässt den Schädel über die Fissura petrotympanica und schließt sich dann dem lingualen Teil des N. trigeminus an. Im lingualen Nerv laufen intermedio-faciale (gustatorische) und trigeminale (somatosensorische) Fasern, die sich in den vorderen zwei Dritteln der Zunge zu den fPap und auch zu den vorderen Papillae foliatea aufteilen.

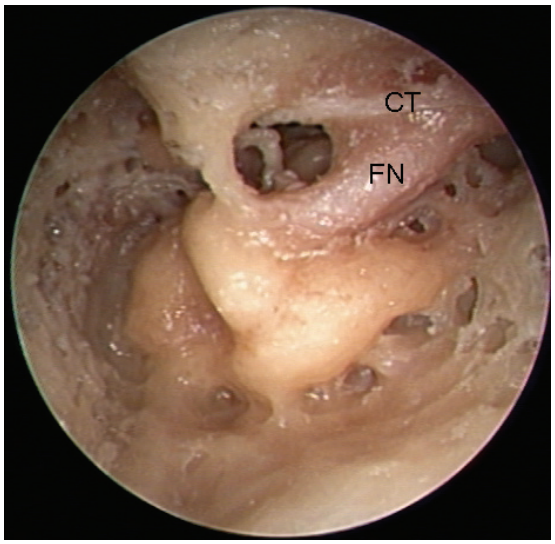


Abb. 4 Menschliches Felsenbeinpräparat. Der mastoidale Verlauf des Nervus facialis (FN) sowie die abgehende Chorda tympani (CT) sind dargestellt. (Mit freundlicher Genehmigung von T. Just, Rostock).

Ein weiterer Ast des N. facialis intermedius, der N. petrosus superficialis, innerviert den weichen Gaumen.[42] Die Somata der Ganglienzellen aus den Intermediusästen befinden sich im Ganglion geniculi. Einige Fasern der CT anastomosieren mit dem N. petrosus superficialis.[43] Beide Nerven führen auch parasympathische Fasern zu den von ihnen innervierten Speicheldrüsen, die CT zu den Glandulae submandibulares et sublinguales und der N. petrosus superficialis zu den Gaumendrüsen.

Die Wall- und Blattpapillen werden überwiegend von den Rami linguales nervi glossopharyngei innerviert. Diese innervieren das hintere Drittel der Zunge. Die Somata liegen im Ganglion petrosum. Die gustatorischen Felder im Larynx- und Pharynxbereich werden vom N. laryngeus superficialis nervi vagi innerviert. Die Somata befinden sich im Ganglion nodosum.

Die zentripetalen Fortsätze der Ganglienzellen münden in den Hirnstamm ein, vereinigen sich zum Tractus solitarius und enden in der Pars gustatoria des Nucleus tractus solitarii (NTS) in der Medulla oblongata. Hier werden die Geschmacksinformationen zusammen mit viszeralen und trigeminalen somatischen Signalen verarbeitet. Im NTS erfolgt die Umschaltung zum zweiten Neuron (Konvergenzschaltung). Von dort aus verlaufen die Neuriten vor allem über die mediale Schleife, hin zum ipsilateralen Thalamus. Dort enden sie im medialen Teil des Nucleus ventralis posteromedialis. Hier beginnt das dritte Neuron.[44] Die Thalamuskerne haben integrative Beziehungen zum sensomotorischen Kortex. Es gibt von hier Verbindungen sowohl zum Frontallappen (präfrontaler Kortex) als auch zu den Schaltsystemen im Mittelhirn (Formatio reticularis). Die Fasern ziehen zum Gyrus postcentralis sowie zum Inselkortex. Ein anderer

Anteil zieht unter Umgehung des Thalamus zum Hypothalamus, zum Corpus amygdaloideum und über die Stria terminalis zur Commissura rostralis. In diesem Bereich liegen gemeinsame Projektionsgebiete mit olfaktorischen Fasern. Emotionale Empfindungen werden dabei am ehesten über das Corpus amygdaloideum vermittelt.[44]

Von der Zunge werden über den N. lingualis somatosensorische Informationen zum trigeminalen Ganglion (Gasseri) übermittelt. Die meisten Nervenfasern, die an den fPap enden, sind trigeminal, einige Fasern stammen von der CT (bei Ratten 75 %).[45,46]

Untersuchungen an der Zunge zeigten eine Änderung der Sensorik nach erfolgter Manipulation der CT im Rahmen einer Mittelohroperation. Die Berührungssensibilität und die 2-Punkt-Diskrimination nahmen auf der operierten Seite zu.[47] Dies deutet darauf hin, dass die CT Empfindungen von der Zunge überträgt.

1.1.4 Schmeckqualitäten und ihre Rezeptoren

Beim Menschen und den meisten Säugetieren werden grundsätzlich fünf primäre Geschmacksqualitäten unterschieden: „süß“, „sauer“, „salzig“, „bitter“ und „umami“.[48] Laugerette et al.,[49] identifizierte Ende 2005 einen möglichen Geschmacksrezeptor für Fett: das Glycoprotein CD36, das in den Geschmackssinneszellen der Zunge nachgewiesen wurde und Fettsäuren mit hoher Affinität binden kann. Bis dahin war es strittig, ob es eine sechste Grundqualität gibt, die durch Fett in Nahrungsmitteln ausgelöst wird. Daneben werden immer wieder weitere Schmeckqualitäten diskutiert, wie beispielsweise alkalisch, metallisch oder wässrig.

Der Mensch nimmt viele verschiedene Moleküle innerhalb der Mundhöhle wahr, kann aber nur fünf Schmeckqualitäten unterscheiden. Den Grundqualitäten „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“ können spezifische Rezeptoren zugeordnet werden. Diese werden aktiviert, wenn Substanzen mit definierter molekularer Struktur auf die GK treffen.

Süß schmeckende Substanzen sind meist organisch. Die Struktur der Moleküle, die einen Süßgeschmack auslösen, ist sehr variabel. Es lassen sich jedoch strukturelle Gemeinsamkeiten erkennen. Einige Vertreter sind Zucker (Saccharose, Glucose, usw.), einige Aminosäuren (bei neutralem pH), Alkohole, Glycole und synthetische Süßstoffe (Cyclamat, Aspartam, Saccharin, usw.). Die Süßwahrnehmung wird durch die Bindung eines spezifischen Liganden an G-Protein gekoppelte Rezeptoren vermittelt.[50] Es kommt zur Aktivierung der Adenylatzyklase. Die cAMP-Konzentration in der Zelle steigt, wodurch Ionenkanäle blockiert werden, die für Kaliumionen durchgängig sind. Die Kaliumkonzentration in der Zelle steigt, was wiederum zur Depolarisation

führt. Süße Stoffe können auch eine Erhöhung der Durchlässigkeit amiloridsensitiver Natriumkanäle bewirken, was ebenfalls zur Depolarisation führt.[51]

Sauerempfindungen werden durch Protonen (H^+-Ionen) ausgelöst. Spezielle Rezeptor-kanalproteine, die für Kaliumionen permeabel sind, wurden in Membranen der Mikrovilli nachgewiesen. Protonen wirken blockierend an diesem Kaliumkanal. Durch den nicht mehr stattfindenden Kationenausstrom kommt es zur Depolarisation.[44] Ein saurer Geschmack kann auch durch Blockierung amiloridsensitiver Natriumkanäle durch Wasserstoffionen ausgelöst werden.[52]

Die Qualität **salzig** wird durch wasserlösliche Salze hervorgerufen, die in Lösung zu positiven und negativen Ionen dissoziieren. Nach Aufnahme salzhaltiger Substanzen steigt die Natriumkonzentration außerhalb der Zelle und es kommt über kationenpermeable Ionenkanäle zum Einstrom von Natrium in die Zelle, die dadurch depolarisiert wird.[53]

Der **Bittergeschmack** hat die Aufgabe, die Aufnahme potentiell toxischer Substanzen zu verhindern. Er wird von Rezeptoren der so genannten T2R-Familie vermittelt, die sich aus einer Gruppe von ca. 30 G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCR) bildet.[54] Diese Rezeptoren werden ausschließlich von einem Subtyp von Geschmackszellen exprimiert, die weder süß noch umami erkennen. Einige Rezeptoren der T2R-Familie weisen ausgeprägte Polymorphismen auf, die zu unterschiedlichen Sensitivitäten für manche Bitterstoffe innerhalb einer Spezies führen können. Bindet ein Bitterstoff an ein transmembranes Protein, führt das zur Aktivierung eines G-Proteins. Durch Auslösung einer intrazellulären Signalverstärkung kommt es zu einem Kalziumanstieg in der Zelle. Kalziumionen können direkt oder indirekt (durch Öffnen von Kationenkanälen) eine Transmitterfreisetzung bewirken.

Der Rezeptor für den **Umamigeschmack** ist ähnlich aufgebaut wie die Rezeptoren zur Süßwahrnehmung.[50] Er ist in der Lage, verschiedene L-Aminosäuren zu erkennen und zeigt beim Menschen eine hohe Spezifität für die Aminosäuren Glutamin- und Asparaginsäure.

Sowohl für den Bitter- als auch für den Süß- und den Umamigeschmack müssen bestimmte Rezeptorproteine vorhanden sein, über die eine Enzymkaskade in Gang gesetzt wird. Dadurch kommt es zur Auslösung eines Rezeptorpotentials, welches zur Ausschüttung von

Neurotransmittersubstanzen führt, um eine Signalübertragung zu angrenzenden Axonen zu ermöglichen.
Die Transduktionsmechanismen für sauer und salzig beruhen auf Ionenpermeationen durch die Membranen der Mikrovilli oder „tight junctions“ ohne Beteiligung von Proteinrezeptoren.

Noch bis vor einigen Jahren glaubte man, die Schmeckqualitäten „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“ bestimmten Zungenarealen zuordnen zu können: der salzige und der saure Geschmack seien besonders an den Zungenrändern wahrzunehmen, der süße Geschmack vor allem an der Zungenspitze und das Bitterempfinden am Zungengrund. Derzeit gilt als gesichert, dass alle Qualitäten in allen sensorischen Bereichen der Zunge wahrgenommen werden können. Vielmehr beruht die differentielle topografische Zuordnung der Qualitäten auf einen Interpretationsfehler einer Veröffentlichung von Hänig aus dem Jahre 1901.[55] Auch in diesen Abbildungen wurde schon ein nur geringer prozentualer Unterschied der Schmeckqualitäten auf den verschiedenen Arealen der Zunge deutlich.[44] Es zeigte sich, dass jede Papille für mehrere, meist sogar für alle Schmeckqualitäten empfindlich ist.

Schmeckrezeptoren können aber nicht nur durch diese chemischen Reize aktiviert werden. Wie jede andere Zelle reagieren auch sie auf elektrische Reize. Durch den elektrischen Strom kommt es zu Veränderungen der Potentiale an den Mikrovilli und auch zur Auslösung eines Rezeptorpotentials. Kathodenstrom kann eine süße oder bittere Empfindung auslösen, während Anodenstrom zu einer Sauerwahrnehmung oder Wahrnehmung eines metallischen Geschmacks führen kann.[56]

1.2 Untersuchung des Schmeckvermögens

Das Schmeckvermögen kann mit verschiedenen Tests überprüft werden. Es kann das Gesamtschmeckvermögen („whole mouth tests“; synonym globales Schmeckvermögen[57]) oder das Schmeckvermögen nur in umschriebenen Regionen („regional tests“)[58] getestet werden. Die dafür üblicherweise verwendeten Reizstoffe sind Zucker, Zitronensäure, Natriumchlorid und Chinin oder Koffein.[59]

1.2.1 Ganzmundtestung

Für die Ganzmundtestung werden unter anderem das „3-Tropfen-Testverfahren“[60] und der „Auswahl- oder Sortiertest“[61] beschrieben. Dieser wurde mittlerweile mehrfach modifiziert. Ahne et al. untersuchten die gustatorische Funktion mit Schmecktabletten.[62]

1.2.2 Regionale Schmecktestung

Für eine Testung des regionalen Schmeckvermögens muss die Testsubstanz gezielt auf die zu untersuchende Region aufgebracht werden. Im 19. Jahrhundert wurden dafür von Kiesow erstmals Kamelhaarpinsel benutzt.[63] Später, in den 30er und 40er Jahren des 20. Jahrhunderts, erfand Hahn die so genannte „Geschmackslupe“, mit der ein Strahl der gewünschten Lösung auf ein lokalisiertes Gebiet der Zunge gebracht wurde, um die Schmeckschwelle zu bestimmen.[64]

Collings nutzte 1974 kleine, in Testlösung getränkte Filterpapierstückchen zur regionalen Schmecktestung. Mit dieser Methode konnten zwar Schwellen bestimmt werden, eine Intensitätsbestimmung durch den Probanden war jedoch nicht möglich.[65]
Bartoshuk et al. benutzten zur Testung langstielige Baumwollapplikatoren (Q-Tips), die zuvor in eine der vier Testlösungen (Zucker, Zitronensäure, Natriumchlorid, Chinin) getaucht wurden. Die Konzentrationen der Lösungen lagen weit über der Empfindungsschwelle. Von dem Probanden wurde eine qualitative und eine quantitative (Intensitätsbestimmung anhand einer Zehn-Punkt-Skala) Einschätzung erbeten.[66]
Mittels überschwelliger Schmeckstoffe wird häufig das Identifikationsvermögen überprüft. Die Schmeckstoffe werden der Testperson in unterschiedlich vielen Konzentrationen angeboten. Die Applikation der Schmeckstoffe kann sowohl in flüssiger Form als auch in fester Form als „Tasties“[62], Oblaten[59] oder imprägnierte Schmeckstreifen, sog. „taste strips“[67] erfolgen. Müller et al. beschrieben den Schmecktest mit imprägnierten Teststreifen aus Filterpapier. Diese Methode wurde von Kobal und Mitarbeitern entwickelt. Auf die Schmeckstreifen sind die vier Grundschmeckstoffe, mit den Qualitäten süß, sauer, salzig und bitter in je vier verschiedenen Konzentrationen aufgetragen.

1.2.2.1 Elektrogustometrie

Die Elektrogustometrie (EGM) wurde erstmals von Krarup beschrieben.[68] Hiermit ist eine schnelle und einfache Überprüfung der Seitendifferenz gleicher gustatorischer Areale möglich.[69] Mit der Methode wird die elektrische Wahrnehmungsschwelle bestimmt. Durch anodale Reizung

kann ein sauer/metallischer Schmeckeindruck erzeugt werden. Die Schwelle für anodalen Strom liegt bei etwa 5-7 µA, die Schwelle für Kathodenstrom bei ca. 60-150 µA. Ab etwa 50 µA kommt es gleichzeitig zu einer trigeminalen Reizung, wodurch die Schmeckwahrnehmungen bzw. die Messungen der Empfindungsschwellen überlagert werden. Aus diesem Grund wird zur Reizung kein Kathodenstrom genutzt.[70] Die Reizskalierung wird logarithmisch gestaltet und als gustatorisches Dezibel (dBg) bezeichnet.

In mehreren Studien wurde die EGM angewandt, um einen kompletten von einem partiellen Schmeckverlust zu unterscheiden.[71,72] Die EGM kann genutzt werden, um Schwellendifferenzen zwischen beiden Zungenhälften zu identifizieren.[72]

Untersuchungen zeigten eine gute Reproduzierbarkeit der elektrogustometrischen Schwellenbestimmung, eine gute Korrelation der Ergebnisse für die rechte und linke Zungenseite sowie eine altersabhängige Schwellendifferenz mit Anstieg der Schwelle mit zunehmendem Alter.[73] Ein Nachteil der EGM ist, dass Schmeckstörungen, die nur einzelne Schmeckqualitäten betreffen, nicht erfasst werden können.

1.3 Trigeminales Systems

1.3.1 Peripheres nozizeptives System

Nozizeptive Endigungen sind dünne unmyelinisierte Faserendigungen ohne besondere Strukturmerkmale. Hier findet die Transduktion (Umwandlung von Reizen in elektrische Potentiale) statt.

Die meisten Nozizeptoren besitzen unmyelinisierte Axone (C-Fasern, Leitungsgeschwindigkeit < 2,5 m/s). Ein Teil der Nozizeptoren hat dünn myelinisierte Axone (Aδ-Fasern, Leitungsgeschwindigkeiten 2,5 30 m/s). Das Aktionspotential entsteht in den Aδ-Fasern am ersten Schnürring.

Die Erregung von Nozizeptoren durch noxische Reize entsteht durch Aktivierung von Ionenkanälen und Rezeptoren in ihren sensorischen Endigungen.

Für die Aufnahme von Hitzereizen ist der Vanilloidrezeptor 1 ein wichtiges Molekül. Dieser Rezeptor gehört zu der „*transient receptor potential“* Familie, auch als TRPV1 Rezeptor bezeichnet. Er kann auch durch die Substanz Capsaicin aktiviert werden.

1.3.2 Capsaicin

Verantwortlich für den scharfen Geschmack der Chili-Pfeffer, hierbei handelt es sich um eine ganze Gruppe von Pflanzen, ist das Vanilloid Capsaicin (8-Methyl-N-Vanillyl-6-Noneamid), das

1846 zum ersten Mal isoliert und benannt wurde. Die Herkunft des Namens „Capsaicin“ ist nicht abschließend geklärt.

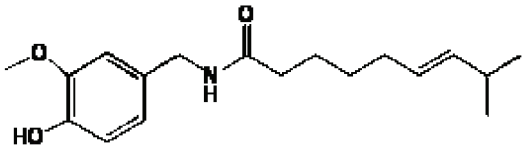


Abb. 5 Capsaicin-Strukturformel.

Das Capsaicinmolekül (Abb. 5) lässt sich in 3 funktionelle Gruppen unterteilen: aromatische Homovanillylgruppe, Amidbindung, aliphatische Octanyleinheit.[74]

Im Jahre 1930 gelang erstmals die Synthese von Capsaicin.[75] Andere natürlich vorkommende Vanilloide sind die Capsaicinoide Piperin, Zingeron, Eugenol und Guaiacol. Olvanil und Nuvanil sind synthetische Vanilloide. Sie wurden zur Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Capsaicin entwickelt. Olvanil hat die interessante Eigenschaft, zwar den Capsaicinrezeptor zu aktivieren, dabei jedoch keinen scharfen Geschmack hervorzurufen. Die alleinige Affinität zum Capsaicinrezeptor ist nicht ausreichend, um Aktionspotentiale zu generieren. Es scheint, dass die Kinetik des aktivierten Ionenstromes, der nach der Rezeptorbindung entsteht, eine entscheidende Rolle spielt. Szallasi & Blumberg[76] zeigten, dass die Applikation verschiedener Vanilloide Stromantworten unterschiedlicher Kinetik auslösten.

Der Vanilloidrezeptor (VR1) kann ebenfalls durch Hitze, Protonen und lipidähnliche Substanzen aktiviert werden. VR1 kann daher als „polymodaler Detektor“ noxischer, physikalischer und chemischer Reize bezeichnet werden.[77] Der TRPV1-Rezeptor ist ein Kationenkanal. Durch seine Öffnung wird ein Einwärtsstrom bewirkt, der das Neuron depolarisiert. Hitzereize führen ab einer Schwellentemperatur von 43°C zur Aktivierung von heterolog exprimierten VR1.
Bei entstehenden Gewebsschäden kommt es zu einer lokalen Azidose. Dadurch kommt es in den betroffenen Gebieten zu Schmerzen und zu einer Hyperalgesie.[78] Diese Gewebsschäden können durch Infektionen, Entzündungen oder Ischämie ausgelöst werden.
Tominaga et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass es durch Veränderungen des extrazellulären pH-Wertes auch zur Beeinflussung hitzeinduzierter Ströme durch VR1 kommt.[79] Neben einer Potenzierung der ausgelösten Stromantwort durch noxische Hitzereize verschiebt sich die Schwellentemperatur für die Hitzeaktivierung zu niedrigeren Temperaturen.
Capsaicin kann neben einer sensorischen Reizung eine Bitterempfindung hervorrufen.[80] Die Bitterwahrnehmung wird im hinteren Zungendrittel, in der Wallpapillenregion, am stärksten

empfunden. Es wird daher angenommen, dass Capsaicin ein gustatorischer Stimulus für den Nervus glossopharyngeus ist.

1.4 Untersuchung des trigeminalen Systems in der Mundhöhle

1.4.1 Allgemeine sensorische Tests

Der Berührungssinn kann mit sog. „Ästhesiometern“ bestimmt werden.[47] Die Applikation der Filamente erfolgt für 3 Sekunden mit graduell erhöhten Drücken, bis auf der Zunge eine Empfindung wahrgenommen wird.

Daneben sind die statische sowie die Bewegungs-2-Punkt-Diskrimination etabliert.[47] Dabei werden u.a. Disketten mit Metallstäbchen mit Abständen zwischen 2 bis 15 mm eingesetzt, die in absteigender Reihenfolge angeboten werden. Der Proband hat anzugeben, ob ein oder zwei Stäbchen auf der Zunge platziert wurden. Bei der Bewegungs-2-Punkt-Diskrimination werden die Stäbchen über die Zunge geschoben.

