

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

„Tele-Taste“: Entwicklung eines Schmecktests für den klinischen Gebrauch

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Dora Saskia Gerlach

aus Freital

Dresden 2025

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.:

Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

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

Gender-Erklärung

In der vorliegenden Dissertationsschrift wird aufgrund der besseren Lesbarkeit die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Ich weise hiermit darauf hin, dass die Verwendung der maskulinen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Einführung in die vorliegende Forschungsarbeit.....	1
1.2 Der Schmecksinn.....	3
1.2.1 Anatomie des Schmeckens.....	3
1.2.2 Das Schmeckorgan.....	4
1.2.3 Chemotransduktion der einzelnen Schmeckqualitäten.....	5
1.2.3.1 Süß.....	5
1.2.3.2 Bitter.....	6
1.2.3.3 Umami.....	6
1.2.3.4 Sauer.....	6
1.2.3.5 Salzig.....	7
1.2.4 Die Schmeckbahn.....	8
1.3 Orale trigeminale Wahrnehmung.....	9
1.3.1 Anatomie.....	9
1.3.2 Physiologie.....	9
1.3.3 Zusammenhang von trigeminaler Wahrnehmung und dem gustatorischen System.....	11
1.4 Schmeckstörungen.....	12
1.5 Motivation und Ziele der Studie.....	16
2 Patienten und Methoden.....	17
2.1 Ethisch-moralische Vertretbarkeit.....	17
2.2 Probandenauswahl.....	17
2.3 Studiendesign.....	19
2.4 Testablauf.....	20
2.4.1 Anamnesebogen.....	20
2.4.2 Experimenteller Studienablauf.....	20
2.5 Verwendete Testmaterialien und Herstellungsverfahren.....	21
2.6 Statistische Analyse.....	23
3 Ergebnisse.....	24
3.1 12-item Test.....	24
3.2 Seven-iTT.....	29
3.3 PTC-Sensitivität.....	33

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	37
4 Diskussion.....	38
4.1 Diskussion der Ergebnisse.....	38
4.1.1 Reproduzierbarkeit und Validierbarkeit.....	38
4.1.2 Einfluss des Geschlechts auf die richtige Identifikation der Schmeckqualitäten.....	39
4.1.3 Normative Werte und Grenzwerte für Hypogeusie.....	40
4.1.4 PTC-Sensitivität und Schmeckempfindlichkeit.....	40
4.2 Limitationen der Studie.....	42
4.3 Schlussfolgerung der Diskussion.....	43
Zusammenfassung.....	44
Summary.....	46
Literaturverzeichnis.....	48
Anhang.....	65
Anamnesebogen/Fragebogen.....	65
Danksagung.....	70
Eidesstattliche Erklärung, Anlage 1 und 2.....	71

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
CALHM	Kalziumhomöostase-Modulator
CGRP	calcitonin gene-related peptide
Df	Freiheitsgrade
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.
ENaC	epithelialer Natriumkanal
H ⁺ -Ionen	Wasserstoff-Ionen
Konz.	Konzentration
n	Probandenanzahl
N.	Nervus
n.	nervi
NT	Nichtschmecker
OTOP1	Otopetrin 1
PKD1L3	polycystic kidney disease protein 1-like 3
PKD2L1	polycystic kidney disease protein 2-like 1
PROP	6-n-Propylthiouracil
PTC	Phenylthiocarbamid
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
Seven-iTT	Seven-item Taste Test
SD	Standardabweichung
SNAP25	synaptosomal assoziiertes Protein
T	Schmecker
TRP	transient receptor potential
TRPM5-Kanal	transienter Rezeptorpotential-Kationenkanal Melastatin 5
TRPM8	TRP Melastatin 8
TRPV1	transient receptor potential Vanilloid- Type 1

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Probandenanzahl (n) in männlich und weiblich untergliedert, kategorisiert in folgende Untergruppen: (A) 18-35 Jahre (n = 59), (B) 36-55 Jahre (n = 80) und (C) 56-82 Jahre (n = 61).	17
Abbildung 2: Darstellung des Studiendesigns	19
Abbildung 3: Graphische Darstellung des experimentellen Testablaufes	21
Abbildung 4: Anzahl der richtig identifizierten Teststreifen des 12-item-Test im ersten Testdurchlauf im Vergleich zum Re-Test im zweiten Testdurchlauf. Die Bänder der Regressionslinien stellen die Standardfehler dar. Ein Ergebnis von zwei richtigen Antworten wird allein aufgrund des Zufalls erwartet. Zur besseren Darstellung sind die Punkte teilweise leicht verschoben.	26
Abbildung 5: Bland-Altman-Diagramm für den 12-Streifen-Test nach Alter (oben) und Selbsteinschätzung der Schmeckempfindlichkeit (unten) (x-Achse: Mittelwert der Ergebnisse des ersten und zweiten Testdurchlaufes, y-Achse: Unterschiede zwischen den Ergebnissen des ersten und zweiten Testdurchlaufes). Die Kreise stellen männliche Probanden (n = 18) dar, die Dreiecke weibliche Probanden (n = 32). Die obere und untere gestrichelte Linie zeigt die obere und untere 95%-Übereinstimmungsgrenze (mittlere Differenz \pm 1,96 SD der Differenz) (Bland & Altman, 1999; Bland & Altman, 1986). Der Großteil der Testteilnehmer im Alter zwischen 18 und 40, die ihre Schmecksensitivität mit einem hohen Wert einordneten, liegen im Zentrum des Graphen, während ältere Probanden, die einen geringeren Schmecksensitivitätswert aufwiesen, im peripheren Teil des Graphen zu finden sind.	27
Abbildung 6: Die Häufigkeit an richtigen Übereinstimmungen der 12 einzelnen Teststreifen zwischen der ersten Testung (n = 200) und der zweiten Testung (n = 50); * zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Testdurchläufen ($\chi^2 = 4,23$; p = 0,039).....	28
Abbildung 7: Die Anzahl korrekter Identifikationen im Seven-iTT im ersten Testdurchlauf sind im Vergleich zum Re-Test im zweiten Testdurchlauf dargestellt (n = 50). Die Bänder der Regressionslinien stellen die Standardfehler dar. Zur besseren Darstellung sind die Punkte teilweise leicht verschoben.....	29
Abbildung 8: Bland-Altman-Diagramm nach Alter (oben) und Selbsteinschätzung der Schmeckempfindlichkeit (unten) (x-Achse: Mittelwert der Ergebnisse des ersten und zweiten Testdurchlaufes, y-Achse: Unterschiede zwischen den Ergebnissen des ersten und zweiten Testdurchlaufes). Die Kreise stellen männliche Probanden (n = 18) dar, die Dreiecke weibliche (n = 32). Die obere und untere gestrichelte Linie zeigt die obere und untere 95 %-Übereinstimmungsgrenze (mittlere Differenz \pm 1,96 SD der Differenz) (Bland & Altman, 1986; Bland & Altman, 1999). Die Punkte sind zur besseren Darstellung gezerrt.	30

Abbildung 9: Die prozentuale Verteilung der PTC-sensitiven Probanden, welche die korrekte Qualität erkannt haben im Verhältnis zu den nicht PTC-sensitiven Probanden mit richtiger Zuordnung. Es ist zu erkennen, dass bei jeder der 12 Schmeckqualitäten die PTC-positiven Probanden eine höhere Anzahl an richtigen Ergebnissen erzielten..... 34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die quantitative Einstufung von Schmeckstörungen nach S2k-Leitlinie (DGHNO-KHC, 2023).....	13
Tabelle 2: Übersicht über die qualitative Einstufung von Schmeckstörungen nach S2k-Leitlinie (DGHNO-KHC, 2023).....	13
Tabelle 3: Übersicht über die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien zur Testteilnahme	18
Tabelle 4: Schmeckstoffe und deren eingesetzte Konzentrationen	22
Tabelle 5: Probandeneigenschaften und deren Selbsteinschätzung zum ersten und zweiten Testdurchlauf. Die Daten sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt. Die Bewertungsskala für Selbsteinschätzungen lag zwischen 1 - 7, für die Zufriedenheit mit dem eigenen Schmeckvermögen lag diese zwischen 0 - 100.....	25
Tabelle 6: Normative Daten für den 12-item-Test und für den Seven-iTT.....	32
Tabelle 7: Probandeneigenschaften und deren Selbsteinschätzung in Bezug auf die PTC-Sensitivität. Die Daten sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt.	34
Tabelle 8: Diese Tabelle präsentiert die Anzahl der Probanden, welche die jeweiligen Qualitäten erkannt haben. Ebenfalls wird hierzu der Bezug zur PTC-Sensitivität deutlich. Die Anzahl der PTC-positiven Teilnehmer (T), welche sich für die korrekte Schmeckqualität entschieden haben, ist kontinuierlich höher als die Anzahl PTC-negativer Probanden (NT) mit korrekter Auswahl der Qualität.	35
Tabelle 9: Es wird die jeweilige Schmeckqualität/ Konzentration in Bezug auf den Pearson-Chi-Wert dargestellt. Der Chi-Quadrat-Wert in Zusammenhang mit der Signifikanz zeigt, dass die richtige Zuordnung der entsprechenden Qualität teilweise statistisch signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) bei der korrekten Zuordnung der Schmeckqualität.	36

1 Einleitung

1.1 Einführung in die vorliegende Forschungsarbeit

Der Schmecksinn ist einer der ältesten Sinne des Menschen. Die Vielfalt an Geschmackseindrücken scheint grenzenlos und das, obwohl aktuell nur fünf unterschiedliche Schmeckqualitäten definiert sind (Frings & Müller, 2021). Schmecken stellt eine Symbiose aus verschiedensten neuralen Erregungen dar. So ist nicht nur die Identifikation der Schmeckinformation über die Geschmacksknospen allein für den Geschmack zuständig, sondern trägt hauptsächlich die retronasale Geruchswahrnehmung aufsteigender Aromen als auch die Somatosensorik einen großen Bestandteil zum gustatorischen Erlebnis bei (Simon et al., 2008; Stoll, 2008). Das Zusammenspiel dieser Komponenten bildet den Feingeschmack, welcher einen Apfel durch neuronale Verschaltungen im Hirn nicht nur säuerlich-süß schmecken lässt, sondern die Empfindung eines wohlschmeckenden Apfels vermittelt (Müller & Renner, 2022).

Auf funktioneller Ebene ist der Schmecksinn ein wichtiger Faktor, welcher die Ernährung essenziell lenkt. Er fungiert einerseits zur Detektion hochkalorischer (süß) oder unreifer Nahrungsmittel (sauer), regelt den Mineralhaushalt (salzig), übernimmt aber auch Warnfunktion vor toxischen Substanzen als evolutionärer Schutz (bitter), welche allesamt unabdingbar für viele Lebewesen sind (Manzini & Czesnik, 2009). Die Bildung von menschlichen Geschmacksknospen beginnt embryonal in der 7. - 8. Schwangerschaftswoche (Bradley & Stern, 1967). Ab der 15. Woche sind typische Geschmacksporen in der Geschmacksknospe vorhanden und können ihrer vollständigen Funktion nachgehen (Witt & Reutter, 1996). Im letzten Trimester der Schwangerschaft ist es dem Fötus möglich Geschmackseindrücke wahrzunehmen (Forestell & Mennella, 2015). Die Vorliebe für Süß und Umami scheint evolutionsbiologisch schon frühzeitig verankert zu sein. Wird einem Säugling oral eine süße Saccharoselösung appliziert, zeigt sich sofort ein positives hedonisches Muster in Form einer Entspannung seiner Mimik als affektive Reaktion (Steiner et al., 2001). Auch gewisse Präferenzen für Lebensmittel bilden sich bereits fetal beziehungsweise im Säuglingsalter durch die Aufnahme von Aromen über das Fruchtwasser und die Muttermilch aus (Mennella et al., 2001; Beauchamp & Mennella, 2011; Ventura & Worobey, 2013). Diese individuellen Lebensmittelpräferenzen als auch die Geschmacksvariabilität stehen in großem Zusammenhang zu Lebensstil und Essgewohnheiten. Beispielsweise identifizieren adipöse Kinder im Gegensatz zu normalgewichtigen Kindern schlechter Geschmacksqualitäten, welche sich nach Gewichtsreduktion zu verbessern scheinen (Overberg et al., 2012; Sauer et al., 2017). Auch das Geschlecht spielt einen entscheidenden Faktor bei der Identifikation gustatorischer Stimuli. Demnach erzielen Frauen stetig bessere Identifikationswerte als

Männer (Whissell- Buechy & Wills, 1989). Dies ist auf ein vermehrtes Vorhandensein von Pilzpapillen und Geschmacksknospen sowie die unterschiedliche Zusammensetzung geschmacksbezogener Speichelproteine zurückzuführen (Bartoshuk et al., 1994; Melis et al., 2021b).

Da die Feingeschmackswahrnehmung eng mit dem limbischen System verschaltet ist, lösen chemosensorische Sinneseindrücke sowohl Genuss und Wohlempfinden als auch Abstoßen gegen ein Lebensmittel aus (Stangl, 2021). Chemosensorische Dysfunktionen können zu Einschränkungen in der Lebensqualität bis hin zu einer Depression führen (Merkonidis et al., 2015; Chen et al., 2021). So kann die Beurteilung der individuellen Geschmacksempfindlichkeit im klinischen Alltag und der Forschung als ein wichtiges Instrument zur Einschätzung von Schmeckstörungen, aber auch beispielsweise zur Untersuchung von Lebensmittelpräferenzen, Adipositas oder zur Früherkennung von neurodegenerativen Erkrankungen und Stoffwechselstörungen nützlich sein (Ogawa et al., 2017; Doty & Hawkes, 2019; Melis et al., 2021a).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Entwicklung eines einfachen, kostengünstigen als auch validierbaren Schmecktests, welcher neben den Schmeckqualitäten süß, sauer, salzig und bitter ebenfalls die orale trigeminale Wahrnehmung betrachtet. Zudem wird die Phenylthiocarbamid (PTC)-Sensitivität in diesem Bezug untersucht.

Daraus ergeben sich folgende Arbeitshypothesen:

1. Der Schmecktest ist reproduzierbar und validierbar.
2. Normative Werte können erstellt werden.
3. Die Sensitivität zu PTC hat Einfluss auf die Schmeckempfindlichkeit.
4. Die Empfindlichkeit zu PTC steht in direktem Zusammenhang mit der korrekten Zuordnung der einzelnen Schmeckqualitäten.

1.2 Der Schmecksinn

1.2.1 Anatomie des Schmeckens

Etwa zwei Drittel der Geschmacksknospen befinden sich auf der Zunge in Geschmackspapillen gruppiert, die somit den überwiegenden Teil des Schmeckorgans darstellt (Manzini & Czesnik, 2009; Draguhn, 2019). Die Zunge ist ein kräftiger Muskelkörper, der oberflächlich (Dorsum linguae) von einer teils stark spezialisierten Schleimhautschicht (Tunica mucosa linguae) überzogen wird (Schünke et al., 2022c). In dieser Epithelschicht befinden sich die Geschmackspapillen, welche makroskopisch als sichtbare Erhebungen zu erkennen sind (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019a). Morphologisch lassen sich vier Typen von Papillen unterscheiden, von denen nur drei an der gustatorischen Wahrnehmung beteiligt sind (Hatt, 2019). Den zahlenmäßig größten Anteil mit 200-400 nehmen die Papillae fungiformes, Pilzpapillen, ein. Sie liegen vor allem in den vorderen zwei Drittel der Zunge mit jeweils weniger als 10 Knospen (Draguhn, 2019). Den zweiten Typ stellen die Papillae foliatae, Blätterpapillen, mit einer Anzahl von 15-20 Papillen dar, welche sich am hinteren Seitenrand der Zunge eng aneinander gefaltet mit ca. 50 Geschmacksknospen befinden. Eine weitere Papillenart, welche Geschmackssinneszellen enthält, sind die Papillae vallatae, Wallpapillen (7-12) (Hatt, 2019). Diese befinden sich an der Grenze zum Zungengrund, kurz vor dem v-förmigen Sulcus terminalis und besitzen bis zu 100 Geschmacksknospen (Manzini & Czesnik, 2009).