Der Temperatursinn der Zunge wird getestet, indem temperiertes Wasser (4°C und 45°C) für 3 Sekunden auf die Zunge appliziert wird. Die Prüfung der Schmerzempfindlichkeit erfolgt durch Applikation von stumpfen und scharfen Gegenständen auf die Zunge. Der Proband muss jeweils angeben, ob die Berührung scharf oder stumpf erfolgte. Sowohl bei der Testung auf Schmerz als auch auf Berührung werden 2 von 3 richtigen Antworten verlangt.

Die Applikation von Capsaicin zur Testung der Capsaicindesensibilisierung der Zunge erfolgte unter Verwendung von Konzentrationen zwischen 0,1-1000 ppm in logarithmischen Schritten.[81] Allerdings sind die Messanordnungen nicht als Capsaicintest zu verstehen, sondern als Methode, die Desensibilisierung zu eruieren. Einzig der von Fukunaga et al.[82] beschriebene Capsaicinschwellentest erfüllt die Kriterien eines klinischen Tests. Allerdings fanden die Autoren keine altersabhängigen Unterschiede. Der Hauptgrund hierfür ist in der Definition der Schwelle zu sehen. Die Autoren definierten die Schwelle als jene Konzentration, bei der eine Irritation auf der Zunge auftrat noch bevor ein Brennen registriert wurde. Dies führte zu großen Schwankungen.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Generierung eines einfach handhabbaren Schwellentests zur Bestimmung der intraoralen trigeminalen Sensibilität. Zur Aktivierung des trigeminalen Systems soll Capsaicin eingesetzt werden.
Die Untersuchung von nicht-desensibilisierten Probanden soll der Erstellung von altersabhängigen Normwerten dienen.
Der Capsaicinschwellentest soll anschließend an zwei Patientengruppen durchgeführt werden. Im ersten klinischen Teil sollen Patienten nach Mittelohroperation untersucht und die Frage geklärt werden, ob sich durch Manipulation oder gar Durchtrennung der Chorda tympani während der Mittelohroperation die trigeminale Schwelle nach der Operation verändert.
Im zweiten klinischen Teil sollen Patienten untersucht werden, die an einem „Burning Mouth Syndrome“ (BMS) leiden. Es soll eruiert werden, ob sich die in der Literatur beschriebene Degeneration des trigeminalen Systems[83] mit dem Capsaicinschwellentest erfassen lässt.
Zusammenfassend soll geklärt werden, ob dieser Test in der Diagnostik beider Entitäten nützliche Zusatzinformationen liefert.

1.6 Burning Mouth Syndrome

Das BMS ist eine intraorale Erkrankung, bei der ein Schleimhautbrennen auftritt, ohne dass sichtbare Veränderungen an der Schleimhaut erkennbar sind.[84] Es wird auch als Stomatodynia, orale Dysästhesie oder Stomatopyrosis bezeichnet.
Das BMS kann in drei Untergruppen eingeteilt werden:

Typ 1: zunehmende Beschwerden im Laufe des Tages mit Maximum am Abend
Typ 2: kontinuierliche Beschwerden
Typ 3: intermittierende Beschwerden mit symptomfreien Perioden

Man unterscheidet ein primäres von einem sekundären BMS. Während bei dem sekundären BMS das intraorale Brennen von lokalen Faktoren oder oralen sowie systemischen Erkrankungen hervorgerufen wird, kann bei dem primären BMS keine Ursache für das Schleimhautbrennen gefunden werden. Die Auslöser für ein sekundäres BMS sind sehr vielfältig (Tabelle 8).[85-88]

Mehr als zwei Drittel der BMS-Betroffenen beklagen zusätzlich eine Schmeckstörung. Am häufigsten wird ein metallischer Geschmack angegeben. Mit Hilfe der EGM können bei mehr als 80 % dieser Patienten Erhöhungen der elektrogustometrischen Schwelle nachgewiesen werden. Diese Schwellenerhöhungen treten sowohl ein- als auch beidseitig auf.[84]

Ferner weisen BMS-Patienten im Vergleich zu Gesunden eine höhere Vasoreaktivität auf. Diese Veränderung im oralen Blutfluss wird als BMS-spezifisch angesehen.[89]

2 Material und Methoden

Zur Validitätsbestimmung des Capsaicintests wurden gesunde Probanden untersucht. Als Kontrollgruppe wurden Patienten mit Mittelohrerkrankungen sowie Patienten mit einem BMS herangezogen.
Die Probanden und Patienten wurden über die Intention der Studie aufgeklärt und gaben schriftlich ihre Zustimmung. Die Teilnahme an den Studien war freiwillig. Die Probanden/Patienten hatten jederzeit die Möglichkeit, die Teilnahme an den Untersuchungen ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Die Designs der Untersuchungen wurden von der Ethikkommission Mecklenburg Vorpommern genehmigt. Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki zur biomedizinischen Forschung unter Einbeziehung von menschlichen Versuchspersonen sind beachtet worden.

2.1 Testpersonen

2.1.1 Gesunde Probanden

Zu der Testgruppe zählten 63 gesunde Probanden, darunter waren 34 Frauen und 29 Männer im Alter von 20 bis 63 Jahren. Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe betrug 40 Jahre. Dabei konnten für die Gruppe der 20- bis 39-jährigen (Gruppe 1: Durchschnittsalter 31,4 ± 4,8 Jahre) 35 Probanden gewonnen werden. Die Gruppe der 40- bis 70-jährigen (Gruppe 2: Durchschnittsalter 51 ± 6,5 Jahre) bestand aus insgesamt 28 Probanden.

Für die Teilnahme an der Untersuchung mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt werden: Die Probanden mussten im Alter von 20 bis 70 Jahren und gesund sein sowie über ein normales Schmeckvermögen verfügen. Zu den Ausschlusskriterien zählten der tägliche Genuss scharfer Speisen und die Einnahme von Drogen sowie von Medikamenten, die zu einer Verminderung des Schmeckvermögens führen können.[90] Des Weiteren führten Krankheiten, die bekanntermaßen zu einer signifikanten Verminderung des Schmeckvermögens führen können, zu einem Ausschluss aus der Probandengruppe. Weitere Ausschlusskriterien waren Weisheitszahn- oder Mittelohroperation sowie orale Infektionen.
Jeder Proband wurde eine Stunde vor der Untersuchung angehalten, keine Nahrung zu sich zu nehmen, nichts zu trinken, nicht zu rauchen und sich nicht die Zähne zu putzen.

2.1.2 Patienten

Die definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie wurden in der gleichen Weise eingehalten wie bei den gesunden Probanden.

2.1.2.1 Patienten nach Chorda tympani-Durchtrennung

Die Kontrollgruppe 1 bestand aus Patienten mit Mittelohrerkrankungen jedweder Genese. Das Ziel der Untersuchung dieser Patientengruppe war zu zeigen, ob es infolge von Erkrankungen des Mittelohres zu einer Veränderung der Capsaicinschwelle kommt.

Das Alter der teilnehmenden Patienten lag zwischen 18 und 70 Jahren. In der Gruppe der 18- bis 39-jährigen nahmen 8 Patienten (Durchschnittsalter 25,1 ± 8,9 Jahre) an der Untersuchung teil. Die Gruppe der 40- bis 70-jährigen bestand aus 21 Patienten (Durchschnittsalter 57,9 ± 8 Jahre).

Des Weiteren sollte durch eine zweite Untersuchung, die standardisiert 2 - 6 Tage nach erfolgter Mittelohroperation durchgeführt wurde, eruiert werden, inwiefern infolge es nach intraoperativer Chordamanipulation (CM) zu einer Veränderung der Capsaicinschwelle kommt. Die Schwellenwerte nach Operation wurden seitengetrennt mit denen vor der Operation und mit denen der gesunden Probanden verglichen.

Nach dem Grad der intraoperativen Manipulation der CT wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen eingeteilt geringe oder keine CM (n 7); starke CM (n 5) und Chordadurchtrennung (n 9).[91]

2.1.2.2 Patienten mit primären "Burning Mouth Syndrome"

Es wurden insgesamt 13 Patienten (9 Frauen und 4 Männer im Alter zwischen 41 und 63 Jahren; Durchschnittsalter 62,1 ± 8,22 Jahre) mit einem primären BMS untersucht. Die Ergebnisse der Capsaicinschwellenbestimmung wurden mit denen gesunder Probanden (n 28) verglichen (18 Frauen und 10 Männer im Alter zwischen 41 und 63 Jahren; Durchschnittsalter 51 ± 6,5 Jahre). Die durchschnittliche Dauer der Beschwerden lag bei 17,4 ± 15,6 Monaten (6 60 Monate).

2.2 Capsaicin-Streifen

Für den trigeminalen Schwellentest wurden mit Capsaicin imprägnierte Filterpapierstreifen mit einer Länge von 8 cm verwendet. Diese wurden nach einer Idee von Mueller et al.[67] auf einer Fläche von 2 cm^2 mit einer Capsaicintestlösung imprägniert. Die Filterpapierstreifen wurden mit fünf verschieden hohen Capsaicinkonzentrationen imprägniert. Für die Capsaicinlösungen wurde zunächst eine Stammlösung aus 1g Capsaicin hergestellt: 3 %ige Lösung (Euro-OTC Pharma

GmbH) in 95 % Ethanol gelöst. Von dieser Stammlösung wurden Verdünnungen mit einer Konzentration von 0,0001 %, 0,001 %, 0,01 %, 0,1 %, 1 % angefertigt. Anschließend wurden die Filterpapierstreifen für fünf Sekunden in die entsprechende Lösung getaucht und dann getrocknet.

Die jeweiligen Streifen wurden mit C5 für die niedrigste und C1 für die höchste Konzentration benannt, die mittleren Konzentrationen entsprechend mit C4, C3 und C2 (Tabelle 1).

Für die Ganzmundtestung wurden die Teststreifen in der Mitte der Zungenspitze platziert. Anschließend erfolgte die seitengetrennte Testung.

Tabelle 1 Bezeichnung der Capsaicin-getränkten Filterstreifen.

Kürzel	Konzentration der Stammlösung
C5	0,0001 %
C4	0,001 %
C3	0,01 %
C2	0,1 %
C1	1 %

Vor Beginn der Schmecktestung wurde den Probanden der genaue Ablauf der Untersuchung erklärt. Es wurde genau erläutert, worauf bei der folgenden Untersuchung zu achten ist und nach welchen Details sie befragt werden. Zur Kontrolle, ob die Probanden den Ablauf verstanden hatten, wurde eine „Probetestung“ durchgeführt.

2.3 Testablauf

2.3.1 Ganzmundtestung

Die Capsaicintestung wurde zunächst als Ganzmundtestung durchgeführt. Hierzu wurden dem Probanden die entsprechenden Teststreifen gereicht. Sie wurden dazu angehalten, den Streifen für 10 Sekunden in die Mitte des vorderen Anteils des Zungenrückens zu legen und den Mund zu schließen, damit die anhaftenden Substanzen durch den Speichel gelöst werden.

Nach Herausnahme des Schmeckstreifens wurde der Proband nach den wahrgenommenen Empfindungen befragt. Zur Auswahl standen die Schmeckqualitäten sowie die trigeminalen Qualitäten. Zusätzlich musste der Proband den Beginn der Empfindungn angeben. Die Intensität

der Empfindungen wurde von den Probanden mit Hilfe einer visuellen Analogskala von 1 (sehr schwach) bis 10 (maximal stark) eingeschätzt.
Abschließend wurde die Zeitspanne bis zum vollständigen Verschwinden der wahrgenommenen Empfindung ermittelt. Erst dann wurde mit dem nächsten Schmeckstreifen fortgefahren.
Alle erhobenen Daten wurden in einem Untersuchungsprotokoll (Tabelle 9) eingetragen.
Zwischen den einzelnen Schmeckreizdarbietungen spülten die Probanden den Mund mit Wasser.

2.3.2 Seitengetrennte Testung

Nach Abschluss der Ganzmundtestung erfolgte die seitengetrennte Testung. Hierzu wurden die jeweiligen Schmeckstreifen bei geöffnetem Mund und leicht herausgestreckter Zunge etwa 1,5 cm von der Zungenspitze entfernt sowie ca. 1 cm paramedian auf den Zungenrücken gelegt. Jede Konzentration wurde zunächst auf der linken, dann auf der rechten Zungenseite angeboten. Entsprechend der Ganzmundtestung wurden die gleichen Parameter erhoben und in das Untersuchungsprotokoll eingetragen.
Die Capsaicintestung wurde bei 30 Probanden innerhalb von 14 Tagen wiederholt.

Sowohl für die Ganzmundtestung als auch für die seitengetrennte Testung wurden Capsaicinschmeckstreifen mit den 5 verschiedenen Capsaicinkonzentrationen (0,0001 %, 0,001 %, 0,01 %, 0,1 % und 1 %) zusammen mit 3 „Leerprobe-Schmeckstreifen“ zur Testung dargeboten. Die Reihenfolge der acht Streifen erfolgte in einer pseudorandomisierten Ordnung für die Testung und den Retest. Dabei wurde mit der niedrigsten Konzentration begonnen. Die Reihenfolge, in der die Capsaicinstreifen angereicht wurden, ist in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2	Reihenfolge der Capsaicin-Filterstreifendarbietung: die Reihenfolge der 8 Streifen (fünf Streifen mit Capsaicin und 3 Streifen Leerproben) wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge angeboten.	
Reihenfolge	Bezeichnung der Schmeck-streifen	Capsaicinkonzentration (Lösung von 1g Capsaicin / 95 % Ethanol)
1	C5	0,0001 %
2	T1	0 %
3	C4	0,001 %
4	T2	0 %
5	C3	0,01 %
6	C2	0,1 %
7	T3	0 %
8	C1	1 %

2.3.3 Charakterisierung der Empfindungen

Die Empfindungen, die durch Capsaicin hervorgerufen wurden (Schärfe und Geschmack), mussten von den Probanden nach erfolgter Applikation der Capsaicinschmeckstreifen genau charakterisiert werden. Es wurde nach dem Auftreten von möglichen Empfindungen gefragt, die durch das Capsaicin hervorgerufen wurden. Zunächst musste die Qualität der Empfindung beschrieben werden. Zur Charakterisierung der Empfindungsqualität standen fünf trigeminale Deskriptoren und vier Schmeckqualitäten zur Auswahl. Die trigeminalen Empfindungen wurden in „brennen“, „scharf“, „stechen“, „prickeln“ und „beißend“ unterschieden. Bei den Schmeckqualitäten standen „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“ zur Auswahl. Zu Beginn der Testung spülten die Probanden den Mund mit raumtemperiertem Wasser.

2.3.4 Die Intensitätseinschätzung

Die Bewertung der Intensität der Empfindung erfolgte nach 10sekundiger Stimulation. Für alle Untersuchungen wurde eine numerische Skala (10-Punkte-Skala) von 1 (sehr schwach) bis 10 (maximal stark) für die Einschätzung von Capsaicin angewandt (analog der Schmerzskala).

2.3.5 Schwellenbestimmung

Es wurden bei jedem Probanden zwei Capsaicinschwellen bestimmt:

THR 1: Empfindungsassoziierte Schwelle: Die niedrigste Capsaicinkonzentration, bei der der Proband angab, ein „Brennen“, „Stechen“, „Kribbeln“ oder eine „heiße Empfindung“ bemerkt zu haben.

THR 2: Intensitätsabhängige Schwelle: Die niedrigste Capsaicinkonzentration, bei der die Empfindungsintensität mindestens mit 2 auf der 10-Punkte-Skala bewertet wurde.

2.4 Gustatorische Prüfung

Die Testung der gustatorischen Sensibilität wurde separat durchgeführt. Sie erfolgte mit Hilfe von „Schmeckstreifen“[67] (Filterpapier, imprägniert mit Schmecklösungen) und mit der EGM.[92]

2.4.1 Schmeckstreifen

Zur Prüfung der Schmeckfähigkeit erfolgte die Schmecktestung mit Hilfe von sogenannten Schmeckstreifen. Getestet wurden die vier Geschmacksqualitäten „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“. Hierzu diente ein von Kobal und Mitarbeitern entwickeltes Verfahren.[67] Die Schmeckstreifen sind aus Filterpapier gefertigt, haben eine Länge von 8 cm und sind auf einer Fläche von etwa 2 cm^2 mit einer Testlösung imprägniert. Die Testlösungen präsentierten die vier Qualitäten „süß“ (Saccharose), „sauer“ (Zitronensäure), „salzig“ (Kochsalz) und „bitter“ (Chininhydrochlorid) und wurden in jeweils vier verschiedenen Konzentrationen angewendet: süß: 0,4; 0,2; 0,1; 0,05 g/ml Saccharose; sauer: 0,3; 0,165; 0,09; 0,05 g/ml Zitronensäure; salzig: 0,25; 0,1; 0,04; 0,016 g/ml Kochsalz; bitter: 0,006; 0,0024; 0,0009; 0,0004 g/ml Chininhydrochlorid.

In einer randomisierten Folge wurden den Probanden die vorbereiteten Schmeckstreifen angereicht. Dabei wurde mit den niedrigsten Konzentrationen begonnen. An nicht festgelegter Stelle wurde zweimal ein nicht benetzter Teststreifen als Nullreiz angeboten.

Die gustatorische Prüfung erfolgte als Ganzmundtestung. Vor Beginn des Testes spülten die Testpersonen den Mund mit Wasser. Die Probanden wurden dazu angehalten, den Streifen mittig auf den Zungenspitzenbereich zu legen. Die gelösten Schmeckstoffe wurden durch den Speichel auf der Zungenoberfläche verteilt.

Nach 10 Sekunden wurde der Proband nach dem Auftreten der vier möglichen Schmeckqualitäten („süß“, „sauer“, „salzig“, „bitter“) befragt. Für jede richtig erkannte Qualität wurde ein Punkt vergeben, sodass eine maximale Punktzahl von 16 erreicht werden konnte.

Herstellung der Schmeckstreifen:
Die Herstellung der Schmeckstreifen erfolgte durch Prof. Dr. T. Hummel (Technische Universität Dresden). Für die Schmecktestung wurden von jeder Schmeckqualität (süß, sauer, salzig, bitter) Lösungen in vier Konzentrationsstufen benötigt, in welchen die Filterpapierstreifen getränkt wurden.
Hierzu wurden die Grundsubstanzen Saccharose, Zitronensäure, Natriumchlorid sowie Chininhydrochlorid mit einer entsprechenden Menge destilliertem Wasser versetzt, bis die gewünschte Verdünnung erreicht war. Anschließend wurden die Filterpapierstreifen für fünf Sekunden in die entsprechende Lösung getaucht und dann in eine Trockenvorrichtung eingespannt. Sofort nach dem Trocknen der Schmeckstreifen mussten diese in luftdicht verschließbaren Behältnissen gelagert werden, um sie vor Feuchtigkeit zu schützen.
Die Behältnisse wurden für jede Verdünnungsstufe der Schmeckrichtungen entsprechend nummeriert und beschriftet.

2.4.2 Elektrogustometrie

Die lokalen Empfindungsschwellen an der Zungenspitze und den Zungenrändern wurden mit dem Elektrogustometer („Halle II“; Haberland, Halle, Germany) ermittelt. Dieses Gerät wurde auf eine dBg-Skala (gustatorische Dezibel) geeicht und erfasst Werte zwischen 6 und 40 dBg (-6 entspricht 1,5 µA, 0 dBg und 40 dBg entsprechen 3 bzw. 300 µA). Als Applikator für den Gleichstrom diente eine bipolare Auflegelektrode mit einem Durchmesser von ca. 1 cm. Die Elektrode wurde an zwei Bereichen der vorderen Zunge, Zungenspitze und Zungenrand, platziert.
Bei gesunden Probanden induziert die elektrische Stimulation der Zunge typischerweise einen metallischen Geschmack. Eine forced-choice und aszendierende Schwellenmethode wurde angewendet, bis der Proband den Stimulus wahrnahm. Die nachfolgenden um je 2 dBg höheren Reize mussten richtig erkannt werden. Die Ergebnisse der Tests wurden in ein Gustogramm eingetragen.

2.5 Statistische Analyse

Die statistischen Untersuchungen wurden mit SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Für die Korrelationsanalysen wurde die Pearson-Statistik verwendet. Für die Gruppenvergleiche wurden univariate ANOVA und ANOVA für Wiederholungsmessungen sowie der t-Test angewendet.

Ein Signifikanzniveau (alpha-Wert) von 0,05 wurde zur Berechnung verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Gesunde Probanden

3.1.1 Capsaicin-Ganzmundtestung

Die an 63 gesunden Probanden durchgeführte Ganzmundtestung ergab, dass die Capsaicinkonzentration C5 (0,0001 %), C4 (0,001 %), C3 (0,01 %) zu 11 %, 21 % bzw. 76 % wahrgenommen wurden. Die Konzentrationen C2 (0,1 %) und C1 (1 %) detektierten alle Probanden (100 %).

Die Ergebnisse der Intensitätseinschätzung, Beginn und Dauer der Empfindungen auf der Zunge sind in den Abbildungen 6 8 gezeigt.

Bei der Korrelationsermittlung zwischen der Intensitätseinschätzung und dem Alter für die höchste Capsaicinkonzentration (C1) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Probanden (t[61] 0,87; p 0,39) (Abb. 9).

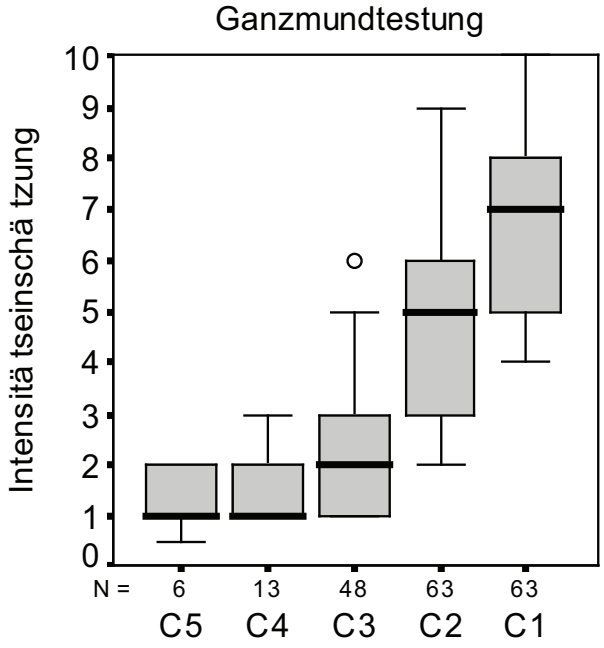


Abb. 6 Die Intensität wurde von den gesunden Probanden bei der Ganzmundtestung mit zunehmender Konzentration stärker eingeschätzt (n = 63). C5 entspricht der niedrigsten und C1 der höchsten Capsaicinkonzentration. Die Box gibt das 25. bzw. 75. Perzentil; der schwarze Balken das 50. Perzentil an. „o“ weist Extremwerte und „*“ Ausreißer (außerhalb des 1. bzw. 99. Perzentils) aus.

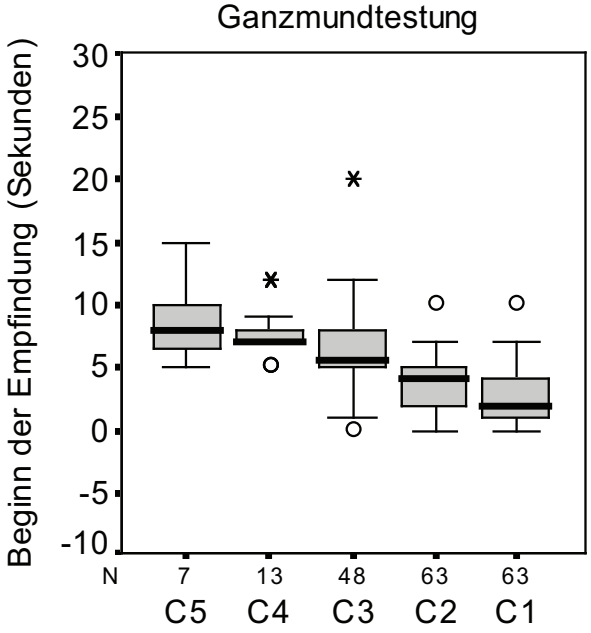


Abb. 7 Beginn der Empfindung nach Capsaicinapplikation (in Sekunden). Mit steigender Capsaicinkonzentration verkürzt sich die Dauer bis zum Beginn einer trigeminalen Wahrnehmung auf der Zunge. C5 entspricht der niedrigsten und C1 der höchsten Capsaicinkonzentration. Die Box gibt das 25. bzw. 75. Perzentil; der schwarze Balken das 50. Perzentil an. „o“ weist Extremwerte und „*“ Ausreißer (außerhalb des 1. bzw. 99. Perzentils) aus.

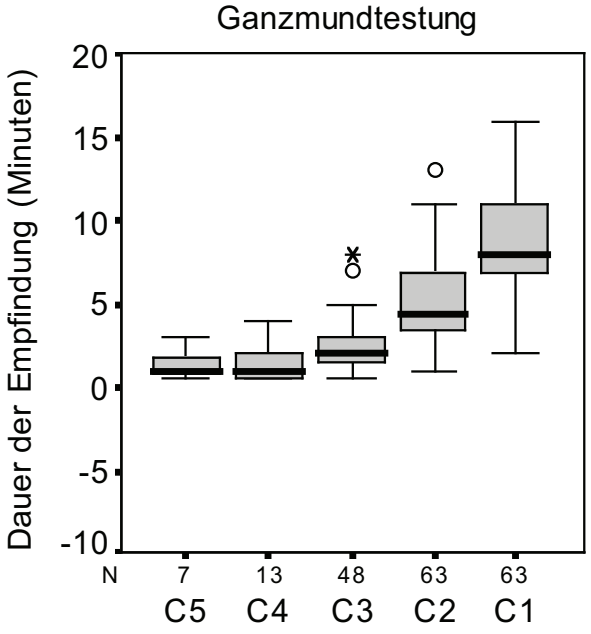


Abb. 8 Dauer der Empfindung nach Capsaicinapplikation (in Minuten). Mit steigender Capsaicinkonzentration verlängert sich die Dauer der trigeminalen Wahrnehmung auf der Zunge. C5 entspricht der niedrigsten und C1 der höchsten Capsaicinkonzentration. Die Box gibt das 25. bzw. 75. Perzentil; der schwarze Balken das 50. Perzentil an. „o“ weist Extremwerte und „*“ Ausreißer (außerhalb des 1. bzw. 99. Perzentils) aus.

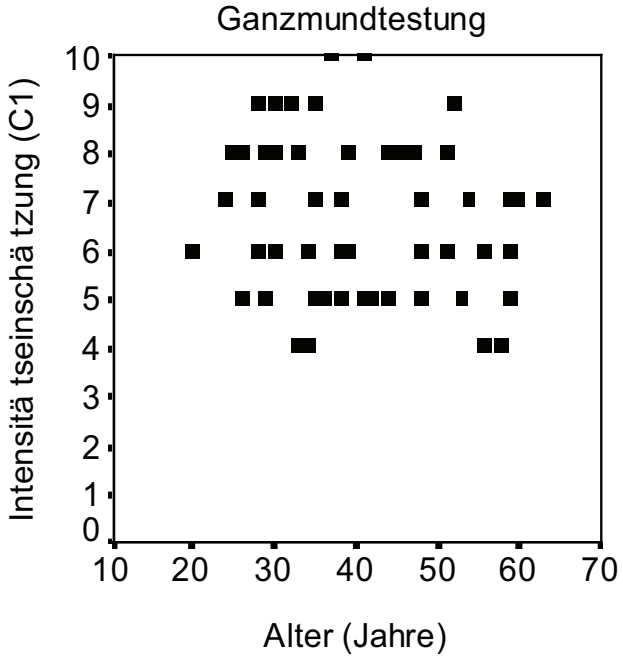


Abb. 9 Korrelation zwischen der Intensitätseinschätzung und dem Alter für die höchste Capsaicinkonzentration (C1). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Probanden ($t[61] = 0,87$; $p = 0,39$).

Alle vier Schmeckqualitäten („süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“) wurden in unterschiedlicher Häufigkeit empfunden. Am häufigsten wurde die Qualität „bitter“ beschrieben (19 %). Die Qualitäten „salzig“ und „sauer“ wurden nahezu gleich oft genannt („salzig“: 13 % und „sauer“: 11 %). Die Qualität „süß“ empfanden lediglich zwei der 63 Probanden (3 %). Die gustatorischen Empfindungen wurden jedoch nicht bei allen Capsaicinkonzentrationen wahrgenommen. Es zeigte sich, dass nur bei den Capsaicinkonzentrationen C5, C4 und C3, d.h. bei den niedrigeren Konzentrationen, eine gustatorische Komponente wahrgenommen wurde (Tabelle 3). Diese wurden am häufigsten bei der Testung mit der Konzentration C2 beschrieben (27 %). Bei der Reizung mit den beiden höchsten Capsaicinkonzentrationen wurden von den Probanden keinerlei gustatorische Empfindungen angegeben.

Tabelle 3 Anzahl der von gesunden Probanden genannten Schmeckempfindungen nach 10 s Capsaicinstreifenapplikation (Capsaicin-Ganzmundtestung). Den Probanden war es erlaubt, ein oder mehrere gustatorische Deskriptoren zu wählen.

SCHMECKQUALITÄT/ Konzentration	**„SÜß“**	**„SAUER“**	**„SALZIG“**	**„BITTER“**
C5	**-**	**2**	**4**	**1**
C4	**2**	**4**	**3**	**8**
C3	**-**	**1**	**1**	**3**
C2	**-**	**-**	**-**	**-**
C1	**-**	**-**	**-**	**-**

Für die Ganzmundtestung wurde eine geringe, jedoch signifikante Korrelation zwischen der empfindungs- und der intensitätsabhängigen Schwelle (THR1 bzw. THR2) gefunden (r_{63} 0,41; $p < 0,001$).

Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Test- und Retest lag bei r_{30} 0,60 ($p < 0,001$) für THR1 und r_{30} 0,78 ($p < 0,001$) für THR2. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Messung 1 und 2 für THR1 (p 0,42 siehe Abb. 10) und THR2 (p 0,10 siehe Abb. 11).

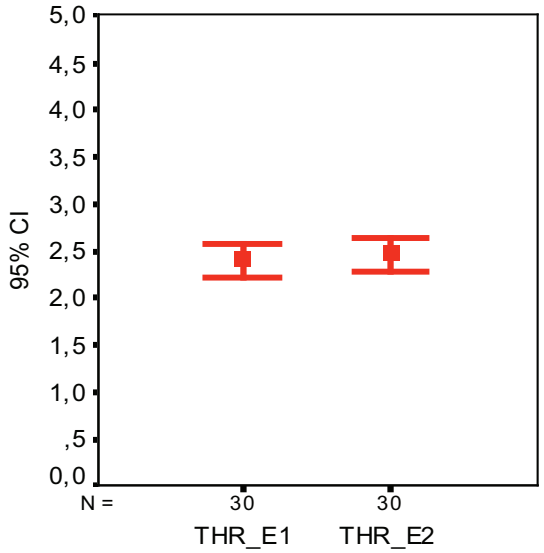


Abb. 10 Vergleich der empfindungsassoziierten Schwellen der gesunden Probanden (n = 30) in Test (THR E1) und Retest (THR E2).

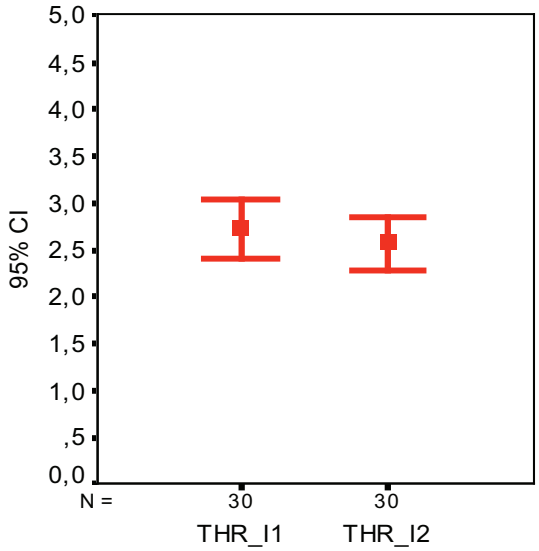


Abb. 11 Vergleich der intensitätsassoziierten Schwellen der gesunden Probanden (n = 30) in Test (THR I1) und Retest (THR I2).

3.1.2 Seitengetrennte Auswertung

Seitengetrennte Unterschiede wurden weder für THR1 noch für THR2 gefunden ($p > 0,33$). Diese Ergebnisse wurden unterstützt durch die Ergebnisse der Korrelationsanalysen. Die THR1-Werte der rechten und linken Seite wiesen einen Korrelationskoeffizienten von r_{63} 0,62; $p <$ 0,001 auf; für THR2 wurde ein Korrelationskoeffizient von r_{63} 0,80; $p < 0,001$ ermittelt.

Sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite gab es eine signifikante Korrelation zwischen der empfindungs- und der intensitätsabhängigen Schwelle (THR1: r_{63} 0,88; $p < 0,01$ bzw. THR2: r_{63} 0,67; $p < 0,01$).

Der Frage, ob die Capsaicinschwellen mit den EGM-Schwellen korrelieren, wurde nachgegangen. Eine Korrelation zwischen beiden Schwellen wurde lediglich für die intensitätsabhängige Capsaicinschwelle (THR2) auf der rechten Seite gefunden (Zungenspitze: r_{37} 0,40; p 0,02; Zungenrand: r_{37} 0,40; $p > 0,0014$). Weder auf der linken Seite für THR2 (p's > 0,23) noch für beide Seiten für THR1 (p's > 0,11) konnte eine Korrelation nachgewiesen werden.

3.1.3 Altersbezogene Auswertung

Für THR2 galt, dass die jüngeren Probanden (< 40 Jahre) signifikant niedrigere Schwellenwerte aufwiesen als die älteren Probanden ($F[1,59]$ 5,72, p 0,020). Bei der empfindungs-assoziierten Schwelle (THR1) wurden keine altersabhängigen Unterschiede gefunden (p 0,24).

3.1.4 Geschlechtsbezogene Auswertung

Weder für die empfindungs- noch für die intensitätsabhängige Schwelle (THR1 und THR2) zeigten sich geschlechtsabhängige Unterschiede (THR1: p 0,19; THR2: p 0,20).

3.1.5 Intensität, Beginn und Dauer der Capsaicinwahrnehmung – Ganzmundtestung

Die Auswertung der Messergebnisse zeigte, dass die älteren Probanden die Intensität der Empfindungen weniger intensiv einschätzten als die jüngeren Probanden (F[1,31] 8,66; p 0,006). Des Weiteren hielt die Empfindung bei den jüngeren Probanden länger an als bei den älteren Probanden (F[1,31] 4,41; p 0,044). Bezüglich des Parameters „Beginns der Empfindungen“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersstufen.
Bei der überschwelligen Testung mit 1 %iger Capsaicinlösung zeigten sich sowohl bei der Dauer der anhaltenden Empfindung wie auch beim Zeitpunkt des Beginns der wahrgenommenen Empfindung keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (alle p's > 0,09).
Die angegebenen Intensitätswerte der wahrgenommenen Empfindungen auf der rechten Zungenseite waren etwas höher als auf der linken Seite (F[1,34] 4,21; p 0,048). Es zeigten sich jedoch keine Seitenunterschiede bezüglich des Zeitpunktes des Empfindungsbeginns und der Dauer der Empfindung (p > 0,13).

3.1.6 Ganzmundschmecktestung

Sowohl das Alter als auch das Geschlecht hatten einen signifikanten Einfluss auf die Schmeckfunktion. Für die Schmeckleistung galt, dass die jüngeren und weiblichen Probanden signifikant sensitiver waren (Alter: F[1,59] 6,16; p 0,016; Geschlecht: F[1,59] 18,3; p < 0,001) als die Älteren und die Männer.

Bei der Ganzmundschmecktestung zeigte sich eine Abhängigkeit der Schmeckleistung vom Alter. Es ergab sich ein Korrelationskoeffizienten von r_{63} 0,25; p < 0,047.

3.1.7 Ergebnisse der Elektrogustometrie

Der Vergleich der links- und rechtsseitigen EGM-Werte ergab keine Seitendifferenzen (p 0,38). Es zeigte sich jedoch eine höhere Sensitivität an der Zungenspitze als am Zungenrand (F[1,33] 38,3; p < 0,001). Bei den älteren und bei den männlichen Probanden wurden höhere Schwellen als bei den jüngeren Probanden (< 40 Jahre) gemessen (Alter: F[1,33] 30,4; p < 0,001; Geschlecht: F[1,33] 10,6; p 0,003). Unter Berücksichtigung des Alters ergab sich eine

signifikante Korrelation zwischen Probandenalter und den EGM-Schwellen an den vier verschiedenen Messorten (r_{37} 0,52; $p < 0,002$).

Lediglich die rechtsseitigen EGM-Schwellen korrelierten mit den gustatorischen Schwellen, die bei der Ganzmundschmecktestung bestimmt wurden (r37 0,40; $p < 0,015$). Die linksseitig bestimmten EGM-Schwellen zeigten keine signifikante Korrelation ($p > 0,07$).

3.2 Patienten nach einer Mittelohrerkrankung

3.2.1 Capsaicin-Ganzmundtestung

Der Vergleich der Ergebnisse der präoperativen und der postoperativen Capsaicintestungen zeigten sowohl für die Schwelle 1 (THR1) als auch für die Schwelle 2 (THR2) Unterschiede (p's $< 0,05$). Die präoperativ bestimmten Schwellen waren niedriger als die postoperativen Schwellen.

Das Alter der Patienten hatte keinen Einfluss auf die präoparativen und postoperativen Schwellen. Ebenso konnte durch das Geschlecht, durch die beklagten Symptome und auch durch die intraoperative Manipulation der CT kein Effekt auf die Schwellen nachgewiesen werden (alle p's $> 0,05$).

Die erhobenen Messwerte der mittelohrkranken Patienten wurden mit der Kontrollgruppe der gesunden Probanden verglichen. Sowohl bei der empfindungs- als auch bei der intensitätsabhängigen Schwelle (THR1 und THR2), die bei der postoperativen Capsaicintestung bestimmt wurden, zeigten sich Unterschiede zur Kontrollgruppe (THR1: F[1,90] 6,60; p 0,012 und THR2: F[1,90] 10,6; p 0,002). Die bei den Mittelohrkranken präoperativ bestimmten Capsaicinschwellen zeigten keine Unterschiede zu den Schwellen der gesunden Probanden (alle p's $> 0,05$).

3.2.2 Seitenvergleich der Capsaicinschwellen

Bei den Patienten, die sich einer Mittelohroperation unterzogen haben, zeigte sich auf der Seite, die der Operationsseite entsprach, bei der postoperativen Capsaicintestung eine höhere Schwelle im Vergleich zur präoperativen Testung (alle p's $< 0,023$, siehe Tabelle 4). Dagegen konnten auf der kontralateralen Seite keine Schwellenunterschiede prä- und postoperativ registriert werden (alle p's $> 0,081$).

Bei den operierten Patienten zeigten sich postoperativ für die Schwelle 1 (THR1) und für die Schwelle 2 (THR2) signifikante Unterschiede zwischen der operierten und der nicht operierten

Zungenseite (alle p's < 0,039). Bei der präoperativen Schwellenbestimmung zeigten sich keine Seitenunterschiede (alle p's > 0,35).

Tabelle 4 Empfindungsassoziierte Capsaicinschwellen von mittelohroperierten Patienten (n 29) im Vergleich zu gesunden Probanden (n 63)				
	Ipsilaterale Zungenseite		Kontralaterale Zungenseite	
	präoperativ (n 9)	postoperativ (n 29)	präoperativ (n 9)	postoperativ (n 29)
Alle Patienten (n 29)	2,44 ± 0,53	1,76 ± 0,64	2,33 ± 0,50	2,10 ± 0,72
Symptomatische Patienten (n 7)	2,50 ± 0,70	1,14 ± 0,38	2,50 ± 0,70	2,00 ± 0,58
Gesunde Probanden (n 63)	2,38 ± 0,52 (rechte Seite)		2,48 ± 0,64 (linke Seite)	

Es wurden die postoperativ bestimmten Capsaicinschwellen der Operationsseite mit beiden Seiten der gesunden Probanden verglichen. Dabei zeigten sich bei den operierten Patienten erhöhte empfindungsassoziierte Schwellen (F[1,90] 24,6; p < 0,001) und auch erhöhte intensitätsassoziierte Schwellen (F[1,90] 24,1; p < 0,001).

Ebenso zeigten sich auf der nicht operierten Seite der Patienten postoperativ höhere Schwellen im Vergleich zu beiden Zungenseiten der gesunden Probanden (alle p's < 0,05).

Der Frage, ob die Capsaicinschwellen postoperativ mit den Elektrogustometrieschwellen korrelieren, wurde nachgegangen. Auf der operierten Zungenseite zeigte sich eine Korrelation zwischen der empfindungsassoziierten Schwelle (THR1) und der ipsilateralen EGM-Schwelle sowohl für die Zungenspitze (r_{29} 0,58; p < 0,001) als auch für den Zungenrand (r_{29} 0,53; p 0,003). Es zeigte sich keine Korrelation zu den EGM-Schwellen auf der nicht operierten Seite der Zunge und ebenso nicht für die präoperativ bestimmten Capsaicinschwellen (alle p's > 0,24).