Die vierte Gruppe, Papillae filiformes, Fadenpapillen, welche sich über die gesamte Zungenoberfläche erstrecken, besitzen ausschließlich taktile Funktionen (Hatt, 2019).

Ebenfalls lassen sich vereinzelt Sinneszellen in der Epiglottis, Pharynx und im oberen Drittel des Ösophagus finden, welche an der Geschmackswahrnehmung beteiligt sind. Hierbei sind die in Schleimhaut eingebetteten spezialisierten Sinneszellen jedoch nicht in Form von Papillen formiert (Manzini & Czesnik, 2009).

1.2.2 Das Schmeckorgan

Das eigentliche Schmeckorgan bildet die Geschmacksknospe (Manzini & Czesnik, 2009). In ihr befinden sich spezialisierte Epithelzellen, welche unterschiedliche Rezeptoren für die bekannten fünf Geschmacksqualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami enthalten (Müller & Renner, 2022).

Ein Erwachsener besitzt auf der Zunge zwischen 2000-5000 Geschmacksknospen, die mit zunehmendem Alter abnehmen (Toffanello et al., 2013). Sie messen eine Höhe von 30-70 µm, einen Durchmesser von 25-40 µm und sind in Epithelzellen eingebettet (Hatt, 2019).

Bei den gustatorischen Sinneszellen handelt es sich um sekundäre Sinneszellen, sie besitzen somit keinen Nervenfortsatz und werden mittels afferenter Fasern von drei unterschiedlichen Hirnnerven über chemische Synapsen innerviert (Hatt, 2019).

Die länglichen, schlanken Zellen einer Geschmacksknospe sind wie Schnitze in einer Orange aneinandergelagert (Frings & Müller, 2021). Sie ziehen sich somit über die gesamte Höhe der Knospe, treffen apikal mit ihren Spitzen aufeinander und bilden eine grübchenförmige, flüssigkeitsgefüllte Öffnung, den Geschmacksporus (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019b). Zur Oberflächenvergrößerung bilden sie an der apikalen Membran Mikrovilli aus, wo aufgrund von Interaktion mit chemosensorischen Stoffen Rezeptorpotentiale entstehen (Draguhn, 2019).

Auf zellulärer Ebene ist über die humanen Geschmacksknospen wenig bekannt. Die meisten Befunde basieren auf Studien an Nagetieren, welche im folgenden Teil erläutert werden (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019b).

Bei den insgesamt 50-100 Zellen je Knospe lassen sich strukturell vier Typen unterscheiden (Manzini & Czesnik, 2009; Roper & Chaudhari, 2017). Am basalen Pol befinden sich die undifferenzierten Basalzellen, aus denen sich ständig neue Sinneszellen bilden. Diese haben bei Säugetieren eine sehr geringe Lebensdauer von nur durchschnittlich 8-12 Tagen, obwohl es auch Geschmackszellen gibt, die eine wesentlich längere Lebenszeit aufzeigen (Beidler & Smallman, 1965; Hamamichi et al. 2006; Lüllmann-Rauch & Asan, 2019b). Dadurch ist auch nach Läsionen eine gute Regeneration möglich (Draguhn, 2019).

Typ-I-Zellen, die den größten Anteil der Zellen einer Geschmacksknospe einnehmen, wurden bisher nur gliazellenähnliche Eigenschaften zugeschrieben. Auch wurden sie bereits mit dem Schmecken von Salz in Verbindung gebracht (Vandenbeuch et al., 2008).

Zellen vom Typ-II sind für die Wahrnehmung von süß, bitter und umami über jeweils spezifische G-Protein-gekoppelte Rezeptoren verantwortlich. Typ-II-Zellen sind maßgeblich an der Geschmackstransduktion durch das Exprimieren des transienten Rezeptorpotential-Kationenkanals Melastatin 5 (TRPM5) und der Freisetzung von Adenosintriphosphat (ATP),

welches auch Typ-III-Zellen stimuliert und somit zur Weiterleitung der Informationen beiträgt, beteiligt (Pérez et al., 2002; Huang et al., 2007; Romanov et al., 2007; Lüllmann-Rauch & Assan, 2019b). Typ-III-Zellen werden als präsynaptische Zellen beschrieben. Sie exprimieren das synaptosomal assoziierte Protein 25 (SNAP25) als auch weitere typische präsynaptische Proteine (DeFazio et al., 2006). Ebenfalls wird Typ-III-Zellen ein Ansprechen auf saure Reize zugeschrieben (Huang et al., 2008).

1.2.3 Chemotransduktion der einzelnen Schmeckqualitäten

Um einen gustatorischen Sinnesreiz wahrnehmen zu können, bedarf es der Transduktion des in chemischer Form vorliegenden Schmeckstoffes in einen elektrischen Impuls (Rezeptorpotential) der Nervenzelle am Rezeptorprotein (Hatt, 2019). Die uns bekannten fünf Schmeckqualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami, welche alle über den gesamten Teil der Zunge wahrgenommen werden und nicht wie weit verbreitet nur in bestimmten Zonen der Zunge, was fälschlicherweise aus einer Fehlinterpretation von Hänig (1901) hervorging, können anhand ihrer Rezeptoreigenschaften klassifiziert werden (Hatt, 2019; Stangl 2021). Dabei unterscheidet man in ionotrope und metabotrope Rezeptoren (Stangl, 2021). Die ionotropen Rezeptoren lösen einen direkten Natriumionen- bzw. Protoneneinstrom aus. Hierzu zählen die Qualitäten salzig und sauer (Manzini & Czesnik, 2009). Bei süß, umami und bitter verläuft die Auslösung eines Rezeptorpotentials über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die Chemotransduktion wird somit metabotrop vermittelt (Frings & Müller, 2021; Stangl, 2021).

1.2.3.1 Süß

Der süße Geschmack wird hauptsächlich von organischen Stoffen erzeugt. Zu diesen zählen beispielsweise Zucker, wie Saccharose und Glucose, Aminosäuren, Alkohole, Glykole, aber auch synthetische Süßstoffe, wie Aspartam (Manzini & Czesnik, 2009). Diese chemischen Moleküle binden an Rezeptoren der T1R-Familie. Ausschließlich für den süßen Geschmack sind die Heterodimere T1R2 und T1R3 verantwortlich (Li et al., 2002). In sehr hohen, jedoch noch physiologischen relevanten Konzentrationen von Zuckern (>300 mM) kann auch T1R3 allein aktiviert werden (Zhao et al., 2003). Nach Kontakt mit einem süßen Molekül kommt es zur Aktivierung des G-Proteins Gustducin, welches wiederum durch Öffnung des TRPM5-Kanals die Kalziumkonzentration erhöht, worauf es folglich zur Ausschüttung von Serotonin und ATP kommt (Wong et al., 1996; Hofmann et al., 2003; Hatt, 2019).

1.2.3.2 Bitter

Um den bitteren Geschmack wahrzunehmen, sind monomere Rezeptorproteine der T2-R-Familie verantwortlich (Chandrashekar et al., 2000). Bitterstoffe haben meist toxischen Charakter, daher ist es nicht verwunderlich, dass ca. 25 verschiedene T2R-Rezeptoren im Menschen existieren, um ein breites Spektrum an potenziell schädlichen Substanzen zu identifizieren (Frings & Müller, 2021). Die Erkennungsschwelle für die Qualität bitter liegt im Vergleich zu allen anderen Schmeckqualitäten am niedrigsten. Es genügen schon $0,01 \times 10^{-3}$ mol/l Chininhydrochlorid aus, um diesen zu detektieren (Manzini & Czesnik, 2009). Nach der Rezeptoraktivierung der T2-R-Familie verläuft die G-Protein-gekoppelte Signaltransduktion über Gustducin, wie bereits bei der süßen Qualität beschrieben, ab (Wong et al., 1996; Frings & Müller, 2021). Ein wichtiges Merkmal von T2-R-exprimierenden Sinneszellen ist, dass jede einzelne Zelle nicht nur ein bestimmtes Rezeptorprotein dieser Gruppe, sondern eine große Vielfalt an verschiedenen T2-Rezeptoren ausbildet. Somit dienen diese Zellen als universeller Chemosensor für die bittere Qualität (Manzini & Czesnik, 2009). Ebenfalls zeigt die T2-R-Familie ein hohes Aufkommen an Polymorphismen, weshalb die Wahrnehmung von Bitterstoffen von Mensch zu Mensch in unterschiedlicher Intensität variiert (Stangl, 2021). An dieser Stelle soll der Polymorphismus von T2R38 näher betrachtet werden. Bereits 1932 stellte A.L. Fox fest, dass ein Teil von Menschen ("Schmecker") Propylthiouracil (PROP) als extrem bitteren Geschmack wahrnimmt, ein anderer Teil ("Nichtschmecker") wiederum nicht schmecken kann (Fox, 1932). In einer Studie wurde festgestellt, dass 55-85% dieser Varianzen mit dem Polymorphismus von T2R38 zu erklären sind (Kim et al., 2003). Dass die Sensibilität auf PTC bzw. PROP auf einen genetischen Unterschied zurückzuführen ist, belegen weitere Studien (Prodi, 2004; Bufe et al., 2006).

1.2.3.3 Umami

Die fünfte und jüngste Schmeckqualität umami, welcher sich von "umai", japanisch: schmackhaft, herzhaft ableitet, wurde erst 1908 vom Japaner Ikeda entdeckt. Er stellte fest, dass Glutaminsäure und seine Salze ein Geschmackserlebnis verursachen (Ikeda, 2002). Für die Qualität umami binden beim Menschen ausschließlich Mononatriumglutamat und L-Aspartat an die Heterodimere von T1R1 und T1R3 (Manzini & Czesnik, 2009). Im Folgenden schließt sich die gleiche Signaltransduktionskaskade wie bei süßen und bitteren Molekülen an, wobei als G-Protein wohl nicht nur Gustducin eine Rolle spielen soll (Draguhn, 2019).

1.2.3.4 Sauer

Der saure Geschmack wird durch Protonen an ionotropen Rezeptoren ausgelöst (Stangl, 2021). Je höher die Konzentration an Wasserstoff-Ionen (H^+ -Ionen), desto intensiver ist der saure Schmeckreiz (Hatt, 2019). Hierbei spielt jedoch nicht die extrazelluläre Konzentration,

sondern die intrazelluläre H⁺-Ionenkonzentration die ausschlaggebende Rolle. So haben schwache Säuren, wie Zitronensäure, einen intensiveren sauren Geschmack als starke Säuren, wie Salzsäure, da die schwachen Säuren auch in nicht-dissoziierter Form die Membranwand der Schmeckzellen passieren können und erst dort in protonierter Form vorliegen, somit die Konzentration von H⁺-Ionen intrazellulär höher ist. Starke Säuren zerfallen extrazellulär. Somit müssen die H⁺-Ionen erst noch in die Zelle hineingelangen (Lyll et al., 2001; Stangl, 2021). Für die Chemotransduktion in Typ-III-Schmeckzellen werden der epitheliale Natriumkanal (ENaC), aber auch protonengesteuerte Natriumkanäle (acid-sensing ion channels- ASICs), der hyperpolarisierende und durch zyklische Nukleotide regulierte Kationenkanal (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel, HCN-Kanal) und zwei Vertreter aus der Klasse der protonenaktivierten transient receptor potential (TRP)-Kanäle, der polycystic kidney disease protein 1-like 3 und 2-like 1 (PKD1L3 und PKD2L1) diskutiert (Gilbertson et al., 1992; Stevens et al., 2001; Ugawa et al., 2003; Ishimaru et al., 2006; Draguhn, 2019). Kürzlich wurde Otopetrin 1 (OTOP1) in sauren Zellen als Rezeptor entdeckt (Turner & Liman, 2022).

1.2.3.5 Salzig

Wasserlösliche Salze, wie Kochsalz, lösen ab einer Detektionsschwelle von 0,01 mol/l einen salzigen Schmeckreiz aus. Die Chemotransduktion dieser Qualität ist beim Menschen noch nicht geklärt (Manzini & Czesnik, 2009). Bei Nagern lösen epitheliale Natriumkanäle, welche amiloridsensitiv sind, Rezeptorpotentiale auf salzige Reize aus (Heck et al., 1984). Humane Schmeckzellen reagieren jedoch nicht auf Amilorid, sondern Chlorhexidin hemmt reversibel den Salzgeschmack (Wang et al., 2009). Diskutiert wird ein unterschiedlicher Aufbau des Amilorid-empfindlichen epithelialen Natriumkanals. Womöglich ist jedoch ein komplett anderer Rezeptorkanal für den salzigen Geschmack beim Menschen ausschlaggebend (Manzini & Czensik, 2009). Bei Nagern besteht dieser aus drei homologen Untereinheiten (α , β , γ) (Canessa et al., 1994). Nach neueren Erkenntnissen kommt es innerhalb der Signaltransduktion bei Mäusen nach oralem Eintritt von Natrium zu einer überschwelligeren Depolarisation mit spannungsgesteuerter Neurotransmitter-Freisetzung über Kalziumhomöostase-Modulator (CALHM) 1 und CALHM3 an afferenten Neuronen ohne eines intrazellulären Kalziumionenanstiegs (Nomura et al., 2020).

1.2.4 Die Schmeckbahn

Da es sich bei Geschmackszellen um sekundäre Sinneszellen handelt, werden diese neural über sensorische Afferenzen pseudounipolarer Ganglienzellen der drei Hirnnerven Nervus (N.) facialis (VII.), N. glossopharyngeus (IX.) und N. vagus (X.) innerviert (Manzini & Czesnik, 2009). Hierbei werden die Schmeckinformationen der Papillae fungiformes und ein Teil der Papillae foliatae über die Chorda tympani, welche einen Ast des N. facialis darstellt und die vorderen 2/3 der Zunge neural versorgt, übertragen. Für die Innervation des hinteren 1/3 der Zunge ist der N. glossopharyngeus zuständig, der den Hauptanteil der Blatt- und Wallpapillen innerviert. Die Versorgung des Larynx-Pharynx-Bereichs wird dem N. vagus zugesprochen. Aufgrund vielerlei Verzweigungen jeder Nervenfasern ist es möglich, dass eine Vielzahl von Sinneszellen innerhalb einer Geschmacksknospe innerviert werden kann (Hatt, 2019). Die Somata der jeweiligen Geschmacksnervenfasern liegen im Ganglion Geniculi (N. Facialis, VII. Hirnnerv), Ganglion petrosum (N. glossopharyngeus, IX. Hirnnerv) und im Ganglion nodosum (N. vagus, X. Hirnnerv) (Manzini & Czesnik, 2009). Über diese werden die Informationen in den Hirnstamm geleitet, vereinigen sich im Tractus solitarius und enden im Nucleus tractus solitarii der Medulla oblongata. Von hieraus beginnen die zweiten Neurone, welche nun in ihrer Anzahl wesentlich geringer sind als vor der Verschaltung. Es kommt somit zu einer Verdichtung von Erregungsinformationen, Konvergenz genannt (Stangl, 2021). Die zentrale Schmeckbahn des Menschen ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass diese den nichtmenschlichen Primaten entspricht. Ein Teil der Fasern verläuft ipsilateral vom Nucleus tractus solitarii zum Pons und gelangt von hieraus direkt zum Nucleus ventralis posteromedialis thalami (Manzini & Czesnik, 2009). Es erfolgt die Verschaltung auf das dritte Neuron. Die gustatorischen Informationen gelangen in den Gyrus postcentralis, dem primären Projektionsfeld der Schmeckbahn, welches sich vom Operculum bis hin zur vorderen Insel erstreckt. Es kommt zu einer weiteren Verschaltung der Schmeckinformationen, die dann zur sekundären Schmeckrinde im orbitofrontalen Kortex geleitet werden (Draguhn, 2019). Von fast allen Zwischenstationen der Schmeckbahn projizieren Fasern in die Amygdala, die zum limbischen System zählt und ausschlaggebend für die emotionale Tönung der Schmeckinformationen ist (Manzini & Czesnik, 2009, Schünke et al., 2022b). Des Weiteren gelangen Kollaterale von gustatorischen Fasern vom Nucleus tractus solitarii zum Nucleus salivatorius superior/inferior, von dem die Speichelsekretion ausgelöst wird. Zudem ziehen direkte Bahnen zum Nucleus dorsalis nervus vagi, welche ebenfalls Reaktionen im vegetativen Nervensystem initiieren (Mense, 2020, Schünke et al., 2022b). Somit verbirgt die einzelne Schmeckinformation neben der reinen Schmeckqualität an sich auch ein differenziertes Bild aus Emotionen sowie vegetativen und reflexgesteuerten Antworten (Stangl, 2021).

1.3 Orale trigeminale Wahrnehmung

1.3.1 Anatomie

Der 5. Hirnnerv, N. trigeminus stellt als Vermittler der Somatosensorik durch Wahrnehmung von trigeminalen Reizstoffen über die orale Schleimhaut neben dem Schmeck- und Riechsinn einen Teil der Chemosensorik dar (Müller & Renner, 2022). Er ist der größte sensible Nerv im Kopfbereich und führt neben dem Hauptteil an somatoafferenten Fasern auch einen geringen Anteil an speziellen viszeroefferenten Fasern. Im Pons liegen die Ursprungskerne des N. trigeminus. Dazu zählen die somatosensiblen Kerne Nucleus mesencephalicus nervi (n.) trigemini, Nucleus pontinus (sensorius principalis) n. trigemini, der Nucleus spinalis n. trigemini (allgemein somatoafferent) und der Nucleus motorius n. trigemini (speziell viszeroefferent). Nach Austritt aus dem Pons zieht er zum Ganglion trigeminale und verzweigt sich in drei große Äste, die an unterschiedlichen Stellen die Schädelgrube verlassen: der N. ophthalmicus, durch die Fissura orbitalis superior, der N. maxillaris durch das Foramen rotundum und N. mandibularis mit Durchtritt durch das Foramen ovale. Von hieraus innervieren weitere Verzweigungen das gesamte Gesicht sensibel als auch die Kaumuskulatur motorisch (Schünke et al., 2022a).

1.3.2 Physiologie

Afferente, somatosensorische Fasern und deren Nervenendigungen, welche sich über die gesamte Mundschleimhaut in nächster Umgebung zu den Geschmacksknospen verteilen, werden vor allem trigeminal innerviert. Diese Fasern nehmen taktile Informationen (Mechanorezeption) als auch Temperaturreize (Thermorezeption/ Nozizeption) von Nahrungsbestandteilen auf und treten in Interaktion mit dem gustatorischen System (Manzini & Czesnik, 2009; Behrends, 2021). Diverse chemosensorische Stimuli können über Rezeptoren detektiert werden. Die freien Nervenendigungen für Kälte- und Wärmeempfindung besitzen Fasern der Qualität A δ - bzw. C. Beispielsweise Menthol, ein Bestandteil von Minze, aktiviert den TRP Melastatin 8-Kanal (TRPM8), welcher in Kälterezeptoren exprimiert wird und somit ein kühlendes Gefühl von Menthol auslöst. Über den thermosensitiven transient receptor potential Vanilloid-Typ 1-Kanal (TRPV1) wird Schärfe durch Capsaicin wahrgenommen. Der TRPV3-Kanal kann den Geschmack von Thymian, Nelke und Oregano vermitteln (Manzini & Czesnik, 2009; Messlinger, 2019).

Capsaicin, ein hydrophober Stoff, der aus der Paprikaschote (*Capsica annum*) gewonnen wird, wirkt als trigeminaler Stimulus in der oralen Mukosa (Graefe, 2016). Er löst thermische Reize in Form von Hitze als auch nozizeptive Empfindungen als Schärfe aus (Mandadi &

Roufogalis, 2008). Für die Reizaufnahme sind TRPV1-Rezeptoren verantwortlich, die Kationenkanäle mit einer hohen Kalziumpermeabilität darstellen (Caterina et al., 1997). Capsaicin zählt chemisch zur Gruppe der pflanzlichen Vanilloide, aus der auch die Namensgebung des Rezeptorproteins hervorgeht (Meißlinger, 2019). TRPV-1 Rezeptoren nehmen neben Capsaicin als Stimulus auch hohe Temperaturen über 42 °C und niedrige pH-Werte als Reiz wahr. Sie gehören der Gruppe der polymodalen Rezeptoren an (Caterina et al., 1997; Stangl, 2021). Bei Stimulation kommt es zum Kationeneinstrom und zur Depolarisation der neurozeptiven Zelle, einer Ausschüttung von calcitonin gene-related peptide (CGRP) und Substanz P, was folglich ein schmerzhaft-thermisch-brennendes Gefühl auslöst (Flores et al., 2001; Graefe, 2016).

Eine weitere Gruppe von trigeminalen Stimuli sind Tannine. In einer Studie wurde festgestellt, dass die Wahrnehmung von Adstringenz aufgrund der Anästhesie des lingualen Asts des N. trigeminus beeinträchtigt war, nicht aber bei einer reinen Blockade der Chorda tympani, welche Träger gustatorischer Fasern ist. Dies zeigt, dass Adstringenz eine trigeminale Empfindung darstellt (Schöbel et al., 2014). Beim Konsum von einigen phenolischen Verbindungen, zu denen Tannine gezählt werden, wird oft ein bitterer Geschmack empfunden. Dieser ist auf die Aktivierung von bestimmten Bitterrezeptoren zurückzuführen (Soares et al., 2013). Adstringenz wird häufig als Mundtrockenheit oder raues intraorales Gefühl beschrieben, welches durch polyphenolische Gerbstoffe wie Wein, Kastanienpulver, Kaffee oder Tee hervorgerufen wird (Schöbel et al., 2014; Stangl, 2021). Durch den oralen Kontakt mit Adstringenzen erfolgt eine Ausfällung eines prolinreichen Speichelproteins (Jöbstl et al., 2004). Infolgedessen kommt es zu einer Veränderung des Speichels. Er wirkt weniger viskös, Mechanorezeptoren werden aktiviert und es entsteht das Gefühl von Rauigkeit und Mundtrockenheit (Soares et al., 2020; Stangl, 2021). Beeinflusst wird diese Wahrnehmung unter anderem auch von der Speichelflussrate. Menschen mit einer niedrigen Speichelflussrate empfinden demzufolge eine höhere Intensität von Adstringenz, benötigen länger bis zum Erreichen des Intensitätsmaximums und empfinden den Reiz länger (Fischer et al., 1994). Tanninen werden gesundheitsfördernde Eigenschaften zugesprochen. So wirkt sich beispielsweise der Konsum von Rotwein-Traubentrestermehl, welches polyphenolhaltig ist, positiv auf Blutdruck, Nüchternblutzucker und postprandiales Insulin aus. Ebenfalls erhöhten sich die antioxidativen Abwehrkräfte und es wurde eine Verringerung von oxidativen Proteinschäden verzeichnet (Urquiaga, 2015).

1.3.3 Zusammenhang von trigeminaler Wahrnehmung und dem gustatorischen System

Trigeminale Reizstoffe stehen in Interaktion mit dem gustatorischen System. So kommt es zur Steigerung der Schmeckempfindlichkeit von süß, sauer, bitter und salzig unter Zusatz von niedrigen Capsaicinlösungen (Han et al., 2022). Höhere Capsaicinlösungen scheinen die empfundene Geschmackswahrnehmung zu reduzieren (Simons, 2003). Auch die orale Mechanosensibilität wird durch die Schmeckfunktion beeinflusst. Patienten mit Dysgeusien weisen eine schlechtere Taktilität der Zungenoberfläche bei der Formenerkennung von Buchstaben auf (Bogdanov et al., 2021). Zusammenhänge von PTC-Sensitivität, die auch mit einer besseren Schmecksensitivität verbunden sind und Capsaicin, werden in der Literatur beschrieben. Die Intensität in der Wahrnehmung von Schärfereizen korreliert mit der PTC-Empfindlichkeit (Karrer & Bartoshuk, 1991).

Tannine, welche eine adstringierende Empfindung hervorrufen, werden in der Literatur oft mit einem bitteren Geschmack assoziiert (Soares et al., 2013). Auch hier zeigen sich Wechselwirkungen. Carpenter und Kollegen untersuchten, ob sich der Konsum von Rotwein, welcher charakteristisch als tanninhaltiges Lebensmittel gilt, einen Einfluss auf die Bitterkeit von Rosenkohl hat. Dies bestätigte sich. Der bitter empfundene Geschmack nahm signifikant ab (Carpenter et al., 2019).

Die enge Verbindung zwischen gustatorischem und trigeminalem System wird auch auf anatomischer Ebene sichtbar. So ergaben sich in unterschiedlichen Studien überlappende zerebrale Reaktionen auf orale gustatorische als auch somatosensorische Reize innerhalb der Insula (Rudenga et al., 2010, Zhu et al., 2023). Als orale Stimulanzen fanden beispielsweise Saccharose, Tannin als auch Capsaicin Anwendung (Zhu et al., 2023).

1.4 Schmeckstörungen

Epidemiologisch betrachtet leiden an einer reinen Schmeckstörung nur ca. 5% der Patienten, die sich in einer speziellen Sprechstunde für Riech- und Schmeckstörungen vorstellen (Deems et al., 1991). Ebenfalls zeigt sich ein generalisierter Geschmacksverlust mit 0,85 % wesentlich seltener als ein tiefes Geruchsdefizit mit 32 % (Pribitkin et al., 2003). Zu den drei häufigsten Gründen von Schmeckstörungen zählen idiopathische (34 %), posttraumatische (24 %) und postoperative (15 %) Ursachen (Fark et al., 2013).

Störungen des gustatorischen Systems (Dysgeusien) können in Ort und Art der Schädigung eingeteilt werden (Landis & Just, 2009). Bei der Schädigungsart wird die klinische Symptomatik in den Vordergrund gesetzt. Hierbei wird in quantitative und qualitative Schmeckstörungen klassifiziert (Landis & Just, 2010).

Quantitativ wird folgende Einstufung bzw. Definition angewandt: von einer Hypergeusie wird bei einer Überempfindlichkeit gegenüber Schmeckstoffen gesprochen, bei einer Normogeusie handelt es sich um normale Schmeckempfindlichkeit und Hypogeusie stellt eine verminderte Empfindlichkeit auf gustatorische Reize dar. Hierbei werden immer junge, gesunde Probanden als Vergleichsgruppe gesetzt (Landis & Just, 2009; Landis & Just, 2010, Fark et al., 2013). Das klinische Bild der Ageusie wird in einen kompletten, somit vollständigen Verlust der Schmeckempfindung und in einen partiellen Verlust der Empfindlichkeit gegenüber eines bestimmten Schmeckstoffs untergliedert. Als funktionelle Ageusie wird eine sehr deutliche Einschränkung des Schmeckvermögens mit geringer Restwahrnehmung bezeichnet (Fark et al., 2013; Hummel & Heckmann, 2021). Messbar sind diese Störungen im Gegensatz zu den qualitativen Schmeckstörungen psychophysisch (Landis & Just, 2009), treten jedoch seltener auf und werden nicht immer bemerkt (Landis & Just, 2010). Bei den qualitativen Störungen des gustatorischen Systems, die wesentlich häufiger bemerkt werden, handelt es sich um Missempfindungen von Schmeckreizen, welche als metallisch, bitter, sauer, aber auch faulig von Patienten beschrieben werden (Landis & Just, 2010; Hummel & Heckmann, 2021). Klassifizieren lassen sich die qualitativen Schmeckstörungen in Phantogeusie und Parageusie. Hierbei ist entscheidend, ob die Missempfindung mit (Phantogeusie) oder ohne Schmeckreiz (Parageusie) wahrgenommen wird (Hummel & Heckmann, 2021). In Tabelle 1 und 2 werden quantitative und qualitative Schmeckstörungen in einer Übersicht nach der S2k-Leitlinie 017-050 "Riech- und Schmeckstörungen" veranschaulicht (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC), 2023).

Hypergeusie	Überempfindlichkeit im Vergleich zu gesunden, jungen Proband:innen
Normogeusie	Normale Empfindlichkeit
Hypogeusie	Verminderte Empfindlichkeit im Vergleich zu gesunden, jungen Proband:innen
Ageusie	Sehr deutliche Einschränkung des Schmeckvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung („funktionelle Ageusie“), bei der eine sinnvolle Nutzung im Alltag nicht möglich erscheint. Partielle Ageusie: Verlust der Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Schmeckstoff

Tabelle 1: Übersicht über die quantitative Einstufung von Schmeckstörungen nach S2k-Leitlinie (DGHNO-KHC, 2023)

Parageusie	Veränderte Wahrnehmung von Schmeckempfindungen
Phantogeusie	Wahrnehmung von Schmeckeindrücken in Abwesenheit einer Reizquelle (Syn.: Schmeckhalluzinationen)

Tabelle 2: Übersicht über die qualitative Einstufung von Schmeckstörungen nach S2k-Leitlinie (DGHNO-KHC, 2023)

Ebenfalls ist eine Klassifizierung nach Schädigungsort möglich. Ätiologisch gesehen unterscheidet man in periphere (epithelialen oder nervalen Ursprungs) und zentrale Ursachen (Landis & Just, 2009).

Bei epithelialen Schmeckstörungen kommt es zur Schädigung des Schmeckorgans. Ursächlich für diese Beeinträchtigung des Schmecksinns können beispielsweise Infektionen, Radiochemotherapie, Mundschleimhauterkrankungen, Medikamentennebenwirkungen, Stoffwechsel- und Systemkrankheiten sein (Landis & Just, 2009).

Medikamenteninduzierte Schmeckstörungen treten im klinischen Alltag sehr häufig auf, da eine breite Spanne an Arzneimitteln diese als mögliche Nebenwirkung mit sich zieht (Ackerman & Kasbekar, 1997; Doty et al., 2008; Wang et al., 2017). In einer Studie wurde die nationale Arzneimittelinformationsdatenbank für niederländische Apotheker analysiert, mit dem Schluss, dass von 1.645 der dort registrierten Medikamente 282 (17 %) mit Dysgeusie und 61 (3,7 %) mit Hypogeusie als Nebenwirkung beschrieben wurden (Rademacher et al., 2020).