3.2.3 Effekt der Chorda-Manipulation auf die postoperativen Schwellen der operierten und der nicht operierten Zungenseite

Untersucht wurde, ob das Alter und das Geschlecht einen Einfluss auf die empfindungs-assoziierte Capsaicinschwelle auf der operierten Zungenseite haben. Dabei zeigte sich weder für die Parameter „Alter" (F[1,19] 0,12; p 0,729) noch für das Geschlecht (F[1,19] 0,34; p 0,565) ein Effekt.

In Abhängigkeit vom Grad der intraoperativen Manipulation der CT änderten sich die postoperativen empfindungsassoziierten Capsaicinschwellen (Abb. 12). Mit steigendem

Manipulationsgrad erhöhte sich auch die Schwelle (F[1,19] 7,49; p 0,004). In der Gruppe der Patienten mit einer Durchtrennung der CT wurden signifikant höhere Schwellen gemessen als in der Gruppe der „nicht oder geringen CM“ (p 0,002).

Auf der nicht operierten Zungenseite hatten weder der Grad der CM, das Geschlecht noch das Alter einen Einfluss auf die postoperativen Schwellen (alle p’s > 0,05).

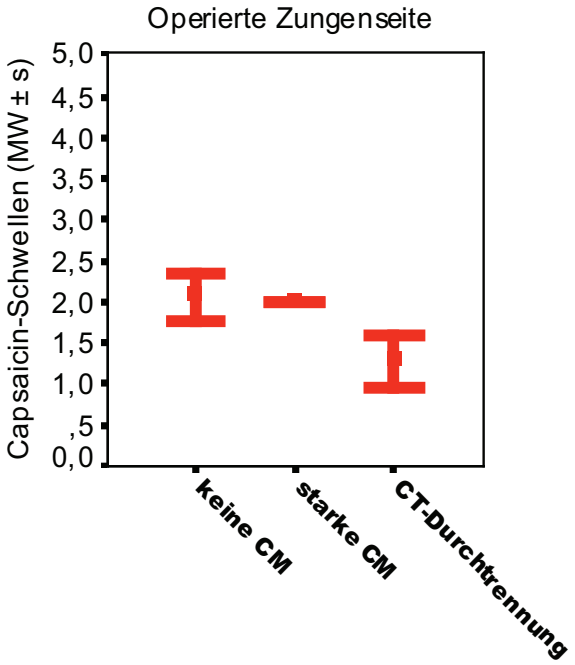


Abb. 12 Mittelwerte der empfindungsassoziierte Capsaicinschwelle (THR1) der ipsilateralen Zungenseite nach Mittelohroperation in Abhängigkeit vom Grad der Chordamanipulation.

3.2.4 Ergebnisse der postoperativen Ganzmundschmecktestung

Weder das Alter, das Geschlecht noch der Grad der CM hatten einen signifikanten Effekt auf die Ergebnisse der Ganzmundschmecktestungen (alle p’s > 0,05). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der gustatorischen Ganzmundtestung und den prä- und postoperativen Capsaicinschwellen (THR1 und 2) (alle p’s > 0,088).

Der Vergleich der Ergebnisse der Ganzmundschmecktestung bei Patienten, die sich einer Mittelohroperation unterzogen haben und gesunden Probanden zeigte signifikante Unterschiede (F[1,90] 21,7; p < 0,001). Die Patientengruppe reagierte weniger sensitiv auf die gustatorischen Reize.

3.2.5 Ergebnisse der Elektrogustometrie

Es wurden die postoperativen EGM-Schwellen in Abhängigkeit von der intraoperativen CM untersucht. Hierbei zeigten sich bei den Patienten, bei denen eine Chordadurchtrennung

durchgeführt wurde an der Zungenspitze höhere Schwellen als bei den Patienten ohne oder mit geringer CM (F[1,26] 4,02; p < 0,03). Für die EGM-Schwellen, die am Zungenrand gemessen wurden, ergaben sich keine Unterschiede.

Es zeigte sich eine Korrelation der postoperativ gemessenen EGM-Schwellen an der Zungenspitze der operierten Seite zur empfindungsassoziierten Capsaicinschwelle (THR1). Der Korrelationskoeffizient lag bei r_{29} 0,58 (p < 0,001).

Die EGM-Messungen an Zungenspitze und Zungenrand zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen bei den mittelohroperierten Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Die operierten Patienten reagierten weniger sensitiv auf die gustatorische Reizung sowohl auf der operierten als auch auf der kontralateralen Zungenseite.

Weiterhin wurden die postoperativ gemessenen EGM-Schwellen mit den Ergebnissen der Ganzmundschmecktestung verglichen. Die EGM-Schwellen von der Zungenspitze und vom Zungenrand zeigten eine geringe aber signifikante Korrelation zu der Schmeckleistung (alle p's > 0,29).

3.3 Patienten mit primärem "Burning Mouth Syndrome"

Es wurden insgesamt 13 Patienten (9 Frauen und 4 Männer im Alter zwischen 41 und 63 Jahren; Durchschnittsalter 62,1 ± 8,22 Jahre) mit einem primären BMS untersucht. Die Ergebnisse der Capsaicinschwellenbestimmung wurden mit denen gesunder Probanden (n 28) verglichen (18 Frauen und 10 Männer im Alter zwischen 41 und 63 Jahren; Durchschnittsalter 51 ± 6,5 Jahre). Die durchschnittliche Dauer der Beschwerden lag bei 17,4 ± 15,6 Monaten (6 60 Monate).

3.3.1 Capsaicin-Ganzmundtestung

Das Geschlecht zeigte keinen Einfluss auf die empfindungsassoziierte (THR1) und die intensitätsassoziierte Schwelle (THR2) bei Patienten mit BMS (alle p's > 0,05).

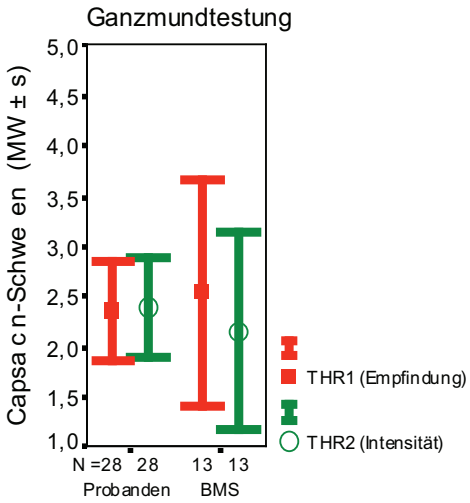


Abb. 13 Vergleich der empfindungsassoziierten (THR1) und intensitätsassoziierten (THR2) Schwellen der Ganzmundtestung von BMS-Patienten (n = 28) mit denen gesunder Probanden (n = 13).

Beim Vergleich der empfindungsassoziierten und der intensitätsassoziierten Schwelle von BMS-Patienten mit denen der Kontrollgruppe (Abb. 13) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (THR1: F[1,39] 5,26; p 0,473 und THR2: F[1,39] 1,08; p 0,306).

3.3.2 Seitengetrennte Capsaicintestung

Es lagen keine signifikanten Seitenunterschiede der Schwellen bei den BMS-Patienten vor (beide p's > 0,165).

Die empfindungsassoziierten (THR1) und die intensitätsassoziierten Schwellen (THR2) der linken Seite zeigten signifikante Korrelationen zu den EGM-Schwellen der Zungenspitze und des Zungenrandes (Tabelle 5).

Tabelle 5 Korrelationsanalysen: Elektrogustometrie vs. Capsaicinschwellen beider Seiten beim Patienten mit primären BMS-Syndrom.

		THR1* links	THR2** links	THR1 rechts	THR2 rechts
Zungenspitze rechts	Pearson Correlation	,642	,575	,473	,537
	Sig. (2-tailed)	**,018**	**,040**	,102	,059
	N	13	13	13	13
Zungenspitze links	Pearson Correlation	,759	,652	,518	,596
	Sig. (2-tailed)	**,003**	**,016**	,070	**,032**
	N	13	13	13	13
Zungenrand rechts	Pearson Correlation	,786	,584	,467	,440
	Sig. (2-tailed)	**,001**	**,036**	,108	,132
	N	13	13	13	13
Zungenrand links	Pearson Correlation	,732	,570	,423	,467
	Sig. (2-tailed)	**,004**	**,042**	,149	,108
	N	13	13	13	13

* THR1 empfindungsassoziierte Schwelle; ** THR2 intensitätsassoziierte Schwelle

Der Vergleich der linksseitigen Capsaicinschwellen von BMS-Patienten und Probanden (Abb. 14) ergab signifikant höhere Schwellen bei den BMS-Patienten (THR1: F[1,39] 12,6; p 0,001 und THR2: F[1,39] 4,36; p 0,043). Beim Vergleich der rechtsseitigen Capsaicinschwellen zeigten sich nur bei der empfindungsassoziierten Schwelle signifikante Unterschiede (THR1: F[1,39] 3,51; p 0,001 und THR2: F[1,39] 1,25; p 0,27)

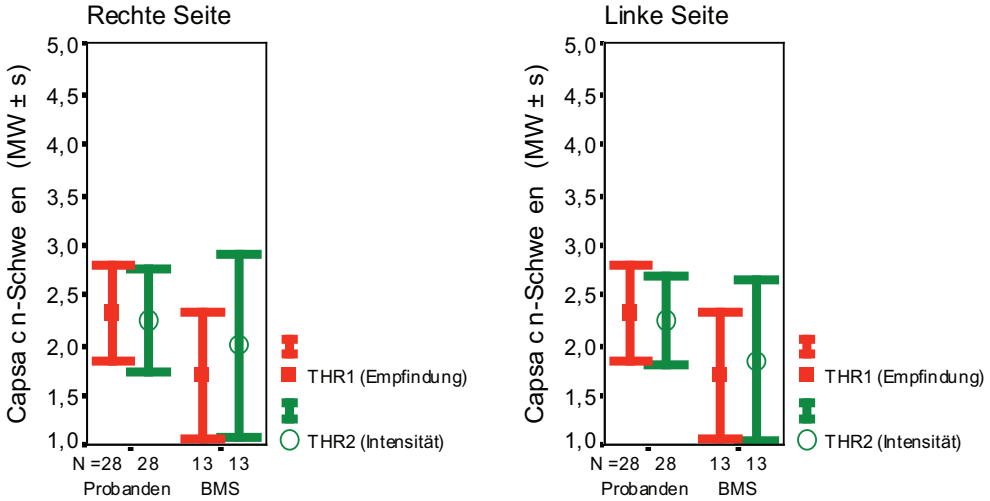


Abb. 14 Vergleich der seitengetrennten, empfindungsassoziierten (THR1) und intensitätsassoziierten (THR2) Schwellen von BMS-Patienten (n = 28) mit denen gesunder Probanden (n = 13).

3.3.3 Ergebnisse der Ganzmund-Schmecktestung

Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Ergebnissen der Ganzmundschmecktestung zwischen den BMS-Patienten und der Kontrollgruppe (F[1,39] 5,51; p 0,024). Die BMS-Patienten wiesen signifikant schlechtere Schmecktestwerte auf als die gesunden Probanden (Abb. 15).

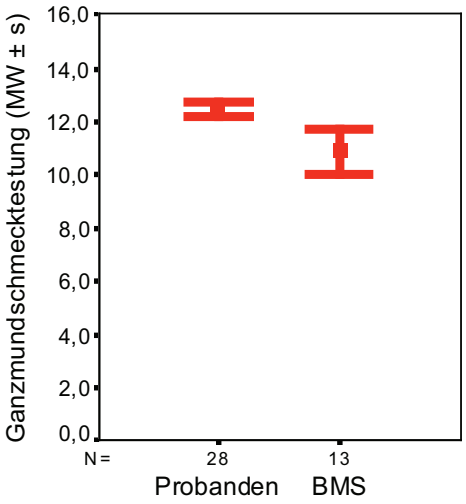


Abb. 15 Vergleich der Ergebnisse der Ganzmund-Schmecktestung der BMS-Patienten (n = 28) mit denen gesunder Probanden (n = 13).

Die Ganzmundschmecktestung zeigte keine oder nur eine schwache negative Korrelation mit den empfindungsassoziierten (THR1) und den intensitätsassoziierten Schwellen (THR2) der Ganzmundtestung (THR1: r_{13} -0,52; p 0,071; THR2; r_{13} -0,57; p 0,043).

3.3.4 Ergebnisse der Elektrogustometrie

Die EGM-Schwellen der BMS-Patienten zeigten eine signifikante negative Korrelation zu den Ergebnissen der Ganzmundschmecktestung (Tabelle 6).

Tabelle 6 Korrelationsanalysen: Elektrogustometrie vs. Ganzmundschmecktestung bei Patienten mit primären BMS-Syndrom.

		Zungen-spitze rechts	Zungen-spitze links	Zungen-rand rechts	Zungen-rand links
Ganzmundschmecktestung	Pearson Correlation	-,801	-,702	-,649	-,670
	Sig. (2-tailed)	**,001**	**,008**	**,017**	**,012**
	N	13	13	13	13

Beim BMS wurden, im Vergleich zu den gesunden Probanden, signifikant höhere EGM-Schwellen nur auf der linken Seite gefunden (Zungenspitze: F[1,26] 6,80; p 0,015; Zungenrand: F[1,26] 4,44; p 0,045), nicht jedoch für die rechte Seite (Zungenspitze: F[1,26] 2,90; p 0,10; Zungenrand: F[1,26] 2,60; p 0,119) (Abb. 16).

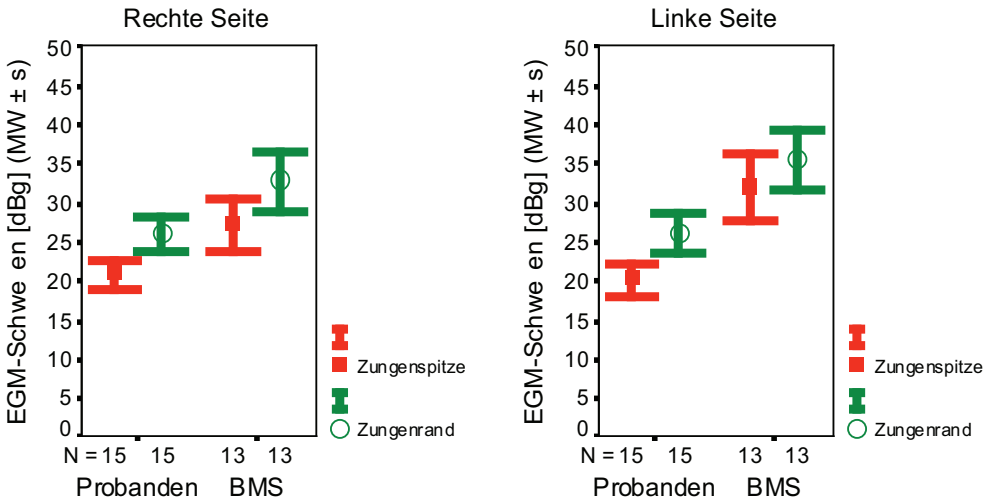
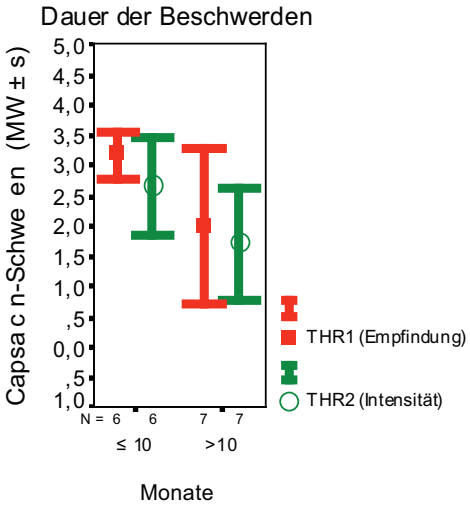
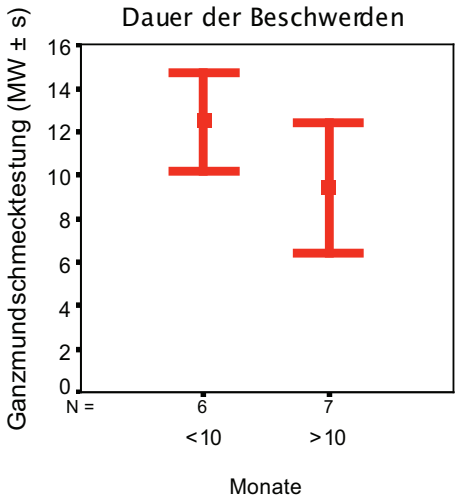


Abb. 16 Vergleich der seitengetrennten EGM-Schwellen von Zungenspitze und Zungenrand der BMS-Patienten (n = 15) mit denen gesunder Probanden (n = 13).

3.3.5 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer

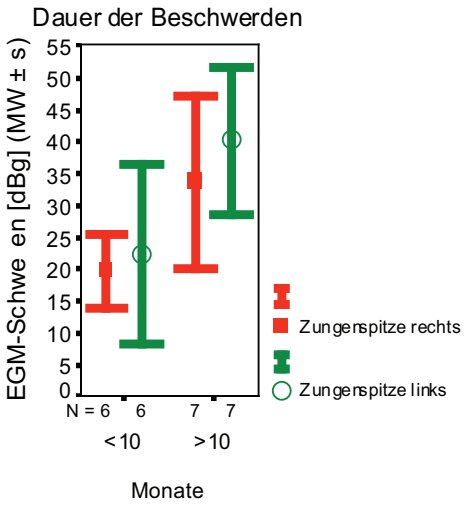
Es zeigte sich ein Anstieg der trigeminalen Schwellen in Abhängigkeit von der Dauer der Beschwerden (Abb. 17A). Auch die gustatorische Schwelle lag in der Patientengruppe mit länger bestehender Symptomatik höher (Abb. 17B).





A B

Abb. 17 Vergleich der empfindungs- und intensitätsassoziierten Schwellen (A) sowie der Ganzmund-Schmeckschwellen (B) der BMS-Patienten in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer.



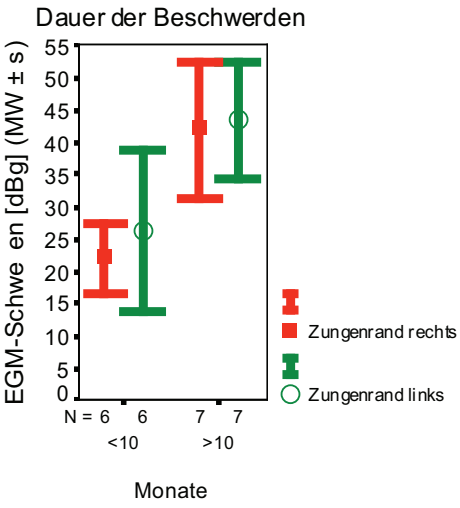


Abb. 18 Vergleich der EGM-Schwellen vom Zungenrand und von der Zungenspitze der BMS-Patienten in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer.

Die mittleren Schwellenwerte stiegen für die empfindungsassoziierte trigeminale Schwelle von 3,2 bei den Patienten, die weniger als 10 Monaten über Beschwerden klagten, auf 2,0 und die intensitätsassoziierte trigeminale Schwelle von 2,6 auf 1,7.

Die EGM-Schwellen waren bei den Patienten mit länger bestehender Symptomatik sowohl an der Zungenspitze als auch am Zungenrand beiderseits erhöht (Abb. 18 und Tabelle 7).

Tabelle 7	Vergleich der EGM-Schwellen vom Zungenrand und von der Zungenspitze der BMS-Patienten in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer (MW ± 1 s)	
	< 10 Monate (n 6)	**> 10 Monate (n 7)**
TIP_R	19,7 ± 2,3	33,7 ± 5,1
TIP_L	22,3 ± 5,7	40,3 ± 4,4
EDGE_R	22,0 ± 2,3	42,0 ± 4,0
EDGE_L	26,3 ± 5,1	43,4 ± 3,5

4 Diskussion

Im klinischen Alltag wird die Bestimmung der oralen gustatorischen Sensibilität häufig im Rahmen gutachterlicher Untersuchungen herangezogen. Das Schmeckvermögen kann mit verschiedenen Tests überprüft werden. Es kann das Schmeckvermögen in der gesamten Mundhöhle (globales Schmeckvermögen[57]) oder nur in umschriebenen Regionen („regional tests“)[58] bestimmt werden.

Generell werden die chemische und die elektrische Schmecktestung unterschieden. Für die chemische gustatorische Prüfung verwendete Reizstoffe sind üblicherweise Zucker, Zitronensäure, Natriumchlorid und Chinin bzw. Koffein[59] zur Testung der Wahrnehmung von „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“.