In Folge einer Radiochemotherapie können Schmeckstörungen in vielerlei Hinsicht auftreten. Einerseits aufgrund einer chemotherapeutisch-induzierten Mukositis, welche bei etwa 40 % aller chemotherapeutisch behandelten Patienten auftritt und bis auf 90 % ansteigt, wenn diese Patienten eine Radiochemotherapie bei Kopf-/Hals-Tumoren erfahren (Pulito et al., 2020). Diese Entzündung beruht auf einer Schädigung des epithelialen Schleimhautgewebes und somit auch des Schmeckorgans (Lalla & Peterson, 2005). Schmeckstörungen durch Bestrahlung im Kopf-/Halsbereich sind auf eine Schädigung der Geschmacksvorläuferzellen zurückzuführen mit einem beschleunigten, natürlichen Zelltod als auch einer vorübergehenden Unterbrechung des Zellaustausches. Eine Regeneration erfolgt in der Regel nach etwa 6 Monaten (Sandow et al., 2006; Nguyen et al., 2012). Ebenfalls ursächlich für Schmeckstörungen aufgrund einer Radiotherapie ist auch die Xerostomie einzuordnen, da es durch die Nekrotisierung und Fibrosierung der Speicheldrüsen zu einem verminderten Speichelfluss kommt, welcher die Wahrnehmung gustatorischer Reize beeinflusst (Brook, 2021; Stangl, 2021).

Tritt eine nervale Ursache als Grund der Schmeckstörung auf, so liegt die Läsion in den Hirnnerven VII, IX und/ oder X im Bereich des Axons oder im kompletten afferenten Nerv vor (Landis & Just, 2010). Oft handelt es sich hierbei um postchirurgische Schmeckstörungen, aber auch Traumata, Tumore und andere entzündliche Prozesse können eine periphere, nervale Beeinträchtigung des Schmecksinns hervorrufen (Landis & Just 2009).

Erkrankungen und chirurgische Eingriffe das Mittelohr betreffend können zu Störungen der Wahrnehmung von gustatorischen Reizen führen.

Chronische Mittelohrentzündungen vom cholesteatomatösen als auch nicht-cholesteatomatösen Typ werden mit Schmeckstörungen assoziiert (Landis et al., 2005; Goyal et al., 2009). Histopathologisch ist dies auf Veränderungen der Chorda tympani zurückzuführen. Charakteristisch sind beispielweise Verdickungen der perineuralen als auch epineuralen Bindegewebsschicht, Fibrosen bis hin zur kompletten Diskontinuität des Nervenasts (Griffith, 1977; Gedikli, 2001). Nach operativer Behandlung bei chronischen Mittelohrentzündungen können signifikante Verbesserungen der Schmecksensibilität, unter Beachtung intraoperativer Intakthaltung der Chorda tympani, beobachtet werden (Just et al., 2003).

Bei chirurgischen Eingriffen das Mittelohr betreffend spielt die anatomische Varianz des Verlaufs bzw. Austrittes der Chorda tympani einen entscheidenden Faktor. Vor allem wenn dieser Ast des Nervus facialis in engster Nähe zur lateralen Attikwand verläuft, welche oft bei Mittelohroperationen abgetragen wird, ist die Folge des Öfferns eine Beeinträchtigung der

Schmeckfunktion (Ott et al., 2009). Operationen am Mittelohr stellen die häufigste Ursache für Schädigungen der Chorda tympani dar (McManus, 2012).

Schmeckstörungen nach Tonsillektomie sind scheinbar häufiger als des Öfteren in der Literatur beschrieben und werden kontrovers diskutiert (Tomita & Ohtuka, 2002; Soldatova & Doty, 2018; Kim et al., 2021). So hatten 32 % der Patienten 2 Wochen postoperativ Beeinträchtigungen in der Geschmackswahrnehmung, nach 6 Monaten immerhin noch 8 %, welche sich vorwiegend als metallische und bittere Parageusien äußerten (Heiser et al., 2010). Aufgrund der anatomischen Lagebeziehungen vom N. glossopharyngeus zur Muskelschicht des Gaumentonsillenbettes, kann es bei einer Tonsillektomie zur Verletzung des lingualen Asts dieses Hirnnervs kommen (Windfuhr et al., 2009).

Auch nach zahnärztlichen Eingriffen kann es zu einer gestörten Schmeckwahrnehmung kommen. Leider gibt es hierzu mehr Fallstudien als systematische Studien. So zählen unter anderem Nervschädigungen nach Extraktionen des 3. Molaren im Unterkiefer, Injektionsverletzungen des N. lingualis, Dysgeusien nach Protheseninsertionen und orthognathe Operationen zu Ursachen im zahnmedizinischen Tätigkeitsfeld (Paxton et al., 1994; Shafer, 1999; Landis & Lacroix, 2006; Klasser et al., 2008, Albuquerque, 2019).

In Zusammenhang mit zentralvenösen Störungen der Schmeckbahn stehen unter anderem Hirnstammläsionen, Tumore, Schlaganfälle, kortikale Läsionen wie Epilepsie, Depressionen und neurodegenerative Erkrankungen (Landis & Just, 2009; Hummel & Heckmann, 2021).

1.5 Motivation und Ziele der Studie

Schmeckstörungen haben vielseitige Ursachen und stellen für den Patienten eine große Beeinträchtigung der Lebensqualität dar. Um einerseits eine Unterscheidung der Kausalität und zum anderen eine Verfolgung von spontanen Schmeckverbesserungen sowie die Effektivität von Behandlungen zu beurteilen, ist ein validierter, einfacher und kostengünstiger und vor allem kurz durchzuführender Schmecktest von Bedeutung. Im Rahmen einer solchen Entwicklung wird in dieser Untersuchung ein Identifizierungstest für das Schmecken und die orale trigeminale Wahrnehmung sowie seiner verkürzten Version, dem Seven-item-Taste Test (Seven-iTT) (Mastinu et al., 2022), an einer großen Anzahl von gesunden Probanden überprüft, um normative Werte als Grundlage zu gewinnen und die Reliabilität und Validität dieses Tests zu bewerten.

In einem weiteren Teil der Studie soll der Einfluss der PTC-Sensitivität auf die Schmeckempfindlichkeit untersucht werden. Hierzu stellt sich die Frage, ob die Empfindlichkeit zu PTC einen Einfluss auf die korrekte Zuordnung der einzelnen Schmeckqualitäten süß, sauer, salzig, bitter und den trigeminal vermittelten somatosensorischen Reizen von Scharf (Capsaicin) und Adstringenz (Weintannine) hat.

2 Patienten und Methoden

2.1 Ethisch-moralische Vertretbarkeit

Die Studie wurde unter Berücksichtigung der ethischen Grundprinzipien der Deklaration von Helsinki zur medizinischen Forschung an Menschen geplant und durchgeführt. Sie wurde der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden vorgelegt und durch diese genehmigt (BO-EK-25012021).

2.2 Probandenauswahl

Im Zeitraum vom 2021 bis 2023 nahmen 200 gesunde Probanden und Probandinnen (120 Frauen, 80 Männer) mit normalem Schmeckvermögen im Alter von 18 bis 82 (Durchschnittsalter 45,5 Jahre) freiwillig teil. Diese wurden zur besseren Auswertung in drei Gruppen unterteilt (Abbildung 1). Die Aufnahme der eigenständig rekrutierten Studienteilnehmer erfolgte nach ausführlicher Anamnese bezüglich der im Folgenden genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

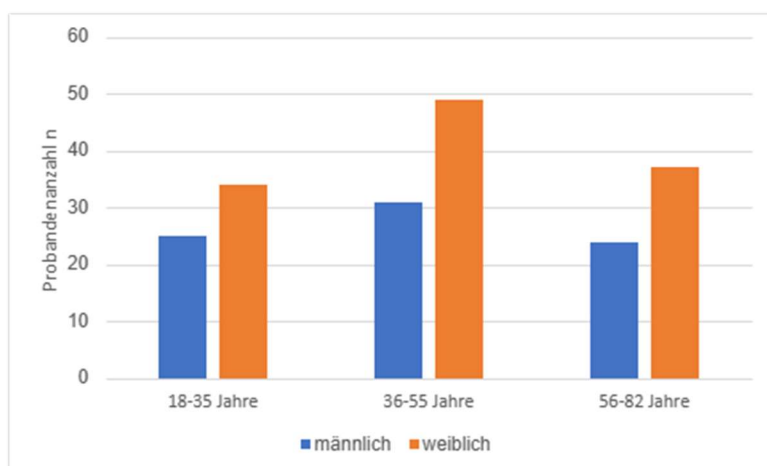


Abbildung 1: Probandenanzahl (n) in männlich und weiblich untergliedert, kategorisiert in folgende Untergruppen: (A) 18-35 Jahre (n = 59), (B) 36-55 Jahre (n = 80) und (C) 56-82 Jahre (n = 61).

Die Teilnehmer wiesen keine wesentlichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen auf, welche mit einer Störung der gustatorischen oder olfaktorischen Funktion einhergehen können, wie beispielweise Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Morbus Parkinson (Kwak et al., 2023). Von der Studie waren Schwangere und Raucher ausgeschlossen. Ebenfalls durften keine bekannten Allergien gegen die zu testenden Schmeckstoffe bestehen (Tabelle 3).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • freiwillige Teilnahme • normales Schmeckvermögen 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Rauchen • gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Morbus Parkinson, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der gustatorischen oder olfaktorischen Funktion einhergehen können • Allergien auf verwendete Schmeckstoffe

Tabelle 3: Übersicht über die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien zur Testteilnahme

2.3 Studiendesign

Es handelt sich um einen wenig zeitintensiven, ca. 15-minütigen Test. Die Teilnahme war freiwillig. Zu Beginn fand hierzu die Aufklärung über den Datenschutz, den Studienablauf als auch die Möglichkeit, die Studie jederzeit abzubrechen und die Einwilligung zu widerrufen, statt. Alle Teilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Es erfolgte eine ausführliche Anamnese zur Selektion der Probanden. Im Anschluss wurde mit dem ersten Testdurchlauf begonnen. Bei einer stichprobenartigen Auswahl an Testteilnehmern (50) wurde die Untersuchung nach 121,5 Tagen im Median wiederholt (Abbildung 2).



Abbildung 2: Darstellung des Studiendesigns

2.4 Testablauf

2.4.1 Anamnesebogen

Zu Beginn des Tests wurde eine ausführliche Anamnese durchgeführt, um mögliche Ausschlusskriterien zu erörtern. Körpergröße, Gewicht, Alter und Geschlecht waren von Relevanz. Mögliche Krankheitsbilder wurden erfragt als auch der Raucherstatus. Der Studienteilnehmer wurde gebeten sein Schmeck- und Riechvermögen sowie seine subjektive Wahrnehmung von Schärfe und Adstringenz im Mundbereich auf einer 7-Point-Likert-Skala zu bewerten. Vor dem Test schätzten die Probanden ebenso ihre Zufriedenheit bezüglich ihres Schmeckvermögens auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Der WHO-5-Well-Being-Index zur Einschätzung einer möglichen Depressivität fand Anwendung.

2.4.2 Experimenteller Studienablauf

Im Vorfeld wurden die Teilnehmer gebeten 30 Minuten weder zu essen noch etwas anderes außer Wasser zu konsumieren als auch die Zähne nicht zu putzen.

Zur Klassifizierung der Testteilnehmer in "Schmecker" und "Nichtschmecker" erhielten diese einen vorgefertigten PTC-Teststreifen. Die Probanden wurden instruiert den Papierstreifen im vorderen Teil der Zunge aufzulegen, diesen ca. 10 Sekunden einzuspeicheln und ihn im Anschluss im Forced-Choice-Verfahren nach den folgenden Kriterien zu beurteilen: Intensität (sehr schwach bis sehr stark), Hedonik (sehr unangenehm bis sehr angenehm) als auch Art des Geschmacks (süß, sauer, salzig, bitter, scharf, pelzig/adstringierend).

Um die Geschmacksfunktion zu beurteilen, wurde der Schmecktest nach Mastinu et al. (2022) angewandt. Hierbei werden dem Studienteilnehmer 12 Filterpapierstreifen, welche in zwei verschiedenen Konzentrationen von jeweils süß, sauer, salzig, bitter, adstringierend und scharf imprägniert sind, zur Bewertung präsentiert. Die Verwendung als auch die Beurteilung dieser Schmeckstreifen erfolgte ebenfalls nach der oben angeführten Vorgehensweise bzw. den drei Bewertungskriterien Intensität, Hedonik und Art des Geschmacks. Zwischen jedem Teststreifen wurde der Proband gebeten den Mundraum mit Wasser zu spülen, um ein Vermischen der Qualitäten zu unterbinden. Es wurde eine bestimmte Reihenfolge der Teststreifen im Vorfeld festgelegt. Hierbei wurden erst die niedrigen Konzentrationen getestet, im Anschluss die höheren Konzentrationen. Ebenfalls wurden die trigeminalen Stimuli jeweils zum Ende untersucht (Abbildung 3). Als Resultat erfolgte die Berechnung der Summe der richtigen Identifizierungen. Der maximal zu erreichende Wert beträgt hierbei 12. Der Seven-iTT fand in Anlehnung an die bereits erfolgte Studie von Mastinu et al. (2022) Anwendung. Zur Bewertung des Seven-iTT wurden ausschließlich süß und sauer in der hohen

Konzentration, die Streifen mit den geringen Konzentrationen von salzig, bitter und scharf sowieso beide Konzentrationen der adstringierenden Schmeckstreifen einbezogen. Hierbei konnte ein Maximum von 7 Punkten erreicht werden.

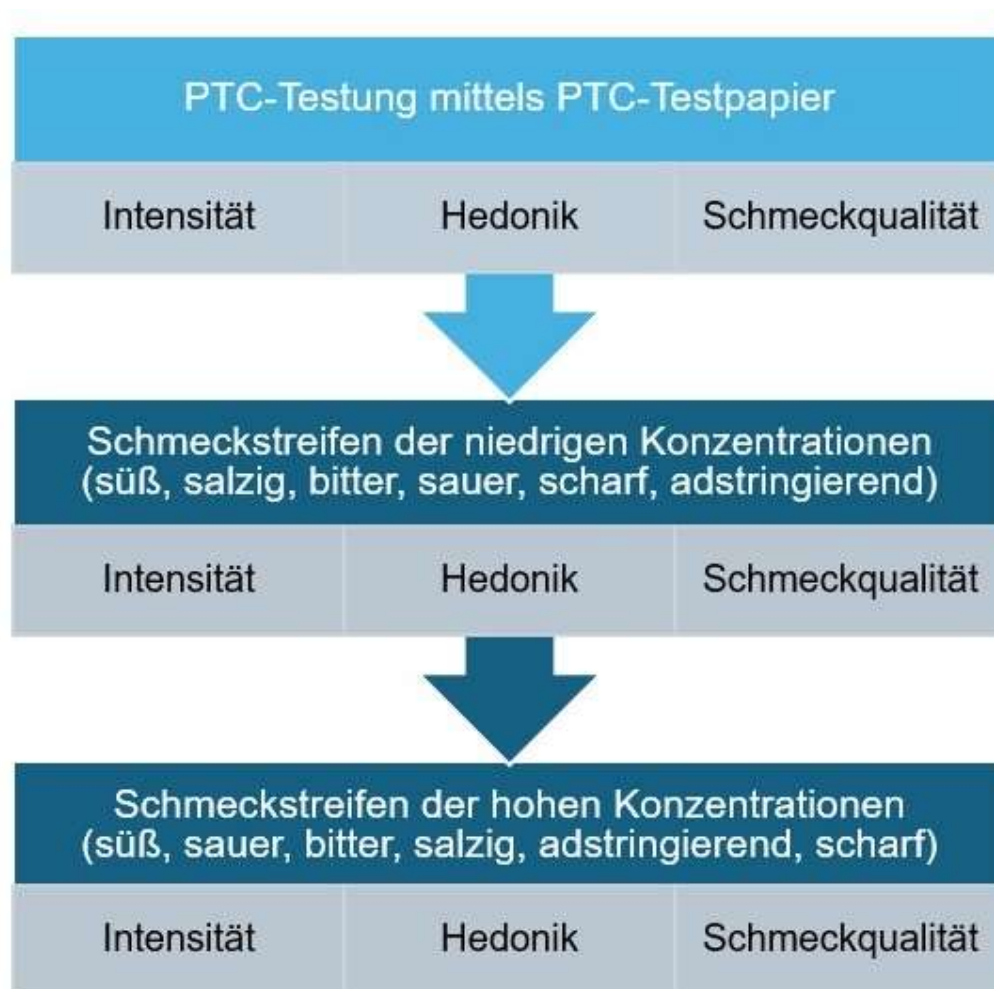


Abbildung 3: Graphische Darstellung des experimentellen Testablaufes

2.5 Verwendete Testmaterialien und Herstellungsverfahren

Zur Durchführung des Tests wurden zuvor die 12 verschiedenen Teststreifen mit den Schmeckqualitäten süß, sauer, salzig, bitter, pelzig/adstringierend und scharf in zwei verschiedenen Konzentrationen hergestellt. Diese sind zum Einmalgebrauch bestimmt.

Hierzu wurden Filterpapierstreifen der Firma Color Druck GmbH, Holzminden, in einer Länge von insgesamt 8 cm verwendet. Im vorderen Teil des Streifens befindet sich ein 2 x 1 cm großes Areal, welches als Schmeckträger benutzt wird. An dieses schließt sich ein 6 x 0,5 cm Haltegriff aus Papier an. Das Papiergewicht beträgt 300 g/m².

Um die Teststreifen mit der jeweiligen Qualität zu imprägnieren, werden diese in eine Halterung gespannt und folgend das vordere Areal 30 Sekunden in ein Tauchbad mit einer für jeden einzelnen Schmeckstoff spezifisch konzentrierten Lösung geführt (Tabelle 4). Im Anschluss werden die Streifen bei Zimmertemperatur getrocknet und sind zur Verwendung einsatzbereit.

Schmeckstoff	Niedrige Konzentration	Hohe Konzentration
Saccharoselösung (CAS: 57-50-1, Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland)	0,05 g/ml	0,4 g/ml
Natriumchloridlösung (CAS: 7647-14-5, Sigma-Aldrich)	0,016 g/ml	0,25 g/ml
Chininlösung (CAS: 6119-47-7, Sigma-Aldrich)	0,0004 g/ml	0,006 g/ml
Zitronensäurelösung (CAS: 77-92-9, Sigma-Aldrich)	0,05 g/ml	0,3 g/ml
Tanninlösung (Presque Isle Wine Cellars, North East, PA, USA)	0,1 g/ml	0,2 g/ml
Capsaicinlösung (0,01 g/ 95 % w/v Ethanol, 1Sigma-Aldrich)	$2,47 \times 10^{-5}$ g/ml	$2,47 \times 10^{-4}$ g/ml

Tabelle 4: Schmeckstoffe und deren eingesetzte Konzentrationen

Ebenfalls fand ein vorgefertigter PTC-Testpapierstreifen (Sensonic International PTC-Testpaper, USA, 1-800-547-8838) in einer Größe von 0,7 cm x 6 cm Anwendung. Jeder Streifen enthält 0,02 mg Phenylthiocarbamid. Sie sind zum einmaligen Gebrauch angedacht und werden nach oralem Kontakt verworfen. Eine Packung enthält 100 Teststreifen.

2.6 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Softwarepaket SPSS 29.0 (Statistical Packages for Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet. Es erfolgten Berechnungen von deskriptiven Statistiken (eingeschlossen der Mittelwert und die Standardfehler der mittleren Standardfehler des Mittelwertes (SEM)) für die Selbsteinschätzungen jeder Sitzung, auch in Bezug auf die PTC-Sensitivität. Der Shapiro-Test wurde durchgeführt, mit dem Ergebnis einer nicht-normalen Verteilung der Daten. Somit kam es zur Anwendung von nichtparametrischen Tests. Um die Test-Retest-Reliabilität zu bewerten, wurde mithilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman die Trefferquote vom ersten und zweiten Durchgang verglichen und unter Verwendung einer Chi-Quadrat-Test-Reihe die Anzahl korrekter Identifizierungen der einzelnen Probanden zwischen den beiden Tests festgestellt. Um das Konfidenzintervall innerhalb von 95 % der mittleren Differenz zwischen den zwei Testdurchläufen einzuschätzen, wurde die Bland-Altman-Plot-Methode mit einer Übereinstimmungsgrenze von $\pm 1,96$ Standardabweichung von der mittleren Differenz angewandt. Um geschlechtsspezifische Unterschiede im Identifikations-Score zu erkennen, wurde der Mann-Whitney-Test genutzt. Der Spearman rho Test diente ebenfalls zum Vergleich des Identifikations-Scores mit der Selbsteinschätzung der Sensitivität. Die Werte des ersten Testdurchlaufes wurden in drei Altersgruppen eingeteilt: (A) 18-35 Jahre ($n = 59$), (B) 36-55 Jahre ($n = 80$) und (C) über 55 Jahre ($n = 61$). Um normative Daten zu ermitteln, erfolgte die Berechnung deskriptive Statistiken. Die statistische Signifikanz wurde auf $p \leq 0,05$ festgesetzt. Die Normalverteilung der Daten für den PTC-Test wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test ermittelt. Die Testergebnisse für die Streifenidentifizierung und Intensitätsbewertung entsprachen keiner Normalverteilung, somit wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Es erfolgte der Levene-Test zur Bestimmung der Varianzhomogenität, eine Voraussetzung für den T-Test, der zur Untersuchung des Einflusses der Sensitivität zu PTC auf die Schmeckempfindlichkeit diente. Chi-Quadratereihen wurden durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen PTC-sensitiven Probanden und der Anzahl korrekter Identifikationen der einzelnen Schmeckstoffe zu ermitteln.

3 Ergebnisse

3.1 12-item Test

Die Probandeneigenschaften und die mittleren Werte aus deren selbsteingeschätzten Bewertungen sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Der 12-Punkte-Identifikationswert des ersten Testdurchlaufes korrelierte mit den anthropologischen Merkmalen der Testteilnehmer: Frauen zeigten einen höheren Wert als Männer ($U = 5971$; $p = 0,003$, Mann-Whitney-Test). Es stellte sich eine signifikante Abnahme der Schmeckleistung mit zunehmendem Alter dar ($r = 0,34$; $p < 0,001$). Positive Übereinstimmungen wurden zwischen dem Identifikationswert und der Selbsteinschätzung des eigenen Schmeckvermögens, der Adstringenz und der Zufriedenheit mit der eigenen gustatorischen Wahrnehmung erfasst ($r \geq 0,19$; $p \leq 0,007$), jedoch keine bei der Selbsteinschätzung des eigenen Geruchsvermögens oder der Schärfe ($p > 0,05$).

Weiterhin konnte eine positive Korrelation zwischen dem ersten und zweiten Testdurchlauf und dem 12-Punkte-Identifikationswert ($r = 0,30$; $p = 0,034$) gefunden werden, welcher in Abbildung 4 dargestellt wird. Ebenfalls wies das Bland-Altman-Diagramm eine gute Kongruenz zwischen den beiden Testreihen auf (Abbildung 5). Fast alle Punkte (96 % der gesamten Test-Retest-Korrelationen) befanden sich zwischen $+1,96$ Standardabweichung (SD) und $-1,96$ SD des mittleren Wertes der Übereinstimmungsgrenze. Die graphische Darstellung des Bland-Altman-Diagramms erfolgte nach Alter und Selbsteinschätzung der Schmeckempfindlichkeit (Abbildung 5). Um die Identifikationswerte der einzelnen Teststreifen beider Testdurchläufe gegenüberzustellen, wurde eine Reihe von Chi-Quadrat-Vergleichen durchgeführt mit dem Ergebnis, dass der Identifikationswert der leichten, süßen Konzentration im zweiten Testdurchgang höher als im ersten war ($\chi^2 = 4,23$; $p = 0,039$) (Abbildung 6). Weitere Unterschiede wurden nicht ermittelt.

	1. Test (n = 200)		2. Test (n = 50)	
Männlich/ weiblich (n)	80/120		18/32	
Alter (Jahre)	45,5	± 1,03	44,4	± 1,98
BMI	25,1	± 0,34	25,5	± 0,82
Selbsteinschätzung Schmecken	4,38	± 0,67	4,52	± 0,16
Selbsteinschätzung Riechen	4,36	± 0,79	4,54	± 0,17
Selbsteinschätzung Schärfe	4,61	± 0,69	4,68	± 0,16
Selbsteinschätzung Adstringenz	4,20	± 0,73	4,58	± 0,16
Zufriedenheit mit Schmeckvermögen	86,16	± 0,79	87,34	± 1,43

Tabelle 5: Probandeneigenschaften und deren Selbsteinschätzung zum ersten und zweiten Testdurchlauf. Die Daten sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt. Die Bewertungsskala der Selbsteinschätzungen lag zwischen 1 - 7, für die Zufriedenheit mit dem eigenen Schmeckvermögen lag diese zwischen 0 - 100.

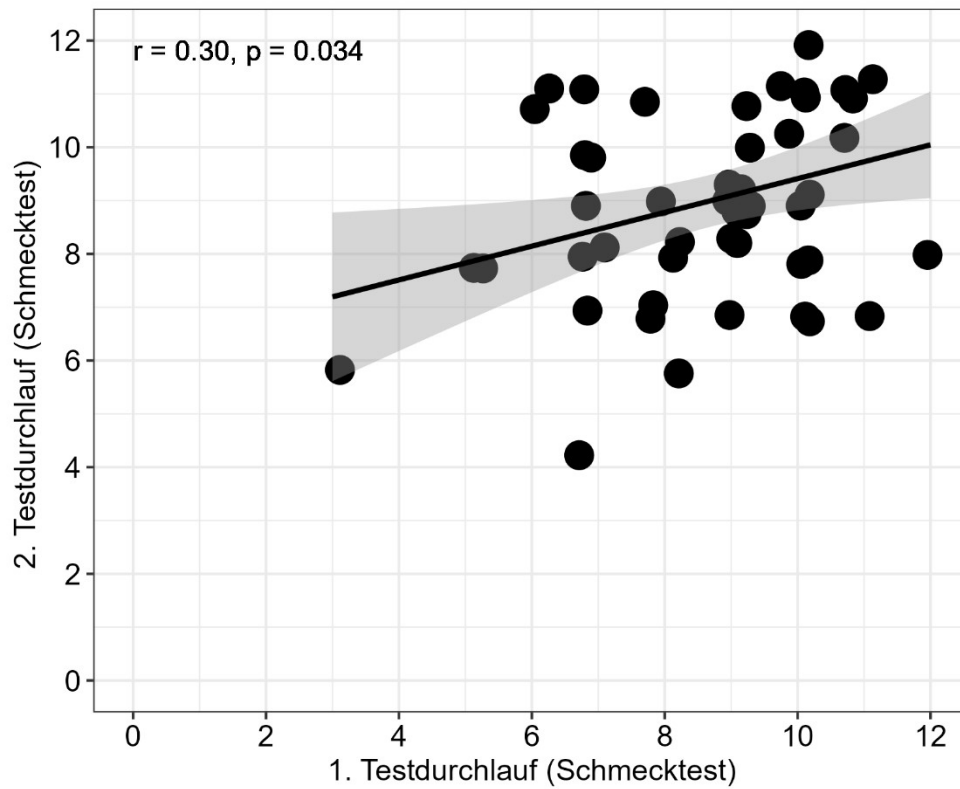


Abbildung 4: Anzahl der richtig identifizierten Teststreifen des 12-item-Test im ersten Testdurchlauf im Vergleich zum Re-Test im zweiten Testdurchlauf. Die Bänder der Regressionslinien stellen die Standardfehler dar. Ein Ergebnis von zwei richtigen Antworten wird allein aufgrund des Zufalls erwartet. Zur besseren Darstellung sind die Punkte teilweise leicht verschoben.

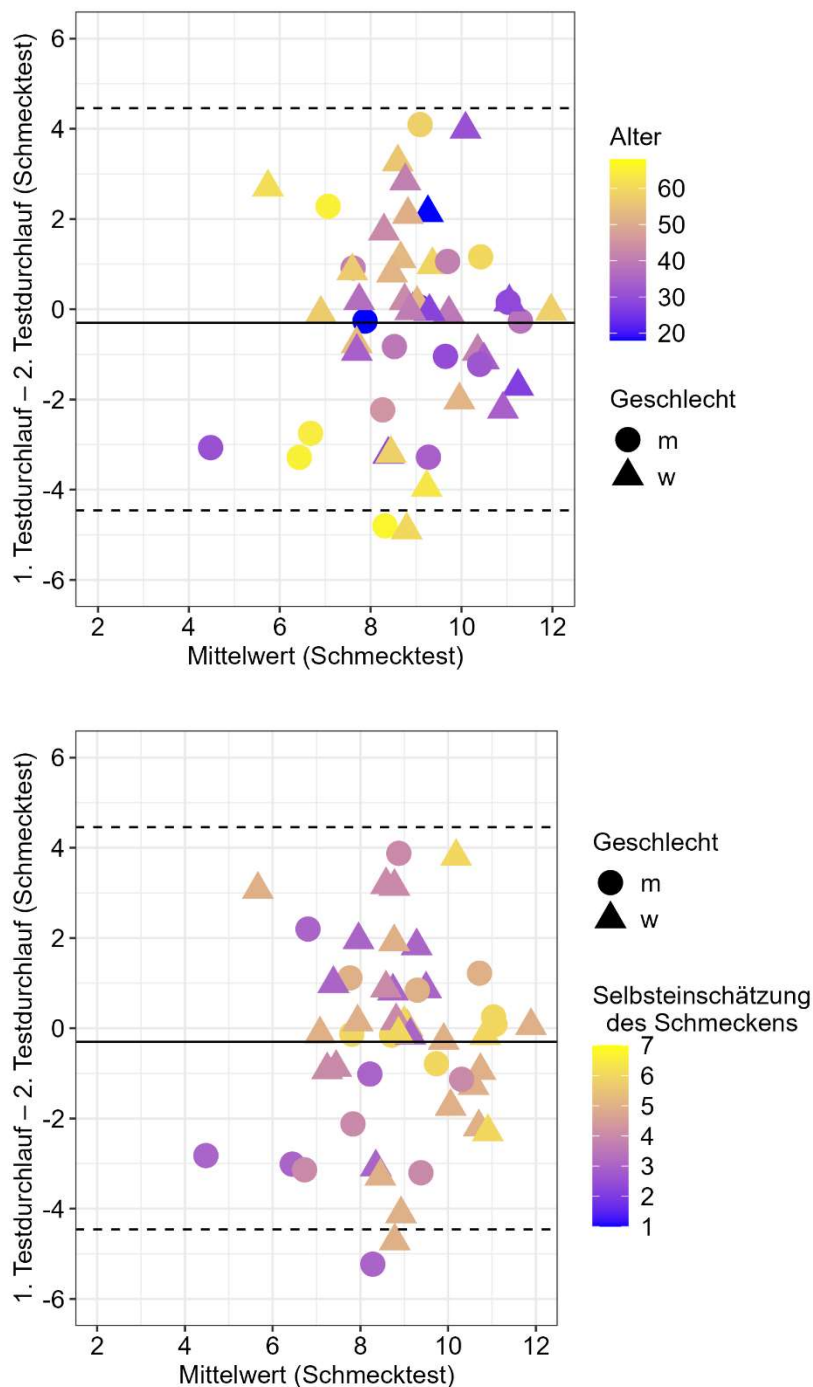


Abbildung 5: Bland-Altman-Diagramm für den 12-Streifen-Test nach Alter (oben) und Selbsteinschätzung der Schmeckempfindlichkeit (unten) (x-Achse: Mittelwert der Ergebnisse des ersten und zweiten Testdurchlaufes, y-Achse: Unterschiede zwischen den Ergebnissen des ersten und zweiten Testdurchlaufes). Die Kreise stellen männliche Probanden ($n = 18$) dar, die Dreiecke weibliche Probanden ($n = 32$). Die obere und untere gestrichelte Linie zeigt die obere und untere 95%-Übereinstimmungsgrenze (mittlere Differenz $\pm 1,96$ SD der Differenz) (Bland & Altman, 1999; Bland & Altman, 1986). Der Großteil der Testteilnehmer im Alter zwischen 18 und 40, die ihre Schmecksensitivität mit einem hohen Wert einordneten,

liegen im Zentrum des Graphen, während ältere Probanden, die einen geringeren Schmecksensitivitätswert aufwiesen, im peripheren Teil des Graphen zu finden sind.