Anders sieht es für die orale somatosensorische Wahrnehmung aus. Bisher wurden nur wenige klinische Tests zur quantitativen Bewertung des trigeminalen Systems der Mundhöhle vorgestellt.[47,93-95]

Gebräuchliche sensorische Tests, wie zum Beispiel die „Berührungssensibilität“, statisch und bewegte 2-Punkt-Diskrimination oder Sensibilität für Temperatur und Schmerz wurden zur Einschätzung der trigeminalen Sensibilität bei gesunden Probanden und verschiedenen Kontrollgruppen (bestrahlte Patienten[93], Patienten, bei denen eine orale Rekonstruktion mit frei-vaskularisiertem Gewebe durchgeführt wurde[95] und mittelohroperierten Patienten[47]) angewandt. Die zuletzt erwähnte Studie von Perez et al. zeigte eine signifikante Abnahme der trigeminalen Sensibilität während der frühen postoperativen Phase (7-14 Tage nach Operation) bei leichten Berührungen und der 2-Punkt-Diskrimination. Die Sensitivität für Schmerz und Temperatur blieb durch eine Mittelohroperation unverändert. In darauf folgenden Tests (2-5 Monate nach der Operation) konnte eine Erholung der trigeminalen Sensibilität beobachtet werden.

Ziel dieser Untersuchungen war es, einen quantitativen Test zur Bestimmung der intraoralen trigeminalen Sensitivität zu generieren. Der Testablauf sollte im klinischen Alltag praktikabel sein. Der Testaufbau erfolgte in Anlehnung an den gustatorischen Test mit Schmeckstreifen.[67] Als Testsubstanz hierfür wurde Capsaicin verwendet ein relativ spezifischer Agonist des VR1-Rezeptors.[96]

4.1 Gesunde Probanden: Capsaicin-Ganzmundtestung

4.1.1 Capsaicin–Ganzmundtestung

Die empfindungs- und intensitätsassoziierten trigeminalen Schwellen THR1 und THR2 der Ganzmundtestung zeigten eine Test-Retest-Reliabilität von 0,78 ($P < 0,001$). Der Koeffizient ist vergleichbar mit dem der Schmeckstreifen-Ganzmundtestung.[67] Ferner zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der intensitäts- und empfindungsassoziierten Schwelle.

Bei der Betrachtung der Altersgruppen (≤ 39 Jahre, ≥ 40 Jahre) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den intensitätsassoziierten Schwellen (THR2) beider Altersgruppen, wobei die jüngere Altergruppe niedrigere Schwellen aufwies als die ältere Altersgruppe. Bei den empfindungsassoziierten Schwellen (THR1) beider Altersgruppen und beim Vergleich der geschlechtsabhängigen Schwellen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Da die vom Probanden vorgenommene Einschätzung der Empfindung nach Capsaicin-stimulation, insbesondere bei den niedrigen Konzentrationen, mitunter sehr uneinheitlich und demzufolge die Auswahl der vorgegebenen Deskriptoren schwierig war, scheint die Bestimmung der intensitätsassoziierten Schwelle (THR2) im klinischen Alltag praktikabler zu sein, zumal diese Schwelle im Vergleich zur empfindungsassoziierten Schwelle sensitiver ist.[97-99]

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede werden in der Literatur auch beim Schmeckvermögen beobachtet. Hier zeigt sich, dass Frauen und Jüngere über eine größere Sensibilität für gustatorische Reize verfügen.[100]

Durch die Reizung mit dem Vanilloid Capsaicin werden die peripheren Nervenendigungen einer Subpopulation primär sensorischer Neurone, deren Somata im Spinal- oder Trigeminalganglion oder im Ganglion nodosum des Nervus vagus liegen, stimuliert.[101]
Capsaicin bindet am „Capsaicin“(VR-1)-Rezeptor[96] und depolarisiert die Endigungen der Nozizeptoren, welche die Signale zum Rückenmark[102] oder Trigeminalganglion[103] zur Aktivierung der aufsteigenden Schmerzbahnen weiterleiten.
Durch die Applikation von Capsaicin wird dadurch auf der Zungenschleimhaut ein Brennen, Prickeln, Stechen oder ein Schmerz hervorgerufen. Die Intensität der wahrgenommenen Empfindung ist neben der Größe des Stimulationsareals auf der Zunge auch von der Konzentration des Reizstoffes abhängig. Bei der überschwelligen Testung zeigte sich, dass mit

zunehmender Konzentration der Capsaicinlösung die Intensität der hervorgerufenen Erregung anstieg. Ein pathophysiologisches Korrelat für die Befunde lieferten Wood et al.[104] Sie konnten an Neuronen des Spiralganglions zeigen, dass infolge einer Capsaicinapplikation sich der Membranstrom mit zunehmender Konzentration erhöht. Den elektrophysiologischen Beweis für die Existenz eines capsaicinaktivierten Ionenkanals in der Membran sensorischer Neurone liefert die Arbeit von Oh et al.[105] Der Ionenkanal wird in Gegenwart von Capsaicin konzentrationsabhängig aktiviert.

Neben den trigeminalen Qualitäten wurden nach der Capsaicinreizung auch gustatorische Erregungen wahrgenommen. Am häufigsten wurde hier ein bitterer Geschmack unmittelbar (10 s) nach der Capsaicinapplikation beschrieben. Daneben wurden auch „süß“[106], „sauer“ „salzig“[100] und „umami“[106] angegeben.
Green and Schullery[80] fanden heraus, dass bei der Testung mit Capsaicin (mit Konzentrationen von 100 µM bzw. 320 µM) in den Regionen der Papillae fungiformes, der Papillae foliatae und der Papillae circumvallatae bei ca. 50 % der Individuen neben einem „Brennen“ auch „Bittergeschmack“ hervorgerufen wurde. Eine bittere Empfindung wurde dann häufiger nachgewiesen, wenn die Capsaicinapplikation im Bereich der Papillae circumvallatae erfolgte. Dagegen wurde eine brennende Empfindung häufiger nach Applikation im Bereich der fungiformen Papillen beobachtet.
Dass nicht alle Personen einen „Bittergeschmack“ empfinden, wird damit erklärt, dass nur wenige der „bittercodierten“ Schmeckzellen den erforderlichen Rezeptor besitzen und dass deren Anzahl interindividuell verschieden ist.[107] Die unterschiedliche Anzahl der capsaicinsensitiven Schmeckzellen könnte aus verschieden starken genetischen Expressionsraten des relevanten Rezeptors selbst resultieren. Aber auch Unterschiede in der Anzahl der Schmeckzellen generell können verantwortlich sein. Für bitter schmeckende Substanzen, wie z.B. PROP (6-n-Propylthiouracil), wurde eine so genannte „Blindheit“ beschrieben[108], die bei etwa einem Viertel der Bevölkerung auftritt. Ein weiteres Viertel nimmt diese Substanzen jedoch besonders intensiv war (“Supertaster“).
Unklar ist, warum vor allem bei der Capsaicinkonzentration von 0,01 % gustatorische Empfindungen beschrieben wurden. Es ist anzunehmen, dass bei höheren Konzentrationen die gustatorischen Empfindungen von den trigeminalen überlagert werden. Weshalb nicht alle Probanden Schmeckempfindungen, vor allem bitter, wahrnehmen, bleibt unklar. Green postuliert, dass die Inzidenz capsaicinsensitiver Schmeckneurone innerhalb der Bevölkerung und zwischen den gustatorischen Nerven variiert.[80]

Die vom Capsaicin hervorgerufenen gustatorischen Reaktionen werden durch direkte Effekte an den Schmeck-Rezeptor-Zellen (TRC)[109] und/oder durch Effekte am TRPV1-Rezeptor an den enoralen trigeminalen Nervenendigungen[110] hervorgerufen.

Der initial algogenen Wirkung von Capsaicin folgt typischerweise eine Phase, in der die betroffenen Neurone gegenüber einer erneuten Capsaicinapplikation refraktär sind. Auch Green et al.[111] zeigten, dass nach Capsaicinanwendung eine vorübergehende Desensibilisierung auftritt. Aus diesem Grunde wurden bei der Testung die Capsaicinkonzentrationen in aufsteigender Reihenfolge angeboten und ausreichend große Zeitintervalle zwischen zwei aufeinander folgenden Teststreifen gelassen, um Interstimuluseffekte ausschließen zu können. Die Intervalle wurden so festgelegt, dass erst dann mit der nächsten Testkonzentration fortgefahren wurde, wenn die durch die Capsaicinanwendung hervorgerufene Erregung vollständig abgeklungen war. Wiederholt man die Capsaicinapplikation in kurzen Interstimulusintervallen, hat das einen Anstieg der Intensität des wahrgenommenen Brennens zur Folge.[112-115] Dieses Phänomen wird als Sensibilisierung bezeichnet. Verlängert man dagegen die Interstimulusintervalle auf mehr als 2,5-5 Minuten sind die beschriebenen Irritationen deutlich reduziert. Es liegt dann ein Zustand der Desensibilisierung vor.[112,115-119]

Untersuchungen von Simons et al.[106] bestätigten den suppressiven Effekt des Capsaicins auf die qualitative Wahrnehmung nach gustatorischer Reizung. Bei den meisten Studien[120-124] zeigte sich ein suppressiver Effekt auf die saccharoseinduzierte Süße; der Einfluss auf die anderen Schmeckqualitäten war eher widersprüchlich.
Eine Studie von Simons et al.[106] zeigte nach erfolgter Vorbehandlung der Zungenschleimhaut mit Capsaicin eine signifikante Suppression der Wahrnehmung von „süß“, „bitter“ und „umami“.

4.1.2 Seitengetrennte Auswertung

Untersuchungen mit Capsaicin und Piperine zeigten, dass die Mundschleimhaut für chemische Reizstoffe nicht gleichmäßig sensitiv ist. Der Rachen, der vom N. glossopharyngeus und vom N. vagus innerviert wird, spielt bei der Wahrnehmung chemischer Stimuli durch die Nahrungsaufnahme eine große Rolle.[125] Frühere Studien haben gezeigt, dass gesunde Probanden fähig sind, bei seitengetrennter Testung Schmeckempfindungen zu lokalisieren.[66,126,127] Zur exakten Bestimmung und Interpretation von Funktionsstörungen ist es erforderlich, die Störung möglichst genau zu lokalisieren, um so Rückschlüsse auf den Ort der Schädigung ziehen zu können.

4.1.3 Altersabhängige Auswertung

Es zeigte sich eine altersabhängige Abnahme der trigeminalen Sensitivität nach intraoraler Stimulation bei der Einschätzung der höchsten Capsaicinkonzentration. Eine Abnahme der Funktionsfähigkeit mit zunehmendem Alter wurde auch für den Schmecksinn nachgewiesen.[62] Dabei sind die Grundqualitäten „süß", „sauer", „salzig" und „bitter" in unterschiedlichem Maße betroffen. Am besten werden süße Stimuli auch in hohem Alter wahrgenommen.[128] Als Ursache für die altersbedingte Reduktion des Schmeckvermögens wird eine verminderte Funktionsfähigkeit der Rezeptoren und Ionenkanäle angesehen.[129,130] Zusätzlich wird eine reduzierte Speichelproduktion verantwortlich gemacht.[131]
In überschwelligen Tests mit Schmecksubstanzen aller fünf Qualitäten zeigten Mojet et al.[132], dass sich die Diskrimination bei älteren Personen nahezu nicht ändert. Die Intensität der wahrgenommenen Empfindungen wurde von den älteren Probanden deutlich geringer eingeschätzt. Bei in Wasser gelöster Testsubstanz traf dies für alle Schmeckqualitäten zu (süß, sauer, salzig, bitter, umami).

4.1.4 Ganzmundschmecktestung

Nach der Anwendung von Capsaicin kommt es zu einer signifikanten Verringerung der Antworten auf alle gustatorischen Reize.[133] Aus diesem Grunde führten wir die Schmecktestungen jeweils vor der trigeminalen Reizung durch.

Untersuchungen von Simons et al.[133] an ganglionektomierten Ratten zeigten, dass sich durch Capsaicin die schmeckstoffinduzierten NTS-Antwortraten reduzieren. Dies spricht gegen einen zentral vermittelten trigeminalen Effekt. Es ist wahrscheinlicher, dass Capsaicin den Schmeckprozess peripher beeinflusst.

Bei der Beurteilung des Schmeckvermögens ist das Alter zu berücksichtigen. Mit zunehmendem Alter nimmt die gustatorische Sensibilität ab.[82,132] Wie erwartet zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit, dass die gustatorische Sensitivität mit steigendem Alter sinkt.
Dass bei Frauen höhere Testwerte als bei den Männern erreicht wurde[82,98], kann durch die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit gestützt werden.

4.1.5 Elektrogustometrie

Auch bei den Untersuchungen mit dem Elektrogustometer zeigten sich Unterschiede in Geschlecht und Alter. Bei den älteren und den männlichen Probanden wurden höhere Schwellen als bei den jüngeren und weiblichen Probanden gemessen.

Signifikante Korrelationen zwischen den Ergebnissen der EGM-Untersuchungen und den Ergebnissen der chemischen Ganzmundtestung wurden für die rechte Zungenseite nicht jedoch für die Gegenseite gefunden. Diese Ergebnisse tragen zur Diskussion um die klinische Signifikanz der EGM-Messungen bei.[73] EGM-Messungen sind zuverlässig und können recht einfach durchgeführt werden. Die mit dieser Technik erhaltenen Resultate korrelieren jedoch nicht immer mit Ergebnissen der Schmecktestungen mit natürlichen Stimuli.[134] Frühere Studien haben gezeigt, dass nur niedrige Ströme das Schmecksystem erregen. Bei höheren Stromstärken wird das trigeminale System stimuliert.[135]

Im Gegensatz zu Fukunaga et al.[82] zeigten sich bei den Untersuchungsergebnissen der vorliegenden Arbeit signifikante Unterschiede bei den intensitätsassoziierten Capsaicinschwellen zwischen jüngeren und älteren Probanden. Ein Grund für diese Diskrepanz könnte die strikte Anwendung der Ausschlusskriterien in dieser Studie sein, wie beispielsweise bestimmte diätetische Gewohnheiten. Ein anderer Aspekt ist in der Definition der Capsaicinschwellen zu sehen: Fukunaga definierte die „Schmerzschwelle“ als die Konzentration, bei der die Probanden eine Erregung wahrnahmen. Diese Definition bewirkt eine hohe Schwankung der Daten, was die Aufdeckung der altersabhängigen Effekte verhindert haben könnte.

4.2 Patienten nach einer Mittelohroperation

4.2.1 Capsaicin-Ganzmundtestung

Die präoperativ bestimmten empfindungsassoziierten (THR1) und intensitätsassoziierten (THR2) Schwellen waren niedriger als die postoperativ bestimmten Schwellen.[136,137] Es ist nach dem vorgenommenen Mittelohreingriff eine Schwellenanhebung bzw. eine Verminderung der trigeminalen Sensibilität zu beobachten. Die postoperativen Capsaicintestungen wurden in einem zeitlichen Intervall von 2-6 Tagen nach dem Eingriff durchgeführt. Ob die trigeminale Sensibilität auch dauerhaft gemindert bleibt, ist mit den Untersuchungsergebnissen dieser Arbeit nicht zu bewerten. Der intraoperative Manipulationsgrad der CT zeigte keinen Effekt auf die postoperativen Capsaicinschwellen bei der Ganzmundtestung. Ebenso hatte das Alter der Patienten, das Geschlecht sowie die beklagten Symptome keinen Einfluss auf die präoparativen und postoperativen Schwellen (alle p's > 0,05).

Die bei den Mittelohrkranken präoperativ bestimmten Capsaicinschwellen zeigten keine Unterschiede zu den Schwellen der gesunden Probanden (alle $p > 0,05$). Eine Mittelohrerkrankung per se scheint die orale trigeminale Sensibilität nicht zu verändern.

4.2.2 Seitenvergleich der Capsaicinschwellen

Nach einer Mittelohroperation klagen die Patienten häufig über Beschwerden, die als Taubheitsgefühl auf der Zunge, Mundtrockenheit oder ein wahrnehmbarer metallischer Geschmack[138] beschrieben werden. Fraglich ist, ob diese Symptome durch eine Veränderung der gustatorischen und trigeminalen Sensitivität ausgelöst werden.

Bei den Patienten, die sich einer Mittelohroperation unterzogen haben, zeigte sich auf der ipsilateralen Zungenseite bei der postoperativen Capsaicintestung eine höhere Schwelle im Vergleich zur präoperativen Testung. Dagegen konnten auf der kontralateralen Seite keine Schwellenunterschiede prä- und postoperativ registriert werden. Bei den operierten Patienten zeigten sich postoperativ für die Schwelle 1 und für die Schwelle 2 signifikante Unterschiede zwischen der operierten und der nicht operierten Zungenseite. Sowohl auf der operierten als auch auf der nicht operierten Seite der Patienten zeigten sich postoperativ höhere Schwellen im Vergleich zu beiden Zungenseiten der gesunden Probanden. Auch bei dem seitengetrennten Vergleich der Capsaicinschwellen ist zu beachten, dass die Untersuchungen innerhalb von 4 Wochen postoperativ durchgeführt wurden.

Die trigeminalen Nervenendigungen sind in den Papillae filiformes sowie in den perigemmalen und extragemmalen Regionen der Papillae fungiformes zu finden.[139] Nach einer Chordadurchtrennung ändert sich die Morphologie und Anzahl der fungiformen Papillen.[140] Die Verringerung der Anzahl der Papillae fungiformes auf der Zungenseite der Chordadurchtrennung im Vergleich zur kontralateralen Seite sowie eine Umwandlung dieser Papillen in filiformähnliche Papillen konnte durch Untersuchungen mit der Kontaktendoskopie beobachtet werden.

4.2.3 Effekt der Chordamanipulation

In Abhängigkeit vom Grad der intraoperativen Manipulation der CT änderten sich die postoperativen empfindungsassoziierten Capsaicinschwellen der ipsilateralen Zungenseite. Mit steigendem Manipulationsgrad erhöhte sich auch die Schwelle. In der Gruppe der Patienten mit einer Durchtrennung der CT wurden signifikant höhere Schwellen gemessen als in der Gruppe der „nicht oder geringen CM“. Der Grad der CM hatte auch einen signifikanten Effekt auf die Ergebnisse der Ganzmundschmecktestungen.

Es zeigte sich, dass sich die subjektiven Beschwerden, die Patienten nach Mittelohroperationen beschrieben (hierzu gehören Taubheitsgefühle auf der Zunge, Mundtrockenheit oder ein wahrnehmbarer metallischer Geschmack[138,141]), nach Chordadurchtrennung zumeist früher zurückbildeten als nach geringer oder starker CM. Diese Aspekte führen im angloamerikanischen Schrifttum noch immer zu der Schlussfolgerung, dass der Nerv daher eher durchtrennt werden sollte.[138,142] Hierbei sollte jedoch im Hinblick auf die möglicherweise nötige operative Versorgung des Gegenohres beachtet werden, dass ein beidseitiger Verlust der CT zu einer deutlicheren Einschränkung der Lebensqualität führt als der einseitige Verlust.[143]

4.2.4 Ganzmundschmecktestung

Der Vergleich der Ergebnisse der Ganzmundschmecktestung bei Patienten, die sich einer Mittelohroperation unterzogen haben und gesunden Probanden zeigte signifikante Unterschiede. Die Patientengruppe reagierte weniger sensitiv auf die gustatorischen Reize. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der gustatorischen Ganzmundtestung und den prä- und postoperativen Capsaicinschwellen (THR1 und 2).

Bei Erkrankungen des Mittelohres, v.a. bei chronischen Entzündungen, wie dem Cholesteatom, kann es zu einer Beeinträchtigung des regionalen Schmeckvermögens kommen, insbesondere auf der ipsilateralen Zungenseite.[144-146] Das Gesamtschmeckvermögen wird dabei von den Patienten meist jedoch als unverändert eingeschätzt. Bereits in den 50er Jahren wurde in klinischen

Untersuchungen der Frage nachgegangen, welche Veränderungen sich nach Operationen im Mittelohr und somit nach Manipulationen an der CT einstellen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten nach einer Chordadurchtrennung nur zu einem geringen Teil über Schmeckstörungen klagten.[147] Diese Schmeckstörungen wurden von den Patienten nicht mit der Ohrproblematik in Verbindung gebracht.[147,148]

Der regionale Schmeckverlust ist nach Chordadurchtrennung persistierend und kann noch Jahre nach der Operation nachweisbar sein.[91,149] Jedoch hat der unilaterale regionale Schmeckverlust nur einen geringen oder keinen Effekt auf das empfundene Gesamtschmeckvermögen, da durch den Kauvorgang die Verteilung der Nahrung auf beiden Seiten der Zungenoberfläche erfolgt.