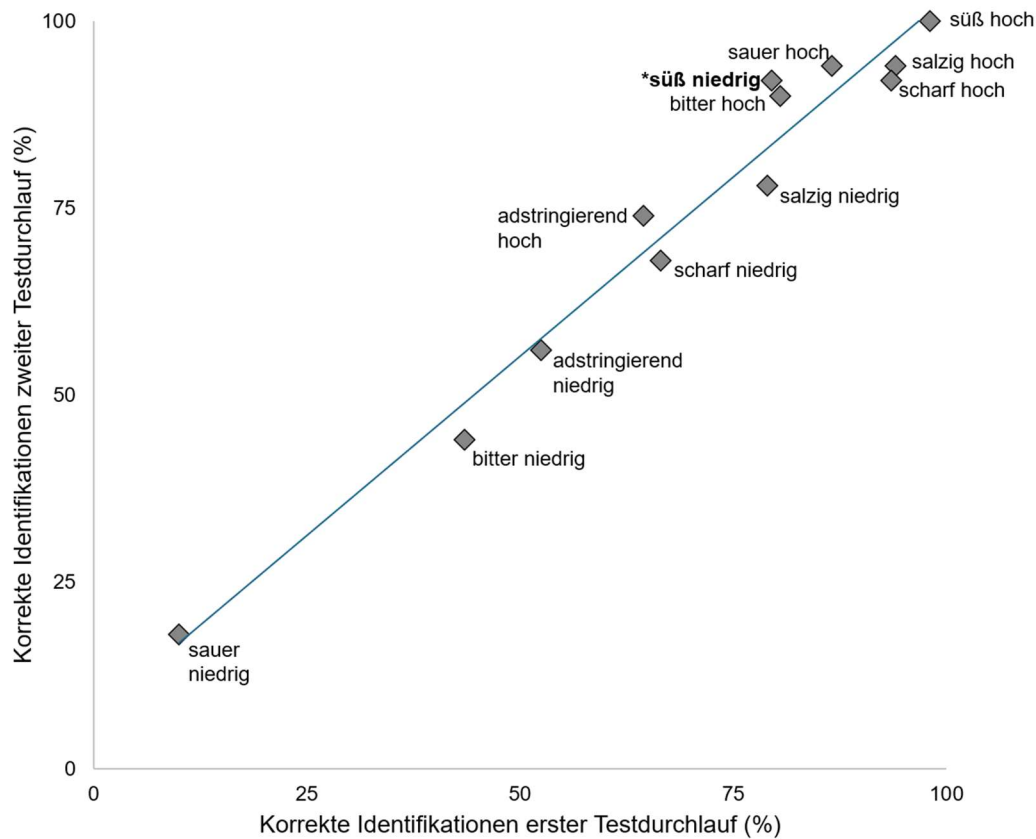


Abbildung 6: Die Häufigkeit an richtigen Übereinstimmungen der 12 einzelnen Teststreifen zwischen der ersten Testung (n = 200) und der zweiten Testung (n = 50); * zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Testdurchläufen ($\chi^2 = 4,23$; $p = 0,039$).

3.2 Seven-iTT

Zur Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität des Seven-iTT wurden die korrekten Identifizierungen von hochkonzentrierten süßen und sauren Streifen, niedrigkonzentrierten salzigen, bitteren und scharfen Teststreifen als auch beide Konzentrationen von adstringierend in die Beurteilung einbezogen. Durch den Spearman-Test konnte eine Korrelation zwischen dem Identifikationswert in der ersten und zweiten Sitzung ($r = 0,28$; $p = 0,048$) festgestellt werden. Die Verteilung der Testergebnisse war bei der ersten und zweiten Bewertung ähnlich ($D = 0,06$, $p = 0,97$ nach Kolmogorov- Smirnov-Test). Ebenfalls spiegelte das Bland-Altman-Diagramm für den Seven-iTT-Identifikationswert eine gute Kongruenz der Ergebnisse zwischen den beiden Testungen wider, was in Abbildung 7 zu erkennen ist. Die Zuverlässigkeit des Tests wurde unter Berücksichtigung des Seven-iTT bestätigt. 96% der Test-Retest-Korrelationen lagen innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen. Nur zwei ältere Testteilnehmer mit einer geringen Selbstbewertung ihrer eigenen Schmeckfähigkeit lagen außerhalb der gesetzten Grenzwerte (Abbildung 8).

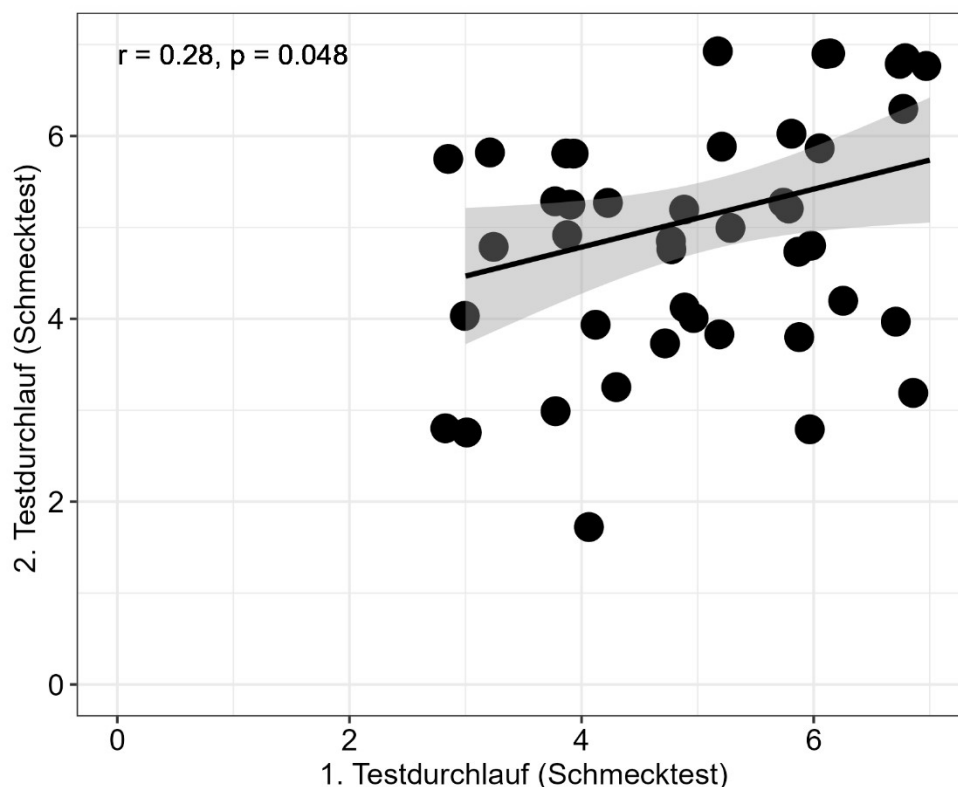


Abbildung 7: Die Anzahl korrekter Identifikationen im Seven-iTT im ersten Testdurchlauf sind im Vergleich zum Re-Test im zweiten Testdurchlauf dargestellt ($n = 50$). Die Bänder der Regressionslinien stellen die Standardfehler dar. Zur besseren Darstellung sind die Punkte teilweise leicht verschoben.

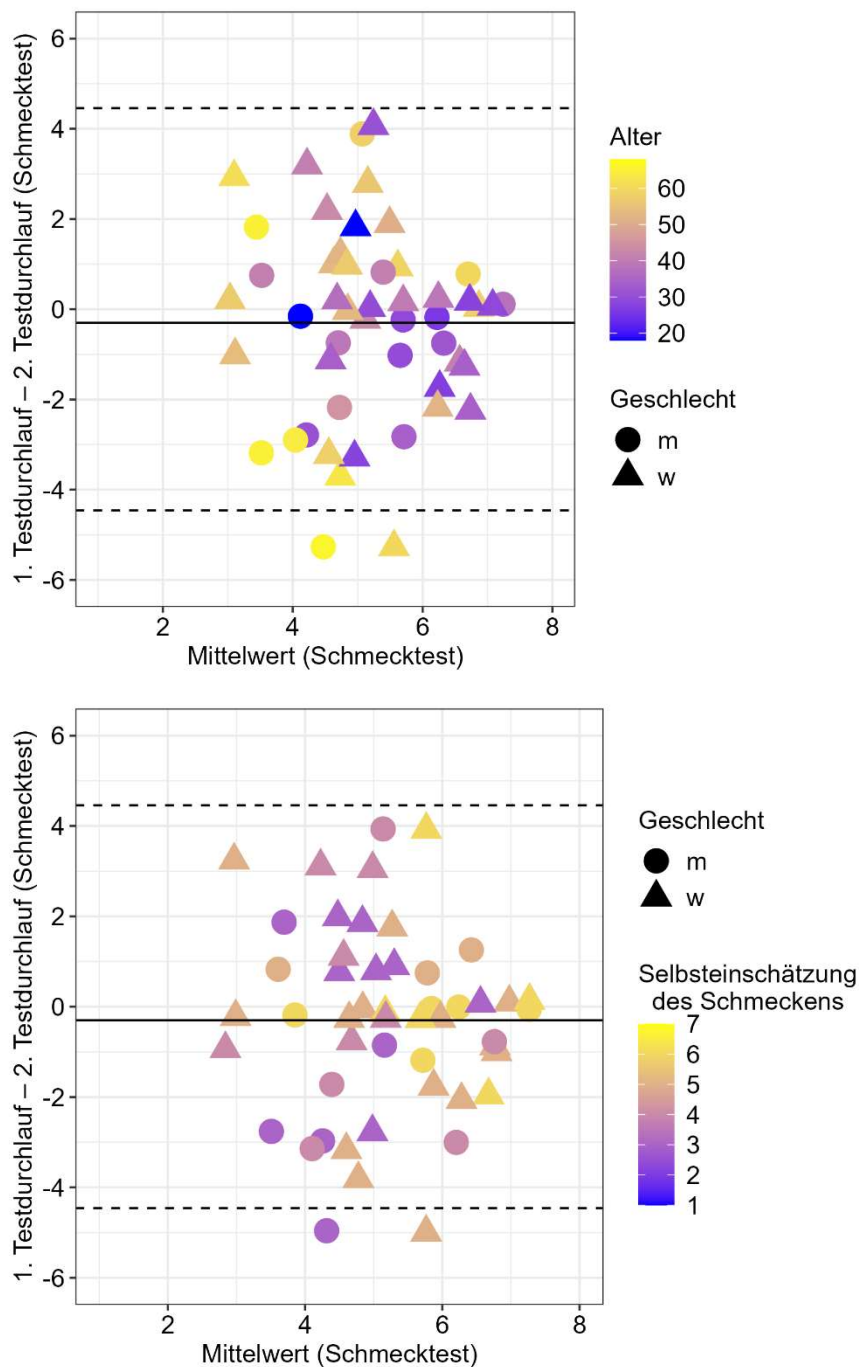


Abbildung 8: Bland-Altman-Diagramm nach Alter (oben) und Selbsteinschätzung der Schmeckempfindlichkeit (unten) (x-Achse: Mittelwert der Ergebnisse des ersten und zweiten Testdurchlaufes, y-Achse: Unterschiede zwischen den Ergebnissen des ersten und zweiten Testdurchlaufes). Die Kreise stellen männliche Probanden ($n = 18$) dar, die Dreiecke weibliche ($n = 32$). Die obere und untere gestrichelte Linie zeigt die obere und untere 95 %-Übereinstimmungsgrenze (mittlere Differenz $\pm 1,96$ SD der Differenz) (Bland & Altman, 1986; Bland & Altman, 1999). Die Punkte sind zur besseren Darstellung verschoben.

Der Identifikationsscore des ersten Testdurchlaufes korrelierte mit den anthropologischen Eigenschaften der Teilnehmer. Beim Seven-iTT-Score zeigten sich Unterschiede in Bezug auf die Geschlechtsspezifität. Demnach hatten weibliche Probanden einen höheren Übereinstimmungswert als männliche Testteilnehmer ($U = 5891$; $p = 0,005$, Mann-Whitney-Test). Insgesamt nahm mit zunehmendem Alter die Schmeckleistung signifikant ab ($r = 0,32$; $p < 0,001$). Positive Übereinstimmungen wurden zwischen dem Seven-iTT und der Selbstbeurteilung von Schmeck-, Geruchs- und Adstringenzsensitivität ($r \geq 0,17$; $p \leq 0,018$) und der Zufriedenheit mit dem eigenen Schmeckvermögen ($r = 0,24$; $p = 0,001$) erfasst. Keine Korrelation zeigte sich bezüglich der Selbsteinschätzung der Schärfewahrnehmung ($p > 0,05$).

Die Gesamtpunktzahl für den 12-item-Test betrug in der 10. Perzentile im Altersbereich von 18 bis 55 Jahren 7, im Gegenzug lag der Wert bei Testteilnehmer über 55 Jahren bei 5. Im Seven-iTT-Test betrug die Gesamtpunktzahl unabhängig der Altersspanne 3. Eine Darstellung der normativen Werte für den 12-item-Test als auch den Seven-iTT wird in Tabelle 6 abgebildet.

	12-item	Seven-iTT
<hr/>		
Altersgruppe A: 18-35 Jahre	(n = 59)	
Mittelwert	9,02	5,29
SD	1,74	1,20
Minimum	3	2
Maximum	12	7
Perzentile		
5	5	3
10	7	3
25	8	5
50	9	5
75	10	6
90	11	7
95	11	7
<hr/>		
Altersgruppe B: 36-55 Jahre	(n = 80)	
Mittelwert	8,76	5,10
SD	1,56	1,20
Minimum	5	2
Maximum	11	7
Perzentile		
5	5,1	3
10	7	3,1
25	8	4
50	9	5
75	10	6
90	10,9	6,9
95	11	7
<hr/>		
Altersgruppe C: über 55 Jahre	(n = 61)	
Mittelwert	7,61	4,36
SD	2,06	1,43
Minimum	2	1
Maximum	12	7
Perzentile		
5	4	2
10	5	3
25	7	3
50	7	4
75	9	5
90	10	6,8
95	11	7

Tabelle 6: Normative Daten für den 12-item-Test und für den Seven-iTT.

3.3 PTC-Sensitivität

Der PTC-Test zeigte, dass 107 Probanden den bitteren Geschmack des PTC-Testpapiers wahrnahmen und als "Schmecker" -T eingeordnet wurden, jedoch 93 der Teilnehmer dieses Bitterempfinden nicht beschrieben und als "Nichtschmecker"- NT charakterisiert wurden. Studienteilnehmer, die als NT eingestuft worden sind, waren durchschnittlich älter als diejenigen, die den bitteren Geschmack erkannten ($47,8 + 1,5$ zu $43,6 + 1,4$; $p = 0,024$ Mann-Whitney-Test) (Tabelle 7). In Abbildung 9/ Tabelle 9 zeigen sich kontinuierlich bessere Ergebnisse bei der Zuordnung der korrekten Schmeckqualität.

Empfindlichkeit für PTC und Einfluss auf korrekte Zuordnung der einzelnen Schmeckqualitäten

Um die Empfindlichkeit zu PTC und den Einfluss auf die korrekte Zuordnung der einzelnen Schmeckqualitäten zu vergleichen und somit die Identifikationshäufigkeiten zwischen den als NT und T klassifizierten Probanden zu analysieren, wurde eine Reihe von Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Das Ergebnis zeigte, dass es bei 7 von 12 Schmeckqualitäten signifikante Zusammenhänge zwischen PTC-sensitiven Probanden und der richtigen Zuordnung der Qualität gab bei einer festgesetzten statistischen Signifikanz von $p \leq 0,05$. Bessere Ergebnisse bei PTC-sensitiven Probanden ergaben sich bei süß, niedrige Konzentration (Konz.) ($p = 0,00$), sauer, hohe Konz. ($p = 0,00$), salzig, niedrige Konz. ($p = 0,02$), bitter, hohe Konz. ($p = 0,04$), bitter, niedrige Konz. ($p = 0,01$) scharf, hohe Konz. ($p = 0,00$) und adstringierend, niedrige Konz. ($p = 0,00$). Keine Unterschiede wurden für süß, hohe Konz., sauer, niedrige Konz., salzig, hohe Konz., scharf, niedrige Konz. als auch für adstringierend, hohe Konz. ($p > 0,08$) gefunden. Somit zeigt sich, dass PTC-sensitive Probanden höhere Identifikationswerte erreichten (Tabelle 8).

	PTC-negativ (n = 93)		PTC-positiv (n = 107)	
Alter (Jahre)	47,80	1,47	43,56	1,42
Selbsteinschätzung Schmecken	4,26	0,10	4,49	0,09
Selbsteinschätzung Riechen	4,29	0,12	4,41	0,11
Selbsteinschätzung Schärfe	4,61	0,10	4,61	0,10
Selbsteinschätzung Adstringenz	4,08	0,11	4,31	0,10
Zufriedenheit mit Schmeckvermögen	84,72	1,16	87,40	1,06

Tabelle 7: Probandeneigenschaften und deren Selbsteinschätzung in Bezug auf die PTC-Sensitivität. Die Daten sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt.

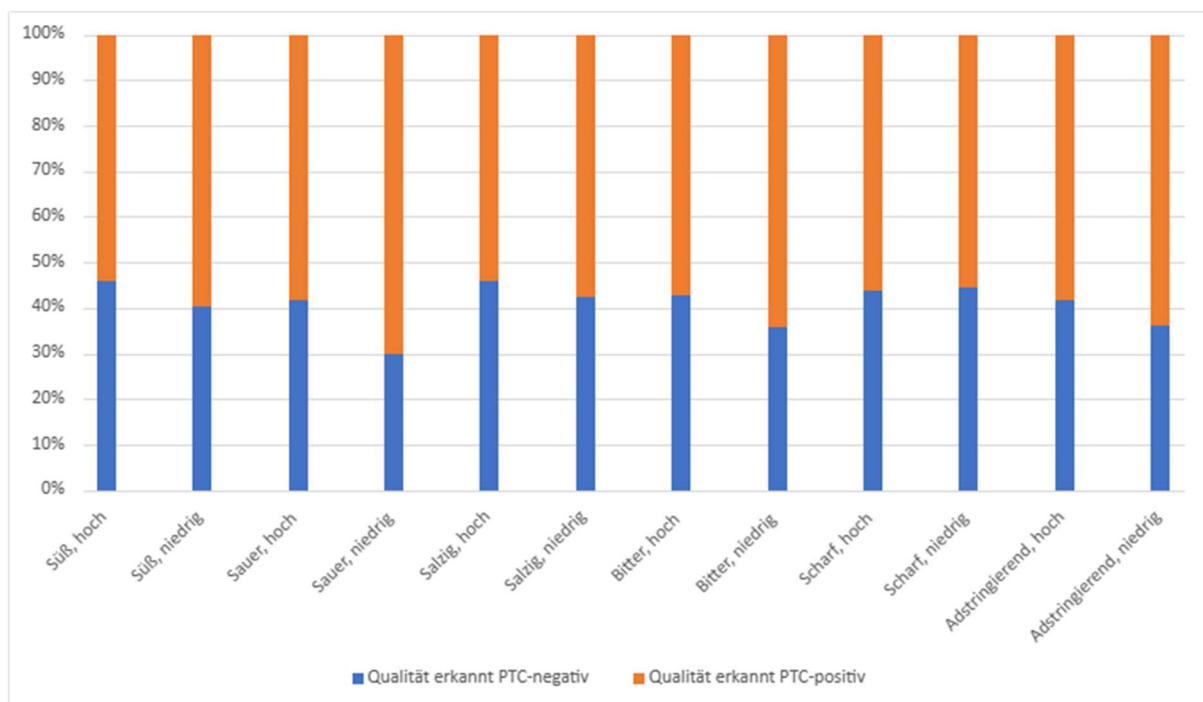


Abbildung 9: Die prozentuale Verteilung der PTC-sensitiven Probanden, welche die korrekte Qualität erkannt haben im Verhältnis zu den nicht PTC-sensitiven Probanden mit richtiger Zuordnung. Es ist zur erkennen, dass bei jeder der 12 Schmeckqualitäten die PTC-positiven Probanden eine höhere Anzahl an richtigen Ergebnissen erzielten.

Schmeckqualität	NT		T	
	nicht erkannt	erkannt	nicht erkannt	erkannt
Süß, hoch	3	90	1	106
Süß, niedrig	29	64	12	95
Sauer, hoch	21	72	6	101
Sauer, niedrig	87	6	93	14
Salzig, hoch	7	86	5	102
Salzig, niedrig	26	67	16	91
Bitter, hoch	24	69	15	92
Bitter, niedrig	62	31	51	56
Scharf, hoch	11	82	2	105
Scharf, niedrig	34	59	33	74
Adstringierend, hoch	39	54	32	75
Adstringierend, niedrig	55	38	40	67

Tabelle 8: Diese Tabelle präsentiert die Anzahl der Probanden, welche die jeweiligen Qualitäten erkannt haben. Ebenfalls wird hierzu der Bezug zur PTC-Sensitivität deutlich. Die Anzahl der PTC-positiven Teilnehmer (T), welche sich für die korrekte Schmeckqualität entschieden haben, ist kontinuierlich höher als die Anzahl PTC-negativer Probanden (NT) mit korrekter Auswahl der Qualität.

Schmeckqualität	Pearson-Chi-Wert χ^2	Freiheitsgrade df	Asymptomatische Signifikanz (2-seitig) p
Süß, hoch	1,33	1	0,25
Süß, niedrig	12,17	1	0,00
Sauer, hoch	12,27	1	0,00
Sauer, niedrig	2,43	1	0,12
Salzig, hoch	0,72	1	0,40
Salzig, niedrig	5,07	1	0,02
Bitter, hoch	4,40	1	0,04
Bitter, niedrig	7,31	1	0,01
Scharf, hoch	8,12	1	0,00
Scharf, niedrig	0,73	1	0,40
Adstringierend, hoch	3,14	1	0,08
Adstringierend, niedrig	9,44	1	0,00

Tabelle 9: Es wird die jeweilige Schmeckqualität/ Konzentration in Bezug auf den Pearson-Chi-Wert dargestellt. Der Chi-Quadrat-Wert in Zusammenhang mit der Signifikanz zeigt, dass die richtige Zuordnung der entsprechenden Qualität teilweise statistisch signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) bei der korrekten Zuordnung der Schmeckqualität ergibt.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Folgend werden alle signifikanten Studienergebnisse kurz im Überblick zusammengefasst.

- Die Reproduzierbarkeit und Validierbarkeit konnte bestätigt werden.
- Es ergab sich eine gute Kongruenz der Werte aus dem ersten und zweiten Testdurchlauf beim 12-Streifentest als auch beim Seven-iTT. 96 % lagen hierbei innerhalb der Übereinstimmungsgrenze.
- Die Ausnahme stellte süß, niedrige Konzentration dar: es zeigten sich signifikant höhere Übereinstimmungen im zweiten Testdurchlauf.
- Die anthropologischen Merkmale korrelieren mit den Identifikationswerten.
- Frauen erzielten höhere korrekte Identifikationen als Männer.
- Es kristallisierte sich eine signifikante Abnahme der Schmeckleistung mit zunehmendem Alter heraus.
- Grenzwerte für Hypogeusie konnten gesetzt werden: 12-item- 18-55 Jahre: 7, ab 55 Jahre: 5; Seven-iTT: 3.
- PTC-sensitive Probanden erzielten höhere Identifikationswerte als PTC-negative Probanden.
- Die PTC-Sensitivität nimmt mit dem Alter ab.
- "Schmecker" identifizieren süß, salzig, adstringierend niedrige Konz., sauer und scharf, hohe Konz. und bitter beide Konz. besser als "Nichtschmecker".

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Studienziel war es die Zuverlässigkeit des Seven-iTT/ 12-item-Test anhand einer Stichprobe von gesunden Probanden für den klinischen Gebrauch zu beurteilen und des Weiteren normative Daten für den Test zu erfassen. Das Ergebnis spiegelte eine gute Testzuverlässigkeit für beide Versionen, den Seven-iTT als auch den 12-item-Test nach einem Intervall von 121,5 Tagen im Median wider.

4.1.1 Reproduzierbarkeit und Validierbarkeit

Das Hauptziel dieser Studie fokussierte sich auf die Test-Wiederholungsreliabilität und Validierbarkeit des Tests, die mit unterschiedlichen Ansätzen betrachtet wurden. Beobachtet werden konnten positive Korrelationen in den Ergebnissen der ersten und zweiten Testreihe, wobei die statistische Signifikanz für den 12-item-Test ein höheres Level erreichte (jeweils $r = 0,30$ zu $r = 0,28$). Hier zeigte sich ein geringerer Spearman-Korrelationskoeffizient im Vergleich zu anderen Schmeckidentifikationstests (Wolf et al., 2016; Fjaeldstad et al., 2018; Hwang et al., 2018; Doty et al., 2021). Zu beachten ist jedoch, dass Korrelationsanalysen keine speziellen Messungen bezüglich der Übereinstimmung bewerten, sondern sie überprüfen nur ihre Beziehung zueinander (Vaz et al., 2013). Die Übereinstimmungsgrenzmethode nach Bland-Altman zwischen wiederholten Messungen an den gleichen Probanden stellt den aktuellen Goldstandard zur Verifizierung der Test-Retest-Reliabilität (Zuverlässigkeit bei Testwiederholungen) dar (Bland & Altman, 1986; Bland & Altman, 1999). Als größter Vorteil ihrer Verwendung ist die Unabhängigkeit der Variabilität zwischen den Probanden zu sehen (Hays et al., 1993). In Anwendung dieser Methode wurde eine Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen des ersten und zweiten Testdurchlaufes präsentiert. Mehr als 95% der Punkte befanden sich innerhalb der Übereinstimmungsgrenze, während nur ein relativ geringer Prozentsatz der Resultate (4%) von der Gleichheitslinie abwich. Dieses Resultat stellt eine solide Evidenz der Zuverlässigkeit bei Testwiederholungen dar. Ebenfalls wurden die anthropologischen Eigenschaften der Ausreißer analysiert. Zum einen wurde festgestellt, dass die Probanden mit einem großen Unterschied zwischen den beiden Testdurchläufen älter als 60 Jahre waren. Wie auch in der vorherigen Studie zeigte der Seven-iTT die Abnahme der gustatorischen Funktion bei älteren Menschen. Dies ist somit kein überraschendes Ergebnis, da bekannt ist, dass sich die Schmeckwahrnehmung mit zunehmendem Alter verringert (Fukasawa et al., 2005). Diese Abnahme ist nachweislich auf eine Reduzierung der Anzahl der Geschmacksknospen und Papillen (Toffanello et al., 2013), erhöhte Medikamenteneinnahme (Imoscopi, 2012), oder einen Zinkmangel zurückzuführen

(Fukasawa et al., 2005; Doty 2018). Die umgekehrte Korrelation zwischen Alter und Schmeckfunktion wurde ebenfalls durch die Spearman-Analyse bestätigt. Des Weiteren ordneten die Ausreißer ihre Schmeckempfindlichkeit mit geringen Werten ein, was erkennen lässt, dass sich die Probanden einer möglichen Beeinträchtigung ihrer chemosensorischen Funktion bewusst waren. Somit war die Testwiederholung dieser Methodik nur bei Studienteilnehmern außerhalb der Übereinstimmungsgrenze, welche sich selbst mit einer geringeren gustatorischen Funktion einordneten. Die Ausreißer spiegeln die große Breite an individueller Vielfalt, welche auch im klinischen Alltag zu finden ist. Durch die große Altersspanne an Testteilnehmern kann der Test somit realistisch und umfassend bewertet werden.

Weiterhin konnte eine exaktere Bewertung der Testreproduzierbarkeit vorgenommen werden, indem die Reliabilität jedes einzelnen Schmeckstoffes überprüft worden ist. Durchweg in allen Schmeckqualitäten war die Häufigkeit richtiger und falscher Identifizierungen zwischen dem ersten und zweiten Testdurchlauf konsistent, jedoch nicht für geringe Konzentration des süßen Schmeckreizes. Im Vergleich hierzu hatte die ausgewählte süße geringe Konzentration (Filterpapier imprägniert mit einer Lösung von 0,4 g/ml) im vorherigen Test zwischen gesunden Probanden und Patienten mit chemosensorischen Dysfunktionen gleiche Erkennungshäufigkeiten. Aus diesem Grund wurde der Teststreifen mit dieser Konzentration nicht in die finale Version des Seven-iTT aufgenommen. Außerdem konnte festgestellt werden, dass die Identifizierungen der somatosensorischen Reize zwischen den beiden Testungen konsistent und ihr Prozentsatz der korrekten Identifizierungen mit den Werten der gesunden Probanden der vorherigen Studie kongruent waren (Mastinu et al., 2022).

4.1.2 Einfluss des Geschlechts auf die richtige Identifikation der Schmeckqualitäten

Interessanterweise konnten im Test geschlechtsspezifische Unterschiede beobachtet werden. Es kristallisierte sich heraus, dass weibliche Studienteilnehmer gegenüber männlichen Probanden in beiden Tests höhere Identifikationswerte erzielten, was in der Literatur vorhandene Daten in der Testung mittels Lösungen (Gudziol & Hummel, 2007; Pingel et al., 2010) und imprägnierten Filterpapierstreifen untermauert (Landis et al., 2009). In der vorliegenden Studie wurden neben der Identifizierung von gustatorischen Stimuli auch die Sensitivität trigeminaler Reizstoffe in Form von Adstringenz und Schärfe betrachtet. Dazu zeigen sich Überschneidungen mit neusten Studien, welche einen Zusammenhang von Geschlecht und adstringierender Wahrnehmung und deren empfundener Intensität aufweisen (Melis et al., 2017; Yousaf et al., 2020).

4.1.3 Normative Werte und Grenzwerte für Hypogeusie

In der aktuellen Studie wurde herausgefunden, dass der Grenzwert für Hypogeusie bei Testteilnehmern im Altersbereich von 18 bis 55 Jahren in der erweiterten Version des Schmecktestes bei 7 liegt, beim Seven-iTT bei 3. Der ausführlichere Test, welcher eine größere Teststreifenanzahl enthält, ermöglichte es Altersunterschiede zu registrieren, indem andere Grenzwerte für Probanden über 55 Jahren gesetzt worden sind. In Anlehnung an vorherige Studien bezüglich der Chemosensorik (Pingel et al., 2010; Oleszkiewicz et al., 2019) wurde die Unterscheidung von Normogeusie und Hypogeusie in der 10. Perzentile angenommen und Personen, die sich unterhalb des Grenzwertes befanden, wurden als hypogeusisch eingestuft.