4.2.5 Elektrogustometrie

Die postoperativen EGM-Schwellen waren bei den Patienten, bei denen eine Chordadurchtrennung erfolgte, an der Zungenspitze höher als bei den Patienten ohne oder mit geringer CM. Für die EGM-Schwellen, die am Zungenrand gemessen wurden, ergaben sich keine Unterschiede. Es zeigte sich eine Korrelation der postoperativ gemessenen EGM-Schwellen an der Zungenspitze der operierten Seite zur empfindungsassoziierten Capsaicinschwelle (THR1).

Die EGM-Messungen an Zungenspitze und Zungenrand zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen bei den mittelohroperierten Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Die operierten Patienten reagierten weniger sensitiv auf die gustatorische Reizung sowohl auf der operierten als auch auf der kontralateralen Zungenseite. Weiterhin wurden die postoperativ gemessenen EGM-Schwellen mit den Ergebnissen der Ganzmundschmecktestung verglichen. Die EGM-Schwellen von der Zungenspitze und vom Zungenrand zeigten eine geringe aber signifikante Korrelation zu der Schmeckleistung.

Die Ergebnisse zeigen eine Beziehung zwischen der gustatorischen und der trigeminalen Sensitivität. Die Feststellung, dass die regionale gustatorische und auch die trigeminale Sensibilität nach CM sinken, ist mit dem Wissen über die somatosensorische und gustatorischen Leitungsbahnen nicht vereinbar. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte sein, dass auch über die CT trigeminale Empfindungen übertragen werden können, jedoch deutlich schlechter im Vergleich zu den existierenden trigeminalen Leitungsbahnen. Zentrale Interaktionen scheinen hier eine Rolle zu spielen. Dies ist ein Zeichen für eine somatosensorische Projektion auf die gustatorischen Kerne.[150] Bislang sind kaum Informationen bezüglich der Affektion des trigeminalen Systems nach gustatorischer Denervierung in der Literatur verfügbar.

Die Wechselbeziehung zwischen den postoperativen EGM-Schwellen und den Capsaicinschwellen auf der ipsilateralen Zungenseite nach einer stattgefundenen CM unterstützt die Diskussion über die klinische Signifikanz der EGM-Messwerte zur Bestimmung der gustatorischen Sensibilität.[73] Zwar korrelieren die EGM-Schwellen nicht immer mit den Ergebnissen der Schmecktests, die mit natürlichen Stimuli durchgeführt werden, andererseits zeigt die vorliegende Studie aber, dass die postoperativen EGM-Schwellen der ipsilateralen Zungenseite mit den korrespondierenden Capsaicinschwellen korrelieren. Diese letzte Beobachtung wirft die Frage auf, ob die CT nicht generell Erregungen von der Zunge weiterleitet.

Es hat sich gezeigt, dass bei Patienten, die sich einer Mittelohroperation unterzogen haben, eine niedrigere trigeminale Sensibilität für Berührung und die „Zwei-Punkt-Diskrimination“, 7 bis 14 Tage postoperativ bestimmt, nachweisbar ist. Die Sensitivität für Schmerz und Temperatur änderte sich hingegen nicht.[47] In späteren Folgetests, 2 bis 5 Monate nach der Operation, konnte eine Wiederherstellung der trigeminalen Sensibilität gezeigt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass sowohl die schmerz- als auch die intensitätsassoziierte Sensitivität der Zunge auf Capsaicin nach Mittelohroperationen sinkt und vom Grad der CM (geringe CM oder Chordadurchtrennung) abhängig ist.

Der oben erwähnte Fakt, dass sich die trigeminale Sensibilität 5 Monate nach einer Mittelohroperation wieder erholt[47], korreliert mit EGM-Langzeitmessungen bei Patienten mit erhaltener CT aber nicht in der Gruppe mit Chordadurchtrennung.[149] In dieser Gruppe wurde nur in 9 % der Fälle eine komplette und in 33 % eine inkomplette Erholung beobachtet. Bei fast 60 % dieser Patienten konnten bis 2 Jahre nach der Operation keine EGM-Antworten registriert werden. Eine Rekonstruktion der durchtrennten Chorda durch End-zu-End-Anastomose während der primären Operation führt zu einer Regeneration der CT. Dies beweist eine EGM-Antwortrate von 73 %.[151]

Bei der Einschätzung der Erholung der Schmeckfunktion ist neben der Vorschädigung und der intraoperativen Manipulation auch das Alter zu berücksichtigen. Die gustatorische Sensibilität nimmt mit zunehmendem Alter ab.[91,152] Jüngere Patienten weisen zudem eine höhere Erholungsrate der Schmeckfunktion nach Mittelohroperationen auf als ältere Patienten.[145]

Sowohl durch bestehende Mittelohrerkrankungen als auch durch die intraoperative Manipulation an der CT können auf der ipsilateralen Zungenseite temporäre Sensationen, wie Taubheitsgefühl, Kribbeln, Stechen, Schmerz oder ein metallischer Geschmack auftreten.

Fraglich ist, ob diese Empfindungen auf der Zunge, die nach einer Mittelohroperation, v.a. in den ersten Tagen beschrieben werden, durch das trigeminale oder durch das gustatorische System hervorgerufen werden. Ein beachtenswertes Ergebnis dieser Studie ist, dass einige Patienten, die über eine altersentsprechende gustatorische Sensibilität verfügen, auch zusätzlich an Missempfindungen der Zunge litten. Dies macht es wahrscheinlich, dass das trigeminale System hierbei eine Rolle spielt. Dies korreliert mit dem Anstieg der Capsaicinschwellen, die auf der ipsilateralen Zungenseite gemessen wurden. Weshalb nicht alle Patienten, insbesondere nach einer Chordadurchtrennung, über Empfindungen auf der Zunge klagen, ist weiterhin unklar. Ein Grund für die Variabilität der beschriebenen Empfindungen auf der Zunge könnte der Grad der intraoperativen CM sein. In einigen Fällen ist die Differenzierung in keine, geringe und starke Manipulation der CT sehr schwierig. Dies gilt v.a. für Tympanotomien und Stapesoperationen. Aktuelle Arbeiten belegen, dass eine Durchtrennung der CT bei der Stapeschirurgie nicht zwangsläufig mit postoperativen Beschwerden einhergehen muss.[153] Ferner wurde beschrieben, dass eine Durchtrennung mitunter zu weniger Beschwerden führt als eine starke Manipulation des Nerven.[141,142] Allerdings hieraus zu konstatieren, wie bereits erwähnt, die Durchtrennung des Nerven zu bevorzugen, sollte insbesondere wegen einer möglichen Stapes-OP des Gegenohres kritisch gesehen werden.

Auch gleichzeitige Erkrankungen des Mittelohres können entscheidende Faktoren sein. Es wurde nachgewiesen, dass eine Mittelohrerkrankung zu einer Verringerung gustatorischer Empfindungen führen kann.[144] Einige dieser Veränderungen bleiben von den Patienten auch einfach unbemerkt. Es ist denkbar, dass ähnliche Veränderungen auch im trigeminalen System vorkommen. Weitere Untersuchungen, insbesondere Langzeitmessungen der trigeminalen Sensibilität nach Mittelohroperationen sind zum besseren Verständnis der beklagten „Zungensymptomatik“ nach Mittelohroperationen erforderlich.

4.3 Patienten mit primären “Burning Mouth Syndrome”

4.3.1 Capsaicin-Ganzmundtestung

Der Parameter „Geschlecht“ zeigte einen Einfluss auf die empfindungsassoziierte (THR1) und die intensitätsassoziierte Schwelle (THR2) bei Patienten mit BMS bei der Ganzmundtestung.[154] Beim Vergleich der empfindungsassoziierten und der intensitätsassoziierten Schwelle von BMS-Patienten mit denen der Kontrollen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4.3.2 Seitengetrennte Capsaicintestung

Es lagen keine signifikanten Seitenunterschiede der Capsaicinschwellen bei den BMS-Patienten vor. Die empfindungsassoziierten (THR1) und die intensitätsassoziierten Schwellen (THR2) der linken Seite zeigten signifikante Korrelationen zu den EGM-Schwellen der Zungenspitze und des Zungenrandes. Auf der linken Zungenseite lagen die Capsaicinschwellen bei den BMS-Patienten im Vergleich zu denen der Probanden signifikant höher. Beim Vergleich der rechtsseitigen Capsaicinschwellen zeigten sich nur bei der empfindungsassoziierten Schwelle signifikante Unterschiede.

Immunhistochemische und konfokalmikroskopische Untersuchungen von Zungenbioptaten von BMS-Patienten haben gezeigt, dass es beim BMS zu epithelialen und subpapillären Veränderungen der trigeminalen Nervenfasern der Zunge kommt.[83] Dabei wurde insbesondere eine verminderte Dichte von nicht-myelisierten epithelialen Nervenfasern (ENF) bei BMS-Patienten gefunden.

Beim BMS wurden sensorineuronale Veränderungen der trigeminalen Fasern in der Mundhöhle beschrieben. Es zeigte sich eine Verringerung der Faseranzahl sowie eine axonale Degeneration.[83] Linguale Nervenfasern enden in einem plexiformen Netzwerk in den filiformen und fungiformen Papillen.

4.3.3 Ganzmundschmecktestung

Die BMS-Patienten wiesen signifikant schlechtere Testwerte bei der Ganzmundschmecktestung auf als die gesunden Probanden. Die Ganzmundschmecktestung zeigte keine oder nur eine schwache negative Korrelation mit den empfindungsassoziierten (THR1) und den intensitätsassoziierten Schwellen (THR2) der Ganzmundtestung.

Die nicht-myelisierten epithelialen Nervenfasern (ENF) weisen synaptische Kontakte zu den GK der fungiformen Zungenpapillen auf.[155] Werden sie stimuliert, kann dies zu Zungenbrennen

führen und die gustatorische Wahrnehmung beeinflussen.[5] Hierdurch erklärt sich, weshalb es beim BMS zu Schmeckstörungen kommen kann.
Die Schmerzintensität beim BMS zeigt eine Korrelation zur Anzahl der Papillae fungiformes an der Zungenspitze. Die meisten BMS-Patienten zeigen bei den Schmecktests überdurchschnittliche Ergebnisse („Super-Taster“) und weisen eine hohe Dichte der fungiformen Papillen auf.[156]

4.3.4 Elektrogustometrie

Beim BMS wurden im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant höhere EGM-Schwellen nur auf der linken Seite gefunden, nicht jedoch auf der Gegenseite.
Es konnte unter Verwendung der EGM gezeigt werden, dass bei Patienten mit BMS die mittlere elektrische Schmeckschwelle und die Wahrnehmungsschwelle signifikant höher waren als bei gesunden Probanden.[84] Über 80 % der BMS-Patienten wiesen eine Dysfunktion der CT auf.[84] Die Verminderung der gustatorischen Sensibilität scheint eine entscheidende Rolle bei der BMS-Pathologie zu spielen.
Bezieht man zusätzlich die Dauer der Beschwerden mit ein, zeigt sich eine Verringerung der oralen Sensibilität bei länger (>10 Monate) bestehender Symptomatik. Sowohl die empfindungs- als auch die intensitätsassoziierte Capsaicinschwelle ist dann erhöht. Auch die gustatorische Schwelle ist bei den BMS-Patienten, deren Beschwerden länger als 10 Monate andauern, erhöht. Dies zeigt sich bei der Ganzmundschmecktestung genauso wie bei der EGM.
Entscheidender Faktor hinsichtlich der gustatorischen und trigeminalen Sensibilität beim BMS ist die Dauer der Beschwerdesymptomatik.

Die CT verlässt die Zunge gemeinsam mit dem N. lingualis und zieht durch den pterygomandibulären Raum. Auch der N. alveolaris inferior, der Informationen von den unteren Zähnen übermittelt, verläuft durch diese Region. Bei zahnärztlicher Behandlung ist oft die Anästhesie des N. alveolaris inf. und des N. lingualis erforderlich, wodurch es zur Ausschaltung von Berührungs- und Schmerzempfindungen kommt, selten auch zur Ausschaltung des Schmecksinns auf der ipsilateralen Seite. Die CT und der N. lingualis trennen sich und die Chorda zieht dann weiter durch das Mittelohr. Studien ergaben, dass es nach Anästhesie der CT hinter dem Trommelfell zu einer Intensivierung der Schmeckempfindung durch Reizung der vom N. glossopharyngeus innervierten Region des Zungenrückens der kontralateralen Seite kommt.[157,158] Dies spricht für eine zentrale Hemmung zwischen der CT und N. glossopharyngeus. Reduziert sich die Eingangsleistung ins zentrale Nervensystem von einem

Schmecknerven, kommt es laut Bartoshuk und Mitarbeitern zur weiteren Hemmung anderer Schmecknerven.[159]
Tie et al.[160] konnten zeigen, dass durch die Anästhesie der CT der durch Capsaicin induzierte Schmerz auf der kontralateralen Zungenseite verstärkt wird. Dies zeigt zentral hemmende Interaktionen zwischen dem Schmecken und oralen Schmerzen. Des Weiteren wurde eine Schmerzverstärkung im Zusammenhang mit der individuellen genetischen Fähigkeit, PROP (6-n-propylthiouracil) zu schmecken, beobachtet. Die größte Schmerzverstärkung wurde bei den „Supertastern" gefunden, die die Schmecktestung mit PROP am bittersten empfanden.[161]

Mit diesem Modell vereinbar wurden bei vielen BMS-Patienten schwere Schmeckstörungen gefunden. Die Intensität der „oralen Schmerzspitzen" korreliert mit der Dichte der fungiformen Papillen und BMS-Patienten sind häufig sogenannte „Superschmecker".[156] Es gibt Hinweise darauf, dass die Wechselwirkungen zwischen Schmecken und oralen Schmerzen sich nicht nur auf das BMS beschränken, sondern auch andere orofaziale Beschwerden davon betroffen sind. Beispielsweise zeigten auch Patienten mit atypischer Odontalgie (Schmerz ausgehend von gesunden Zähnen) Schmeckstörungen.[162]

Bei BMS-Patienten zeigten sich ein Anstieg der Schwellen für Temperatur und Berührung[163], eine veränderte Schmerztoleranz[164,165], Änderungen beim Blinzelreflex, Kornealreflex, Unterkieferreflex, sensorische Neurographie des N. alveolaris inf. und der trigeminalen somatosensorisch-evozierten Potentiale.[166] Ebenso zeigte sich eine Zunahme der sympathischen Leistung, was zu einer Minderung der Zungendurchblutung[167] führt, zu einer Veränderung der Speichelzusammensetzung[168,169] sowie zu Bluthochdruck, Schlafstörungen und Anstieg des ösophagealen Reflux´.[164,165]

Abschließend kann festgestellt werden, dass der Capsaicinschmecktest eine einfach-anwendbare Methode zur Bestimmung der intraoralen trigeminalen Sensibilität ist. Zur Untersuchung der trigeminalen Sensibilität der Zunge sind sowohl die Ganzmundtestung als auch die regionale seitengetrennte Testung zu empfehlen. Einzig die erforderliche Untersuchungsdauer und die zu berücksichtigenden Faktoren, wie Karenz von scharfen Speisen und Getränken sowie Mundhygienestatus, schränken die Anwendbarkeit im klinischen Alltag ein.

5 Zusammenfassung

Patienten, die sich einer Mittelohroperation unterzogen haben, berichten oft über Sensationen auf der Zungenoberfläche wie Taubheitsgefühl, metallischer Geschmack oder Kribbeln. Die intraoperative Manipulation der CT führt zu einem Schmeckverlust auf den vorderen zwei Dritteln der ipsilateralen Zungenseite, wohingegen das Gesamtschmeckvermögen meist nicht beeinträchtigt ist.

Auch Patienten, die unter einem BMS leiden, beklagen Veränderungen, die das trigeminale und das gustatorische System umfassen. Mehr als 60 % der BMS-Patienten klagen neben dem typischen enoralen Schleimhautbrennen zusätzlich über eine Dysgeusie.

Beim BMS konnte eine Verringerung der Anzahl trigeminaler Fasern sowie eine axonale Degeneration histologisch nachgewiesen werden. Dieser Nachweis gelingt jedoch nur mit Hilfe schmerzhafter Biopsien. Eine nichtinvasive Methode zur Bestimmung der trigeminalen Sensibilität ist bisher nicht etabliert.

Die Zielsetzung dieser Arbeit bestand darin, eine Testmethode zu generieren, mit der die orale trigeminale Sensibilität bestimmt werden kann. In einem ersten Schritt wurden Reliabilität und altersentsprechende Normwerte erstellt. In einem zweiten Schritt wurden die trigeminale und die gustatorische Sensitivität bei Patienten mit einem primären BMS und bei Patienten nach CT-Manipulation infolge Mittelohroperation bestimmt und mit den Ergebnissen gesunder Probanden gleichen Alters verglichen.

Im Vergleich zu den jüngeren gesunden, nicht-desensibilisierten Probanden wurden für die älteren Probanden signifikant höhere trigeminale Schwellen ermittelt. Schwellenunterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht konnten nicht nachgewiesen werden. Der Test zeigte eine hohe Test-Retest-Reliabilität.

Bei Patienten nach einer CT-Manipulation infolge einer Mittelohroperation waren die postoperativ bestimmten trigeminalen Schwellen auf der betroffenen Zungenseite sowohl im Vergleich zur präoperativen Testung als auch im Vergleich zu den Schwellen gesunder Probanden signifikant erhöht. Auf der kontralateralen Seite konnten keine Seitendifferenzen und signifikanten Unterschiede vor und nach der Operation registriert werden. Die postoperativen empfindungsassoziierten Capsaicinschwellen stiegen in Abhängigkeit vom intraoperativen Manipulationsgrad der CT an.

Die Ergebnisse der Ganzmundschmecktestung und der EGM zeigten eine verringerte gustatorische Sensibilität in der Gruppe der mittelohroperierten Patienten verglichen mit gesunden Probanden.

Die Schwellenwerte der BMS-Patienten wiesen im Vergleich mit denen der gesunden Probanden bei der Capsaicin-Ganzmundtestung keine signifikanten Unterschiede auf.

Es lagen keine signifikanten Seitenunterschiede der Schwellen bei den BMS-Patienten vor. Der Vergleich der linksseitigen Capsaicinschwellen von BMS-Patienten und Probanden ergab signifikant höhere Schwellen bei den BMS-Patienten. Die BMS-Patienten wiesen signifikant schlechtere Schmecktestwerte auf als die gesunden Probanden. Beim BMS wurden im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant höhere EGM-Schwellen nur auf der linken Seite gefunden. Die Auswertung hinsichtlich der Beschwerden ergab den Trend, dass mit zunehmender Dauer der Beschwerdesymptomatik die Seitenunterschiede der Capsaicinschwellen ansteigen.

Der Capsaicinschmecktest ist eine einfach-anwendbare Methode zur Bestimmung der intraoralen trigeminalen Sensibilität. Zur Untersuchung der trigeminalen Sensibilität der Zunge sind sowohl die Ganzmundtestung als auch die regionale seitengetrennte Testung zu empfehlen. Die Anwendbarkeit im klinischen Alltag wird durch die notwendige Testdauer sowie durch erforderliche Voraussetzungen, wie Karenz von scharfen Speisen/Getränken und Mundhygienestatus, eingeschränkt.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

1. Pribitkin E, Rosenthal MD, Cowart BJ. Prevalence and causes of severe taste loss in a chemosensory clinic population. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:971-978.
2. Deems DA, Doty RL, Settle RG et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:519-528.
3. Rollin H. Evaluating function and disorders of taste. *Arch Otorhinolaryngol* 1975;210:165-218.
4. Miller IJ, Jr., Reedy FE, Jr. Variations in human taste bud density and taste intensity perception. *Physiol Behav* 1990;47:1213-1219.
5. Linden RW. Taste. *Br Dent J* 1993;175:243-253.
6. Hou-Jensen H. Die Papillae foliatae des Menschen. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1933;102:348-388.
7. Jurisch A. Studien über die Papillae vallatae beim Menschen. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1922;66:1-149.
8. Habermehl KH. Über besondere Randpapillen an der Zunge neugeborener Säugetiere. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1952;116:355-372.
9. Yamasaki F, Takahashi K. A description of the times of appearance and regression of marginal lingual papillae in human fetuses and newborns. *Anat Rec* 1982;204:171-173.
10. Miller IJ, Jr., Reedy FE, Jr. Quantification of fungiform papillae and taste pores in living human subjects. *Chem Senses* 1990;15:281-294.
11. Arvidson K. Location and variation in number of taste buds in human fungiform papillae. *Scand J Dent Res* 1979;87:435-442.
12. Kullaa-Mikkonen A, Koponen A, Seilonen A. Quantitative study of human fungiform papillae and taste buds: variation with aging and in different morphological forms of the tongue. *Gerodontics* 1987;3:131-135.
13. Oakley B. Reformation of taste buds by crossed sensory nerves in the rat's tongue. *Acta Physiol Scand* 1970;79:88-94.
14. Miller IJ, Bartoshuk LM. Taste perception, taste bud distribution, and spatial relationships. In: Getchell TV, Doty R, Bartoshuk LM, Snow JB, Jr., eds. *Smell and Taste in Health and Disease*. New York: Raven Press, 1991.
15. Ebner V. *Die acinösen Drüsen der Zunge und ihre Beziehung zu den Geschmacksorganen*. Graz: Leuschner & Lubensky, 1873.
16. Riva A, Loffredo F, Puxeddu R, Testa Riva F. A scanning and transmission electron microscope study of the human minor salivary glands. *Arch Oral Biol* 1999;44 Suppl 1:S27-31.
17. Li XJ, Snyder SH. Molecular cloning of Ebnerin, a von Ebner's gland protein associated with taste buds. *J Biol Chem* 1995;270:17674-17679.
18. Schmale H, Holtgreve-Grez H, Christiansen H. Possible role for salivary gland protein in taste reception indicated by homology to lipophilic-ligand carrier proteins. *Nature* 1990;343:366-369.
19. Ohshima H, Yoshida S, Kobayashi S. Blood vascular architecture of the rat lingual papillae with special reference to their relations to the

connective tissue papillae and surface structures: a light and scanning electron microscope study. *Acta Anat (Basel)* 1990;137:213-221.

20. Ojima K, Takeda M, Matsumoto S, Saiki C, Takahashi T. Functional role of V form distribution seen in microvascular cast specimens of the filiform and fungiform papillae on the posterior central dorsal surface of the cat tongue. *Ann Anat* 1997;179:321-327.
21. Ojima K, Takahashi T, Matsumoto S, Takeda M, Saiki C, Mitsuhashi F. Angioarchitectural structure of the fungiform papillae on rabbit tongue anterodorsal surface. *Ann Anat* 1997;179:329-333.
22. Ojima K, Matsumoto S, Takeda M, Saiki C, Takahashi T. Numerical variation and distributive pattern on microvascular cast specimens of vallate papillae in the crossbred Japanese cat tongue. *Ann Anat* 1997;179:117-126.
23. Selliseth NJ, Selvig KA. Microvasculature of the dorsum of the rat tongue: a scanning electron microscopic study using corrosion casts. *Scand J Dent Res* 1993;101:391-397.
24. Hu ZL, Masuko S, Katsuki T. Distribution and origins of nitric oxide-producing nerve fibers in the dog tongue: correlated NADPH-diaphorase histochemistry and immunohistochemistry for calcitonin gene-related peptide using light and electron microscopy. *Arch Histol Cytol* 1996;59:491-503.
25. Negoro A, Umemoto M, Fukazawa K, Terada T, Sakagami M. Observation of tongue papillae by video microscopy and contact endoscopy to investigate their correlation with taste function. *Auris Nasus Larynx* 2004;31:255-259.
26. Mott AE, Leopold DA. Disorders in taste and smell. *Med Clin North Am* 1991;75:1321-1353.
27. Murray RG, Murray A. Fine structure of taste buds of rabbit foliate papillae. *J Ultrastruct Res* 1967;19:327-353.
28. Murray RG, Murray A. Relations and possible significance of taste bud cells. *Contrib Sens Physiol* 1971;5:47-95.
29. Murray RG, Murray A, Fujimoto S. Fine structure of gustatory cells in rabbit taste buds. *J Ultrastruct Res* 1969;27:444-461.
30. Kinnamon JC, Henzler DM, Royer SM. HVEM ultrastructural analysis of mouse fungiform taste buds, cell types, and associated synapses. *Microsc Res Tech* 1993;26:142-156.
31. Kinnamon JC, Taylor BJ, Delay RJ, Roper SD. Ultrastructure of mouse vallate taste buds. I. Taste cells and their associated synapses. *J Comp Neurol* 1985;235:48-60.
32. Pumplin DW, Getschman E, Boughter JD, Jr., Yu C, Smith DV. Differential expression of carbohydrate blood-group antigens on rat taste-bud cells: relation to the functional marker alpha-gustducin. *J Comp Neurol* 1999;415:230-239.
33. Witt M, Reutter K. Embryonic and early fetal development of human taste buds: a transmission electron microscopical study. *Anat Rec* 1996;246:507-523.
34. Ohmura S, Horimoto S, Fujita K. Lectin cytochemistry of the dark granules in the type 1 cells of Syrian hamster circumvallate taste buds. *Arch Oral Biol* 1989;34:161-166.

35. Farbman AI, Hellekant G, Nelson A. Structure of taste buds in foliate papillae of the rhesus monkey, Macaca mulatta. *Am J Anat* 1985;172:41-56.
36. Kinnamon JC, Sherman TA, Roper SD. Ultrastructure of mouse vallate taste buds: III. Patterns of synaptic connectivity. *J Comp Neurol* 1988;270:1-10, 56-57.
37. Herness MS. Vasoactive intestinal peptide-like immunoreactivity in rodent taste cells. *Neuroscience* 1989;33:411-419.
38. Johnson EW, Eller PM, Jafek BW. Calbindin-like immunoreactivity in epithelial cells of the newborn and adult human vomeronasal organ. *Brain Res* 1994;638:329-333.
39. Scalzi HA. The cytoarchitecture of gustatory receptors from the rabbit foliate papillae. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1967;80:413-435.
40. Gurkan S, Bradley RM. Autonomic control of von Ebner's lingual salivary glands and implications for taste sensation. *Brain Res* 1987;419:287-293.
41. Farbman AI. Renewal of taste bud cells in rat circumvallatae papillae. *Cell Tissue Kinet* 1980;13:349-357.
42. Miller IJ, Spangler KM. Taste bud distribution and innervation on the palate of the rat. *Chem Senses* 1982;7:99-108.
43. Pritchard TC. The primate gustatory system. In: Getchell TV, Bartoshuk LM, Doty RL, Snow JB, Jr., eds. *Smell and Taste in Health and Disease*. New York: Raven Press, 1991:109-125.
44. Hatt H. Geschmack und Geruch. In: Schmidt RF, Thews GD, eds. *Physiologie des Menschen*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1997.
45. Farbman AI, Hellekant G. Quantitative analysis of the fiber population in rat chorda tympani nerves and fungiform papillae. *Am J Anat* 1978;153:509-522.
46. Witt M, Reutter K. Scanning electron microscopical studies of developing gustatory papillae in humans. *Chem Senses* 1997;22:601-612.
47. Perez R, Fuoco G, Dorion JM, Ho PH, Chen JM. Does the chorda tympani nerve confer general sensation from the tongue? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:368-373.
48. Yamaguchi S. Basic properties of umami and effects on humans. *Physiol Behav* 1991;49:833-841.
49. Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B et al. CD36 involvent in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest* 2005;11:3177-3184.
50. Li X, Staszewski L, Xu H, Durick K, Zoller M, Adler E. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4692-4696.
51. Margolskee RF. Receptor mechanism in gestation. In: Doty RL, ed. *Handbook of olfaction and gustation*. New York: Marcel Dekker, 1995:575-595.
52. Slavkin HC. Reflections on taste for oral health professionals. *J Am Dent Assoc* 1997;128:1697-1701.
53. Roper SD. Signal transduction and information preocessing in mammalian taste buds. *Pfugers Arch* 2007;454:759-776.
54. Behrens M, Meyerhof W. Bitter taste receptors and human bitter taste perception. *Cellular and molecular life sciences* 2006;63:1501-1509.
55. Hänig DP. Zur Psychophysik des Geschmacksinns. *Phil Stud* 1901;17:576-623.

56. Frank ME, Hettinger TP, Herness MS, Pfaffmann C. Evaluation of taste function by electrogustometry. In: Meiselmann HL, Rivlin RS, eds. *Clinical measurements of taste and small*. New York: Macmillan, 1986:187-199.
57. AWMF. Schmeckstörungen Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie 2007.
58. Knecht M, Hüttenbrink KB, Hummel T. Störungen des Riechens und des Schmeckens. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:1039-1046.
59. Hummel T, Erras A, Kobal G. A test for the screening of taste function. *Rhinology* 1997;35:146-148.
60. Henkin RI, Gill JR, Bartter FC. 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. *J Clin Invest* 1963;42:727-735.
61. Harris H, Kalmus H. The measurement of taste sensitivity to phenylthiourea. *Ann Eugen* 1949;15:24-31.
62. Ahne G, Erras A, Hummel T, Kobal G. Assessment of gustatory function by means of tasting tablets. *Laryngoscope* 2000;110:1396-1401.
63. Kiesow F. Ueber die Wirkung des Cocain und der Gymnemasäure auf die Schleimhäute der Zunge und des Mundraums'. *Philos Stud Leipzig* 1894;9:510-527.
64. Hahn H. *Beiträge zur Reizphysiologie*. Heidelberg: Scherer Verlag, 1949.
65. Collings VB. Human taste response as a function of locus of stimulation on the tongue and soft palate. *Percept Psychophys* 1974;16:169-174.
66. Bartoshuk L. Clinical evaluation of the sense of taste. *Ear Nose Throat* 1989;68:331-337.
67. Mueller C, Kallert S, Renner B et al. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". *Rhinology* 2003;41:2-6.
68. Krarup B. Electrogustometry: a new method for clinical taste examination. *Acta Otolaryngol* 1959;49:294-395.
69. Haberland EJ, Fikentscher R, Roseburg B. Ein neues Elektrogustometer. *Mschr Ohrenheilk* 1974;108:254-258.
70. Haberland EJ. Elektrogustometer für den klinischen Gebrauch. *Tagungsbericht der 1. Sitzung des Arbeitskreises Olfaktologie/Gustologie*. Dresden, 1993.
71. Sato K, Kamata R. Quantitative examination of taste deficiency due to radiation therapy. *Radiat Med* 1984;2:61-70.
72. Grant R, Miller S, Simpson D, Lamey PJ, Bone I. The effect of chorda tympani section on ipsilateral and contralateral salivary secretion and taste in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1058-1062.
73. Murphy C, Quinonez C, Nordin S. Reliability and validity of electrogustometry and its application to young and elderly persons. *Chem Senses* 1995;20:499-503.
74. Walpole CSJ, Wriggleswoth R. Structural requirements for capsaicin agonists and antagonists. In: Wood JN, ed. *Capsaicin in the Study of Pain*. San Diego: Academic Press, 1993:63-82.
75. Spath E, Darling SF. Synthesis of Capsaicin. *Ber Chem Ges* 1930;63B.
76. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 1999;51:159-212.

77. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:487-517.
78. Steen KH, Steen AE, Reeh PW. A dominant role of acid pH in inflammatory excitation and sensitization of nociceptors in rat skin, in vitro. *J Neurosci* 1995;15:3982-3989.
79. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998;21:531-543.
80. Green BG, Schullery MT. Stimulation of bitterness by capsaicin and menthol: differences between lingual areas innervated by the glossopharyngeal and chorda tympani nerves. *Chem Senses* 2003;28:45-55.
81. Karrer T, Bartoshuk L. Capsaicin desensitization and recovery on the human tongue. *Physiol Behav* 1991;49:757-764.
82. Fukunaga A, Uematsu H, Sugimoto K. Influences of aging on taste perception and oral somatic sensation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:109-113.
83. Lauria G, Majorana A, Borgna M et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005;115:332-337.
84. Eliav E, Kamran B, Schaham R, Czerninski R, Gracely RH, Benoliel R. Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc* 2007;138:628-633.
85. Haberland EJ. Der Schmecksinn. *Mta* 1999;14:5.
86. Grushka M, Epstein J, Mott A. An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:557-561.
87. Scully C, El-Kabir M, Greenman J et al. The effects of mouth rinses and dentifrice-containing magnesium monoperoxyphthalate (mmpp) on oral microflora, plaque reduction, and mucosa. *J Clin Periodontol* 1999;26:234-238.
88. Drage LA, Rogers RS, 3rd. Clinical assessment and outcome in 70 patients with complaints of burning or sore mouth symptoms. *Mayo Clin Proc* 1999;74:223-228.
89. Heckmann SM, Heckmann JG, HiIz MJ et al. Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome. *Pain* 2001;90:281-286.
90. Schiffman SS, Zervakis J. Taste and smell perception in the elderly: effect of medications and disease. *Adv Food Nutr Res* 2002;44:247-346.
91. Just T, Homoth J, Graumüller S, Pau HW. Schmeckstörung und Erholung der Schmeckfunktion nach Mittelohroperation. *Laryngorhinootologie* 2003;82:494-500.
92. Just T, Pau HW, Bombor I, Guthoff RF, Fietkau R, Hummel T. Confocal microscopy of the peripheral gustatory system: comparison between healthy subjects and patients suffering from taste disorders during radiochemotherapy. *Laryngoscope* 2005;115:2178-2182.
93. Aviv JE, Hecht C, Weinberg H, Dalton JF, Urken ML. Surface sensibility of the floor of the mouth and tongue in healthy controls and in radiated patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107:418-423.
94. Renton T, Thexton A, Hankins M, McGurk M. Quantitative thermosensory testing of the lingual and inferior alveolar nerves in health and after iatrogenic injury. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41:36-42.

95. Santamaria E, Wei FC, Chen IH, Chuang DC. Sensation recovery on innervated radial forearm flap for hemiglossectomy reconstruction by using different recipient nerves. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:450-457.
96. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816-824.
97. Steiner S, Just T, Pau HW, Hummel T. Capsaicin-Schwellentest als Methode zur Bestimmung der lingualen trigeminalen Sensibilität. *Norddeutsche Gesellschaft für Otorhinolaryngologie und zervikofaziale Chirurgie, Mitteilung 2007*. Rostock-Bentwisch: Verlag Matthias Oehmke, 2007:94-97.
98. Just T, Steiner S, Pau HW. Determination of oral trigeminal sensitivity in humans. *Chem Senses* 2006;31:A58-A59.
99. Steiner S, Just T, Pau HW, Hummel T. Capsaicin-Schwellentest als Methode zur Bestimmung der intraoralen trigeminalen Sensibilität. In: Hörmann K, ed. *Abstractband zur 77. Jahresversammlung der HNO*. Mannheim: Rheinware Verlag, 2006:127.
100. Just T, Pau HW, Steiner S, Hummel T. Assessment of oral trigeminal sensitivity in humans. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:545-551.
101. Helliwell RJ, McLatchie LM, Clarke M, Winter J, Bevan S, McIntyre P. Capsaicin sensitivity is associated with the expression of the vanilloid (capsaicin) receptor (VR1) mRNA in adult rat sensory ganglia. *Neurosci Lett* 1998;250:177-180.
102. Carstens E. Responses of rat spinal dorsal horn neurons to intracutaneous microinjection of histamine, capsaicin, and other irritants. *J Neurophysiol* 1997;77:2499-2514.
103. Carstens E, Kuenzler N, Handwerker HO. Activation of neurons in rat trigeminal subnucleus caudalis by different irritant chemicals applied to oral or ocular mucosa. *J Neurophysiol* 1998;80:465-492.
104. Wood JN, Winter J, James IF, Rang HP, Yeats J, Bevan S. Capsaicin-induced ion fluxes in dorsal root ganglion cells in culture. *J Neurosci* 1988;8:3208-3220.
105. Oh U, Hwang SW, Kim D. Capsaicin activates a nonselective cation channel in cultured neonatal rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 1996;16:1659-1667.
106. Simons CT, O'Mahony M, Carstens E. Taste suppression following lingual capsaicin pre-treatment in humans. *Chem Senses* 2002;27:353-365.
107. Green BG, Hayes JE. Individual differences in perception of bitterness from capsaicin, piperine and zingerone. *Chem Senses* 2004;29:53-60.
108. Bartoshuk LM, Duffy VB, Lucchina LA, Prutkin J, Fast K. PROP (6-n-propylthiouracil) supertaster and the saltiness of NaCl. *Ann N Y Acad Sci* 1998;855:793-796.
109. Liu L, Simon SA. Acidic stimuli activates two distinct pathways in taste receptor cells from rat fungiform papillae. *Brain Res* 2001;923:58-70.
110. Liu L, Simon SA. Similarities and differences in the currents activated by capsaicin, piperine, and zingerone in rat trigeminal ganglion cells. *J Neurophysiol* 1996;76:1858-1869.
111. Green BG. Capsaicin sensitization and desensitization on the tongue produced by brief exposures to a low concentration. *Neurosci Lett* 1989;107:173-178.

112. Cliff MA, Green BG. Sensitization and desensitization to capsaicin and menthol in the oral cavity: interactions and individual differences. *Physiol Behav* 1996;59:487-494.
113. Stevens DA, Lawless HT. Enhancement of responses to sequential presentation of oral chemical irritants. *Physiol Behav* 1987;39:63-65.
114. Dessirier JM, O'Mahony M, Carstens E. Oral irritant effects of nicotine: psychophysical evidence for decreased sensation following repeated application and lack of cross-desensitization to capsaicin. *Chem Senses* 1997;22:483-492.
115. Prescott J, Swain-Campbell N. Responses to repeated oral irritation by capsaicin, cinnamaldehyde and ethanol in PROP tasters and non-tasters. *Chem Senses* 2000;25:239-246.
116. Szolcsanyi J. A pharmacological approach to elucidation of the role of different nerve fibres and receptor endings in mediation of pain. *J Physiol (Paris)* 1977;73:251-259.
117. Geppetti P, Tramontana M, Del Bianco E, Fusco BM. Capsaicin-desensitization to the human nasal mucosa selectively reduces pain evoked by citric acid. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:178-183.
118. Green BG. Rapid recovery from capsaicin desensitization during recurrent stimulation. *Pain* 1996;68:245-253.
119. Green BG, Rentmeister-Bryant H. Temporal characteristics of capsaicin desensitization and stimulus-induced recovery in the oral cavity. *Physiol Behav* 1998;65:141-149.
120. Lawless H, Stevens DA. Effects of oral chemical irritation on taste. *Physiol Behav* 1984;32:995-998.
121. Lawless HT, Rozin P, Shenker J. Effects of oral capsaicin on gustatory, olfactory and irritant sensations and flavour identification in humans who regularly or rarely consume chili pepper. *Chem Senses* 1985;10:579-589.
122. Prescott J, Stevenson RJ. Effects of oral chemical irritation on tastes and flavors in frequent and infrequent users of chili. *Physiol Behav* 1995;58:1117-1127.
123. Stevenson RJ, Prescott J. Judgments of chemosensory mixtures in memory. *Acta Psychol (Amst)* 1997;95:195-214.
124. Cowart BJ. Oral chemical irritation: does it reduce perceived taste intensity? *Chem Senses* 1987;12:467-479.
125. Rentmeister-Bryant H, Green BG. Perceived irritation during ingestion of capsaicin or piperine: comparison of trigeminal and non-trigeminal areas. *Chem Senses* 1997;22:257-266.
126. Shikata H, McMahon DB, Breslin PA. Psychophysics of taste lateralization on anterior tongue. *Percept Psychophys* 2000;62:684-694.
127. Delwiche JF, Lera MF, Breslin PA. Selective removal of a target stimulus localized by taste in humans. *Chem Senses* 2000;25:181-187.
128. Weiffenbach JM. Taste and smell perception in aging. *Gerodontology* 1984;3:137-146.
129. Mistretta CM, Baum BJ. Quantitative study of taste buds in fungiform and circumvallate papillae of young and aged rats. *J Anat* 1984;138 (Pt 2):323-332.
130. Weiffenbach JM, Fox PC, Baum BJ. Taste and salivary function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:6103-6106.

131. Baum BJ. Salivary gland fluid secretion during aging. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:453-458.
132. Mojet J, Heidema J, Christ-Hazelhof E. Taste perception with age: generic or specific losses in threshold sensitivity to the five basic tastes? *Chem Senses* 2003;28:397-413.
133. Simons CT, Boucher Y, Carstens E. Suppression of central taste transmission by oral capsaicin. *J Neurosci* 2003;23:978-985.
134. Stillman JA, Morton RP, Hay KD, Ahmad Z, Goldsmith D. Electrogustometry: strengths, weaknesses, and clinical evidence of stimulus boundaries. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003;28:406-410.
135. Miller SL, Mirza N, Doty RL. Electrogustometric thresholds: relationship to anterior tongue locus, area of stimulation, and number of fungiform papillae. *Physiol Behav* 2002;75:753-757.
136. Just T, Steiner S, Strenger T, Pau HW. Changes of oral trigeminal sensitivity in patients after middle ear surgery. *Laryngoscope* 2007;117:1636-1640.
137. Steiner S, Just T, Pau HW. Bestimmung der oralen trigeminalen Schwelle bei Patienten nach Mittelohroperation. In: Berghaus A, ed. *Abstractband zur 78. Jahresversammlung der HNO*. München: Rheinware Verlag, 2007:165-166.
138. Clark MP, O'Malley S. Chorda tympani nerve function after middle ear surgery. *Otol Neurotol* 2007;28:335-340.
139. Whitehead MC, Beeman CS, Kinsella BA. Distribution of taste and general sensory endings in fungiform papillae in hamsters. *Am J Anat* 1985;173:185-201.
140. Just T, Pau HW, Witt M, Hummel T. Morphometric comparison of fungiform papillae of healthy subjects and patients with transected chorda tympani nerve using contact endoscopy. *Laryngoscope* 2006;116:1216-1222.
141. Michael P, Raut V. Chorda tympani injury: operative findings and postoperative symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:978-981.
142. Gopalan B, Kumar M, Gupta D, Phillipps JJ. A study of chorda tympani nerve injury and related symptoms following middle-ear surgery. *J Laryngol Otol* 2005;119:189-192.
143. Moon CN, Pullen EW. Effects of chorda tympani section during middle ear surgery. *Laryngoscope* 1963;73:392-405.
144. Landis BN, Beutner D, Frasnelli J, Hüttenbrink KB, Hummel T. Gustatory function in chronic inflammatory middle ear diseases. *Laryngoscope* 2005;115:1124-1127.
145. Sano M, Ito K, Suzukawa K, Kaga K, Yamasoba T. Influence of chronic middle ear diseases on gustatory function: an electrogustometric study. *Otol Neurotol* 2006;28:44-47.
146. Landis BN, Lacroix JS. Postoperative/posttraumatic gustatory dysfunction. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:242-254.
147. Krarup B. Taste fibres and the chorda tympani. *Acta Otolaryngol* 1958;49:201-205.
148. Bull TR. Taste and chorda tympani. *J Laryngol Otol* 1965;79:479-493.
149. Saito T, Manabe Y, Shibamori Y et al. Long-term follow-up results of electrogustometry and subjective taste disorder after middle ear surgery. *Laryngoscope* 2001;111:2064-2070.

150. Halsell CB, Travers JB, Travers SP. Gustatory and tactile stimulation of the posterior tongue activate overlapping but distingtive regions within the nucleus of the solitary tract. *Brain Res* 1993;632:161-173.
151. Saito T, Shibamori Y, Manabe Y et al. Incidence of regeneration of the chorda tympani nerve after middle ear surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:357-363.
152. Matsuda T, Doty R. Regional taste sensitivity to NACL: relationship to subject age, tongue locus and area of stimulation. *Chem Senses* 1995;20:283-290.
153. Yung M, Smith PC, Häusler R et al. International Common Otology Database: taste disturbances after stapes surgery. *Otol Neurotol* 2008; in press.
154. Steiner S, Just T, Pau HW. Orale trigeminale und gustatorische Sensibilität beim Burning Mouth Syndrome. In: Bootz F, ed. *Abstractband zur 79. Jahresversammlung der HNO*. Bonn: Rheinware Verlag, 2008:182.
155. Witt M, Reutter K. Innervation of developing human taste buds. An immunohistochemical study. *Histochem Cell Biol* 1998;109:281-291.
156. Grushka M, Bartoshuk LM. Burning mouth syndrome and oral dysesthesias. *Can J Diagn* 2000;17:99-109.
157. Lehmann CD, Bartoshuk LM, Catalanotto FC, Kveton JF, Lowlicht RA. Effect of anästhesia of the chorda tympani nerve on taste perception in humans. *Physiol Behav* 1995;57:943-951.
158. Yanagisawa K, Bartoshuk LM, Catalanotto FA, Karrer TA, Kveton JF. Anesthesia of the chorda tympani nerve and taste phantoms. *Physiol Behav* 1998;63:329-335.
159. Bartoshuk LM, Chapo AK, Duffy VB, Norgren R, Kveton JF. Oral phantoms: evidence for central inhibition produced by "taste". *Chem Senses* 2002;27:A52.
160. Tie K, Fast K, Kveton JF et al. Anesthesia of the chorda tympani nerve and the effect on pain. *Chem Senses* 1999;24:609.
161. Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller IJ. PTC/PROP tasting: anatomy, psychophysics, and sex effects. *Physiol Behav* 1994;56:1165-1171.
162. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician* 2002;65:615-620.
163. Forssell H, Jaaskelainen SK, Tenovuo O. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 2000;99:41-44.
164. Grushka M, Sessle BJ, Miller R. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome. *Pain* 1987;28:155-167.
165. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:30-36.
166. Jaaskelainen SK. Clinical neurophysiology and quantitative sensory testing in the investigation of orofacial pain and sensory function. *J Orofac Pain* 2004;18:85-107.
167. Cekic-Arambasin A, Vidas I, Stipetic-Mravak M. Clinical oral test for the assessment of oral symptoms of glossodynia and glossopyrosis. *J Oral Rehabil* 1990;17:495-502.
168. Chimenos-Kustner E, Marques-Soares MS. Burning mouth and saliva. *Med Oral* 2002;7:244-253.

169. Nagler RM, Hershkovich O. Sialochemical and gustatory analysis in patients with oral sensory complaints. *J Pain* 2004;5:56-63.

Abbildungsverzeichnis

ABB. 1 FOTOGRAFIE RECHTER ZUNGENRAND, METHYLENBLAUFÄRBUNG. ZU ERKENNEN SIND ISOLIERTE FPAP (1) UND ZAHLREICHE FILIFORME PAPILLEN (2 KENNZEICHNET EINE ISOLIERT FILIFORME PAPILLE, ZU ERKENNEN AM HORNKEGEL) (MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON T. JUST, ROSTOCK). 7

ABB. 2 FOTOGRAFIE IM HINTEREN DRITTEL DES RECHTER ZUNGENRANDES, METHYLENBLAUFÄRBUNG. MARKIERT (*) IST EINE FALTENPAPILLE (MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON T. JUST, ROSTOCK). 8

ABB. 3 FOTOGRAFIE EINER ISOLIERTEN FPAP. KONTAKTENDOKOPISCHE AUFNAHME DER GEFÄßARCHITEKTUR INNERHALB DER PAPILLE (MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON T. JUST, ROSTOCK). 9

ABB. 4 MENSCHLICHES FELSENBEINPRÄPARAT. DER MASTOIDALE VERLAUF DES NERVUS FACIALIS (FN) SOWIE DIE ABGEHENDE CHORDA TYMPANI (CT) SIND DARGESTELLT. (MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON T. JUST, ROSTOCK). 12

ABB. 5 CAPSAICIN-STRUKTURFORMEL. 18

ABB. 6 DIE INTENSITÄT WURDE VON DEN GESUNDEN PROBANDEN BEI DER GANZMUNDTESTUNG MIT ZUNEHMENDER KONZENTRATION STÄRKER EINGESCHÄTZT (N = 63). C5 ENTSPRICHT DER NIEDRIGSTEN UND C1 DER HÖCHSTEN CAPSAICINKONZENTRATION. DIE BOX GIBT DAS 25. BZW. 75. PERZENTIL; DER SCHWARZE BALKEN DAS 50. PERZENTIL AN. „O“ WEIST EXTREMWERTE UND „*“ AUSREIßER (AUßERHALB DES 1. BZW. 99. PERZENTILS) AUS. 30

ABB. 7 BEGINN DER EMPFINDUNG NACH CAPSAICINAPPLIKATION (IN SEKUNDEN). MIT STEIGENDER CAPSAICINKONZENTRATION VERKÜRZT SICH DIE DAUER BIS ZUM BEGINN EINER TRIGEMINALEN WAHRNEHMUNG AUF DER ZUNGE. C5 ENTSPRICHT DER NIEDRIGSTEN UND C1 DER HÖCHSTEN CAPSAICINKONZENTRATION. DIE BOX GIBT DAS 25. BZW. 75. PERZENTIL; DER SCHWARZE BALKEN DAS 50. PERZENTIL AN. „O“ WEIST EXTREMWERTE UND „*“ AUSREIßER (AUßERHALB DES 1. BZW. 99. PERZENTILS) AUS. 31

ABB. 8 DAUER DER EMPFINDUNG NACH CAPSAICINAPPLIKATION (IN MINUTEN). MIT STEIGENDER CAPSAICINKONZENTRATION VERLÄNGERT SICH DIE DAUER DER TRIGEMINALEN WAHRNEHMUNG AUF DER ZUNGE. C5 ENTSPRICHT DER NIEDRIGSTEN UND C1 DER HÖCHSTEN CAPSAICINKONZENTRATION. DIE BOX GIBT DAS 25. BZW. 75. PERZENTIL; DER SCHWARZE BALKEN DAS 50. PERZENTIL AN. „O“ WEIST EXTREMWERTE UND „*“ AUSREIßER (AUßERHALB DES 1. BZW. 99. PERZENTILS) AUS. 31

ABB. 9 KORRELATION ZWISCHEN DER INTENSITÄTSEINSCHÄTZUNG UND DEM ALTER FÜR DIE HÖCHSTE CAPSAICINKONZENTRATION (C1). ES ZEIGTEN SICH KEINE SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDE ZWISCHEN JÜNGEREN UND ÄLTEREN PROBANDEN (T[61] = 0,87; P = 0,39). 32

ABB. 10 VERGLEICH DER EMPFINDUNGSASSOZIIERTEN SCHWELLEN DER GESUNDEN PROBANDEN (N = 30) IN TEST (THR E1) UND RETEST (THR E2). 33

ABB. 11 VERGLEICH DER INTENSITÄTSASSOZIIERTEN SCHWELLEN DER GESUNDEN PROBANDEN (N = 30) IN TEST (THR I1) UND RETEST (THR I2). 34

ABB. 12 MITTELWERTE DER EMPFINDUNGSASSOZIIERTE CAPSAICINSCHWELLE (THR1) DER IPSILATERALEN ZUNGENSEITE NACH MITTELOHROPERATION IN ABHÄNGIGKEIT VOM GRAD DER CHORDAMANIPULATION. 38

ABB. 13 VERGLEICH DER EMPFINDUNGSASSOZIIERTEN (THR1) UND INTENSITÄTSASSOZIIERTEN (THR2) SCHWELLEN DER GANZMUNDTESTUNG VON BMS-PATIENTEN (N = 28) MIT DENEN GESUNDER PROBANDEN (N = 13). 40

ABB. 14 VERGLEICH DER SEITENGETRENNTEN, EMPFINDUNGSASSOZIIERTEN (THR1) UND INTENSITÄTSASSOZIIERTEN (THR2) SCHWELLEN VON BMS-PATIENTEN (N = 28) MIT DENEN GESUNDER PROBANDEN (N = 13). 41

ABB. 15 VERGLEICH DER ERGEBNISSE DER GANZMUND-SCHMECKTESTUNG DER BMS-PATIENTEN (N = 28) MIT DENEN GESUNDER PROBANDEN (N = 13). 42

ABB. 16 VERGLEICH DER SEITENGETRENNTEN EGM-SCHWELLEN VON ZUNGENSPITZE UND ZUNGENRAND DER BMS-PATIENTEN (N = 15) MIT DENEN GESUNDER PROBANDEN (N = 13). 43

ABB. 17 VERGLEICH DER EMPFINDUNGS- UND INTENSITÄTSASSOZIIERTEN SCHWELLEN (A) SOWIE DER GANZMUND-SCHMECKSCHWELLEN (B) DER BMS-PATIENTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BESCHWERDEDAUER. 44

ABB. 18 VERGLEICH DER EGM-SCHWELLEN VOM ZUNGENRAND UND VON DER ZUNGENSPITZE DER BMS-PATIENTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BESCHWERDEDAUER. 44

6.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 BEZEICHNUNG DER CAPSAICIN-GETRÄNKTEN FILTERSTREIFEN. 24
TABELLE 2 REIHENFOLGE DER CAPSAICIN-FILTERSTREIFENDARBIETUNG: DIE REIHENFOLGE DER 8 STREIFEN (FÜNF STREIFEN MIT CAPSAICIN UND 3 STREIFEN LEERPROBEN) WURDEN IN PSEUDORANDOMISIERTER REIHENFOLGE ANGEBOTEN. 26
TABELLE 3 ANZAHL DER VON GESUNDEN PROBANDEN GENANNTEN SCHMECKEMPFINDUNGEN NACH 10 S CAPSAICINSTREIFENAPPLIKATION (CAPSAICIN-GANZMUNDTESTUNG). DEN PROBANDEN WAR ES ERLAUBT, EIN ODER MEHRERE GUSTATORISCHE DESKRIPTOREN ZU WÄHLEN. 33
TABELLE 4 EMPFINDUNGSASSOZIIERTE CAPSAICINSCHWELLEN VON MITTELOHROPERIERTEN PATIENTEN (N = 29) IM VERGLEICH ZU GESUNDEN PROBANDEN (N = 63) 37
TABELLE 5 KORRELATIONSANALYSEN: ELEKTROGUSTOMETRIE VS. CAPSAICINSCHWELLEN BEIDER SEITEN BEIM PATIENTEN MIT PRIMÄREN BMS-SYNDROM. 41
TABELLE 6 KORRELATIONSANALYSEN: ELEKTROGUSTOMETRIE VS. GANZMUNDSCHMECKTESTUNG BEI PATIENTEN MIT PRIMÄREN BMS-SYNDROM. 42
TABELLE 7 VERGLEICH DER EGM-SCHWELLEN VOM ZUNGENRAND UND VON DER ZUNGEN-SPITZE DER BMS-PATIENTEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BESCHWERDEDAUER (MW ± 1 S) 45
TABELLE 8 URSACHEN FÜR DAS ZUNGENBRENNEN 75
TABELLE 9 UNTERSUCHUNGSBOGEN FÜR CAPSAICINSCHWELLENTEST 76
TABELLE 10 HERSTELLUNG DER VERDÜNNUNGSSTUFEN FÜR DIE SCHMECKSTREIFEN 77

7 Thesen

1. Der Capsaicinschwellentest ist eine einfach-anwendbare Methode zur Bestimmung der intraoralen trigeminalen Sensibilität.

2. Dieser ermöglicht sowohl die Ganzmund- als auch eine seitengetrennte Bestimmung der trigeminalen Sensibilität der Zunge.

3. Ernährungsgewohnheiten, Mundhygienestatus, Alter und Geschlecht sind bei der Auswertung des Capsaicintests zu berücksichtigen.

4. Durch die Manipulation der Chorda tympani im Rahmen einer Mittelohroperation kommt es postoperativ zu einer Erhöhung der trigeminalen Schwelle auf der ipsilateralen Zungenseite.

5. Die trigeminale Schwelle erhöht sich in Abhängigkeit vom Grad der Chordamanipulation.

6. Die postoperative Änderung der trigeminalen Sensibilität kann Ursache für die von Patienten nach Mittelohroperation mitunter angegebenen trigeminalen Beschwerden, wie Taubheitsgefühl und Kribbeln der Zunge, sein.

7. Eine verminderte trigeminale und gustatorische Sensibilität stellt bei entsprechender Symptomatik einen Hinweis für ein „Burning Mouth Syndrome“ (BMS) dar.

8. Trigeminale und gustatorische Schwellenbestimmungen können bei länger bestehenden Beschwerden die Diagnose eines BMS liefern.

8 Anhang

8.1 Tabellen

Tabelle 8 Ursachen für das Zungenbrennen

Ursachenkomplexe	**Erkrankungen**
lokale Ursachen	Glossitis, Lingua plicata, Lingua geographica und Exofoliatio linguae areata, Reize durch Chemikalien, lokal wirksame Medikamente, elektrogalvanische Spannungsdifferenzen bei im Mund verwendeten Metallen und Legierungen, Prothesenkunststoffe (Kontaktallergie); Mikrotraumata (kariöse Zähne, Defektgebisse, ungeeignete Pflegeinstrumente, schlecht angepasster Zahnersatz), chronische Entzündungsherde im Oropharynx, Strahlenmukositis, Candidamykosen, Nahrungsmittelallergien, Nikotinabusus, chronische Mundatmung
toxische Mukositis	beispielsweise bei Gold, Wismut, Blei, Quecksilber
Stoffwechselstörungen	Vitaminmangel: B-Komplex und C, Eisenmangel-Anämie (Plummer-Vinson-Syndrom); larvierte Tetanie, Diabetes mellitus, Gicht
dermatologische Ursachen	Allg. Schleimhauterkrankungen wie erosiver Lichen ruber planus, Sklerodermie, Epidermolysis bullosa hereditaria, tertiär-luetische Glossitis
Arzneimittelnebenwirkungen	Chlorhexidin, Glucokortikoide (Langzeittherapie), Goldverbindungen, Hydantoin und Derivate, Indomatacin, Penicillin und Derivate, Phenylbutazon, Salizylate, Sulfonamide, Tetrazykline, Zytostatika
hämatologische Erkrankungen	Perniziöse Anämie mit Möller-Hunterschen Glossitis (Vitamin-B_{12}-Mangel), Lymphogranulomatose
gastroenterologische Erkrankungen	Achylie bzw. Subazidität des Magensaftes, Gastritis, Colitis ulcerosa; Dyspepsie und andere Magen-Darm-Störungen sowie Tumoren, Refluxkrankheit, Leber- und Gallenwegsinfektionen
vaskuläre Erkrankungen	Arteriosklerose, Arteriitis
neurologische Erkrankungen	Hirnorganische Erkrankungen (hirnatrophisches Syndrom), vegetativ-neurotische Störungen, Glossopharyngeus-, Intermedius-, Lingualisneuralgie, progressive Paralyse und Tabes dorsalis, Zosterneuralgie
Endokrinopathien	Menopause bzw. Klimakterium, Glossopyrosis (Pruritus sensilis linguae)
verschiedene Ursachen	Sjörgren-Syndrom, Mukoviszidose, Malaria, chronischer Alkoholabusus, sublinguale Varizen, dekompensierte Herzvitien, Myalgie der Zunge, paraneoplastisches Syndrom, myofaziales Schmerzsyndrom, larvierte Depression, psychogene Glossodynie, Karzinophobie

Tabelle 9 Untersuchungsbogen für Capsaicinschwellentest

_____ _____Jahre _ männlich _ weiblich
Name Alter

_____ _ Test _ Re-Test
Datum

_ Ganzmund _ rechte Seite _ linke Seite

x	Empfindung		Beginn (s)	Dauer (min)	Intensität* 1-10	Qualität**	
	nein	ja				A	B
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							

* von 1 (sehr schwach) bis 10 (sehr stark)

**Beschreibung der Qualitäten

Qualität A		Qualität B	
1	„süß“	1	„brennen“
2	„sauer“	2	„heiß“
3	„salzig“	3	„stechen“
4	„bitter“	4	„prickeln“
		5	„beißen“
		6	„anders“

Tabelle 10 Herstellung der Verdünnungsstufen für die Schmeckstreifen

Qualität	**1.Stufe** (Ursprung)	**2.Stufe** (1.Verdünnung)	**3.Stufe** (2.Verdünnung)	**4.Stufe** (3.Verdünnung)
Süß	80 g Saccharose + 120 ml Aqua dest. Streifen Nr. 1	100 ml der Ursprungslösung + 100 ml Aqua dest. (entspr. 40 g Saccharose) Streifen Nr. 2	100 ml der 1. Verdünnung + 100 ml Aqua dest. (entspr. 20 g Saccharose) Streifen Nr. 3	100 ml der 2. Verdünnung + 100 ml Aqua dest. (entspr. 10 g Saccharose) Streifen Nr. 4
Sauer	60 g Citrat + 140 ml Aqua dest. Streifen Nr. 5	110 g der Ursprungslösung + 90 ml Aqua dest. (entspr. 33 g Citrat) Streifen Nr. 6	110 g der 1. Verdünnung + 90 ml Aqua dest. (entspr. 18,15 g Citrat) Streifen Nr. 7	110 g der 2. Verdünnung + 90 ml Aqua dest. (entspr. 9,9825 g Citrat) Streifen Nr. 8
Salzig	50 g Natriumchlorid (NaCl) + 150 ml Aqua dest. Streifen Nr. 9	80 ml der Ursprungslösung + 120 ml Aqua dest. (entspr. 20 g NaCl) Streifen Nr. 10	80 ml der 1. Verdünnung + 120 ml Aqua dest. (entspr. 8 g NaCl) Streifen Nr. 11	80 ml der 2. Verdünnung + 120 ml Aqua dest. (entspr. 3,2 g NaCl) Streifen Nr. 12
Bitter	1,2 g Chinin + 198,8 ml Aqua dest. Streifen Nr. 13	80 ml der Ursprungslösung + 120 ml Aqua dest. (entspr. 0,48 g Chinin) Streifen Nr. 14	80 ml der 1. Verdünnung + 120 ml Aqua dest. (entspr. 0,192 g Chinin) Streifen Nr. 15	80 ml der 2. Verdünnung + 120 ml Aqua dest. (entspr. 0,0768 g Chinin) Streifen Nr. 16

8.2 Danksagung

Für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit und die fortwährende Hilfe und Betreuung möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. med. T. Just bedanken.
Außerdem möchte ich diese Gelegenheit nutzen, meinen Eltern für die Ermöglichung sowie für die stete Unterstützung während des Studiums Danke zu sagen.
Des Weiteren möchte ich mich bei allen Probanden und Patienten, die an den Untersuchungen teilgenommen haben, bedanken.

8.3 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Susanne Steiner

Rostock, 30.07.2008