4.1.4 PTC-Sensitivität und Schmeckempfindlichkeit

Ein weiteres Studienziel war es die Beziehung zwischen der PTC-Sensitivität und der somatosensorischen Empfindlichkeit mithilfe des Seven-iTT zu untersuchen. Dazu wurden die 200 getesteten Probanden mittels PTC-Testpapier in zwei Gruppen unterteilt. 107 (53,5 %) der Studienteilnehmer schmeckten die Bitterkeit des Teststreifens, 93 (46,5 %) nicht. Dies stellt für den europäischen Raum einen verhältnismäßig geringen Durchschnittswert dar, der bei Europäern bei ca. 70-75 % anzusetzen ist (Guo und Reed, 2001; Prodi et al., 2004). Es konnte bestätigt werden, dass "Schmecker" im Gegenzug zu "Nicht-Schmeckern" für PTC höhere Identifikationswerte aufwiesen, somit stimmen die Ergebnisse mit aktuellen Studien überein (Hong et al., 2005; Tepper, 2008). Trotz der Unterschiede in der Intensität des Geschmacksreizes zwischen PTC-sensitiven und nicht-PTC-sensitiven Teilnehmern schien die PTC-Wahrnehmung einen schwachen Einfluss auf die Identifizierung und Intensität von adstringierenden und scharfen Reizen zu haben. In der Studie wurde eine große Population anhand ihres PTC-Status klassifiziert. Unsere früheren Untersuchungen zeigten, dass der Seven-iTT ein gültiges Instrument zur Bewertung der Schmecksensitivität als auch der oralen, somatosensorischen Wahrnehmung ist. Die Probanden unterzogen sich der erweiterten Version dieses Tests, indem ihnen 12 verschiedene Teststreifen mit unterschiedlichen Konzentrationen von Schmeckstoffen präsentiert worden sind, die zu identifizieren und zu bewerten waren. Wie erwartet, wiesen die Studienteilnehmer, welche als T klassifiziert waren, einen höheren Identifikationswert auf als Teilnehmer der Klassifizierung NT (Bartoshuk, 1993; Prescott et al., 2004; Melis et al., 2020). Ebenfalls wurde festgestellt, dass Probanden, die als "Schmecker" eingestuft worden sind, die bitteren Teststreifen in beiden Konzentrationen, sowie niedrig, süß und salzige Konzentrationen im Vergleich zu „Nichtschmeckern“ besser erkennen konnten. Die Studienlage bezüglich des Zusammenhanges zwischen PROP/PTC-sensitiven Probanden und der Wahrnehmung von süßem Geschmack sind nicht einheitlich.

Jedoch untermauern diese Ergebnisse frühere Studien, welche einen engen Zusammenhang zwischen positivem PTC-PROP-Status und der Erkennung für Saccharose zeigen (Chang et al., 2006). Andere Studien konnten dies hingegen nicht bekräftigen (Drewnowski, 1997). Auch geht aus dieser früheren Untersuchung hervor, dass der PROP/PTC-Phänotyp und die Wahrnehmung von bitterem Geschmack, der auch als allgemeiner Marker für Bitterkeit gesehen wird, korrelieren (Chang et al., 2006). Interessanterweise wurden in der vorliegenden Untersuchung auch Unterschiede für die niedrige, salzige Konzentration festgestellt, was die anhaltende Diskussion über den Einfluss des PROP-Status auf die Wahrnehmung von Natriumchlorid widerspiegelt. So nahmen Superschmecker einen intensiveren Salzgeschmack sowohl bei proteolytischen Salzlösungen (Bartoshuk et al., 1998) als auch in verarbeiteten Lebensmitteln wahr (Hayes et al., 2010).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass diese Daten mit der vorhandenen Literatur über die erhöhte Sensitivität für Geschmacksqualitäten bei PTC/PROP T übereinstimmen.

Weiterhin fiel auf, dass Probanden, welche als T klassifiziert worden sind, höhere Identifikationswerte für hochkonzentrierte, adstringierende und niedrigkonzentrierte, scharfe Reize im Vergleich zur NT-Gruppe aufzeigten. Es gibt einige Untersuchungen, die den Einfluss des PROP-Status auf die Vorliebe und Akzeptanz adstringierender Lebensmittel und Getränke nahelegt (Sandell et al., 2015; Melis et al., 2017). Superschmecker weisen im Gegensatz zur anderen Gruppe eine höhere sprachliche taktile räumliche Schärfe beim Erkennen von Buchstaben oder bei der Zweipunkterkennung auf, was mit der Dichte der mechanosensitiven Trigeminierven als auch der Dichte und dem Durchmesser der pilzförmigen Papillen im vorderen Teil der Zunge übereinstimmt (Essick et al., 2003). Somit kann geschlossen werden, dass ein Zusammenhang zwischen trigeminalem System und PTC-Sensitivität bestehen könnte.

In dieser Studie zeigte sich, dass die Wahrnehmung des bitteren Geschmacks von PTC mit zunehmendem Alter abnahm ($47,8 + 1,5$ zu $43,6 + 1,4$; $p = 0,024$ Mann-Whitney-Test). Dieses Ergebnis bekräftigen auch weitere Untersuchungen (Kalmus und Trotter, 1962; Drewnowski et al., 2001).

4.2 Limitationen der Studie

Einige Einschränkungen der Studie sind zu erwähnen. Die Anzahl der Testteilnehmer des zweiten Testdurchlaufes war begrenzt. Während die Probandenzahl in zukünftigen Studien erweitert werden sollte, zeigte die vorliegende Arbeit deutlich, dass der Test in den zwei unterschiedlichen Versionen eine gute Testwiederholungszuverlässigkeit aufweist. Diese gute Test-Retest-Reliabilität basierte nur auf gesunden Teilnehmern, was die Varianz der Geschmackfunktion der Probanden limitierte. Ebenso wurde die Zuverlässigkeit des Tests nicht an Patienten mit chemosensorischen Dysfunktionen untersucht. Nur gesunde, erwachsene Probanden nahmen an der Studie teil. Zukünftige wissenschaftliche Analysen sollten durch die Untersuchung von Patienten mit selbstempfundener Hypogeusie oder Probanden, welche unter qualitativen Schmeckstörungen leiden, erweitert werden, um die Ergebnisse zu reproduzieren. Des Weiteren wurden die 12 verschiedenen Schmeckstreifen selbstständig hergestellt, was mögliche Messfehler beim Abwiegen oder Messen der Flüssigkeiten mit sich führen kann. Auch die Dauer des Eintauchens der Teststreifen in die hergestellte Lösung und somit die Intensität des Eindringens in das Trägerpapier könnte minimale Abweichungen ergeben. Durch die kontinuierliche Erneuerung der Streifen wurde diese Fehlerquelle verringert. Ebenfalls sollte zur Minimierung der Abweichungen ein standardisiertes, maschinelles Herstellungsverfahren in Betracht gezogen werden.

Auffällig war, was sich ebenfalls limitierend auf die Studie auswirken könnte, dass die Probanden teilweise Probleme hatten, bitter und adstringierend zu unterscheiden, trotz vorheriger, detaillierter Beschreibung. Somit sollte in diesem Punkt eine noch bessere, vorherige Aufklärung vor allem über diese Schmeckqualität erfolgen.

Für die PTC-Testung stellt die Anzahl der geringen Stichprobengröße ebenfalls eine Einschränkung der Studie dar. Daher sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet und im Verlauf die Probandenanzahl erweitert werden, um die Erkenntnisse zu bestätigen.

4.3 Schlussfolgerung der Diskussion

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass der Seven-iTT einen Schnelltest darstellt, der normogeusische Probanden von Patienten mit chemosensorischen Dysfunktionen unterscheiden kann. Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie belegen die Reliabilität als auch Validität dieses Tests und setzen Grenzwerte für Hypogeusie basierend auf einer großen Population von Teilnehmern. Ebenfalls stellt der Seven-iTT ein wichtiges Instrument bei der Erfassung von Unterschieden in der Geschmacksempfindlichkeit zwischen PTC-„Schmeckern“ und „Nichtschmeckern“ dar. Zudem scheint der PTC-Status nicht nur die wahrgenommene Intensität von gustatorischen Reizen, sondern auch von trigeminalen Empfindungen zu beeinflussen. Die kombinierte Anwendung von Seven-iTT und der Untersuchung des PTC-Status ist vielversprechend für die potenzielle, klinische Anwendbarkeit in Praxis und Forschung zur Beurteilung der Schmeckfunktion.

Zusammenfassung

Hintergrund

Schmeckstörungen haben vielseitige Ursachen und stellen für den Patienten eine große Beeinträchtigung der Lebensqualität dar. Um zum einen eine Unterscheidung der Kausalität und zum anderen eine Verfolgung von spontanen Schmeckverbesserungen sowie die Effektivität von Behandlungen zu beurteilen, ist ein validierter, einfacher und kostengünstiger Schmecktest von Bedeutung, welcher auch die Wahrnehmung trigeminaler Reize einschließt.

Ziel und Fragestellung

Aufgabe der Studie war es im Rahmen der Entwicklung eines Identifizierungstests für Schmecken und orale, trigeminale Wahrnehmung normative Daten zu gewinnen als auch die Reliabilität zu bewerten. In einem weiteren Studienteil wurde der Einfluss der PTC-Sensitivität auf die Schmeckempfindlichkeit untersucht. Dazu stellte sich die Frage, ob die Empfindlichkeit von PTC einen Einfluss auf die korrekte Zuordnung der einzelnen Schmeckqualitäten als auch trigeminalen Stimuli hat.

Materialien und Methoden

Es nahmen 200 gesunde Probandinnen und Probanden mit normalem Schmeckvermögen im Alter von 18 - 82 Jahren teil. Nach ausführlicher Anamnese erfolgte ein ca. 15-minütiger Schmecktest mittels 12 Schmeckstreifen in jeweils zwei unterschiedlichen Konzentrationen von süß, sauer, bitter, salzig, scharf und adstringierend als auch einem PTC-Teststreifen. Auch seine verkürzte Version, der Seven-iTT, fand Anwendung. Bei einer stichprobenartigen Auswahl von 50 Testteilnehmern wurde eine erneute Testung durchgeführt.

Ergebnisse

Beim 12-item-Test als auch Seven-iTT korrelierte der Identifikationswert mit den anthropologischen Merkmalen der Testteilnehmer. Frauen erreichten höhere Werte als Männer (12-item: $U = 5971$; $p = 0,003$ / Seven-iTT: $U = 5891$; $p = 0,005$ Mann-Whitney-Test). Die Schmeckleistung nahm mit zunehmendem Alter signifikant ab (12-item: $r = 0,34$; $p < 0,001$ / Seven-iTT: $r = 0,32$; $p < 0,001$). Die Reliabilität des Testes wurde bestätigt. 96% der gesamten Test-Retest-Korrelationen lagen innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen. Beim Vergleich der richtig identifizierten Teststreifen zwischen den beiden Testläufen zeigte der Identifikationswert der leicht süßen Konzentration im zweiten Durchgang einen höheren Wert als im ersten an ($\chi^2 = 4,23$; $p = 0,39$).

Bei 7 von 12 Schmeckqualitäten ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen PTC-sensitiven Probanden und der richtigen Zuordnung der Qualität. Probanden mit positivem

PTC-Status identifizierten folgende chemosensorische Stimuli besser: süß, niedrige Konzentration (Konz.), sauer, hohe Konz., salzig, niedrige Konz., bitter, hohe und niedrige Konz., scharf, hohe Konz. und adstringierend, niedrige Konz. .

Schlussfolgerungen

Es lässt sich schlussfolgern, dass der Seven-iTT einen Schnelltest darstellt, der normogeusische Probanden von Patienten mit chemosensorischen Dysfunktionen trennen kann. Die Untersuchungsergebnisse dieser Studie belegen die Reliabilität als auch Validität dieses Tests und setzen Grenzwerte für Hypogeusie basierend auf einer großen Population von Teilnehmern. Ebenfalls stellt der Seven-iTT ein wichtiges Instrument bei der Erfassung von Unterschieden in der Geschmacksempfindlichkeit zwischen PTC- „Schmeckern“ und „Nichtschmeckern“ dar. Auch scheint der PTC-Status nicht nur die Identifikation von gustatorischen Reizen, sondern auch von trigeminalen Empfindungen zu beeinflussen. Die kombinierte Anwendung von Seven-iTT und der Untersuchung des PTC-Status ist vielversprechend für die potenzielle klinische Anwendbarkeit in Praxis und Forschung zur Beurteilung der Geschmacksfunktion.

Summary

Background

Taste disorders have a variety of causes and represent a major impairment of the patient's quality of life. In order to distinguish causality, monitor spontaneous taste improvements and assess the effectiveness of treatments it is important to have a validated, simple and inexpensive taste test, which also includes the perception of trigeminal stimuli.

Objective

The aim of the study was to obtain normative data and to evaluate the reliability of an identification test for taste and oral trigeminal perception. Another part of the study examined the influence of PTC sensitivity on taste sensitivity. The question was whether the sensitivity of PTC has an influence on the correct classification of the individual taste qualities as well as trigeminal stimuli.

Material and methods

200 healthy test subjects with normal taste ability between the ages of 18 and 82 participated in the study. After a detailed anamnesis, a taste test lasting around 15 minutes was carried out using 12 taste strips in two different concentrations of sweet, sour, bitter, salty, spicy and astringent as well as a PTC test strip. Its shortened version, the Seven-iTT, was also used. A random selection of 50 test participants was tested again.

Results

In both the 12-item test as and the Seven-iTT, the identification value correlated with the anthropological characteristics of the test participants. Women achieved higher values than men. (12-item: $U = 5971$; $p = 0.003$ / Seven-iTT: $U = 5891$; $p = 0.005$ Mann-Whitney test). Taste performance decreased significantly with increasing age (12-item: $r = 0.34$; $p < 0.001$ / Seven-iTT: $r = 0.32$; $p < 0.001$). Therefore, the reliability of the test was confirmed. 96% of the total test-retest correlations were within the limits of agreement. When comparing the correctly identified test strips between the two test runs, the identification value of the slightly sweet concentration in the second run showed a higher value than in the first one ($\chi^2 = 4,23$; $p = 0,39$). For 7 out of 12 taste qualities, significant correlations were found between PTC-sensitive subjects and the correct classification of the quality. Subjects with positive PTC status identified the following chemosensory stimuli better: sweet, low concentration (conc.), sour, high conc., salty, low conc., bitter, high and low conc., spicy, high conc. and astringent, low conc. .

Conclusion

It can be concluded that the Seven-iTT is a rapid test that can separate normogeusic subjects from patients with chemosensory dysfunction. The results of this study demonstrate the reliability and validity of this test and set cutoff points for hypogeusia based on a large population of participants. The Seven-iTT also represents an important tool in detecting differences in taste sensitivity between PTC tasters and non-tasters. PTC status also seems to influence not only the identification of gustatory stimuli but also trigeminal sensations. The combined use of Seven-iTT and the examination of PTC status is promising for potential clinical applicability and research to assess taste function.

Literaturverzeichnis

- Ackerman, B. H., & Kasbekar, N. (1997). Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy*, 17(3), 482–496.
- Albuquerque, A. F. M., Soares, E. C. S., de Barros Silva, P. G., de Lima, B. B., Carvalho, F. S. R., Ribeiro, T. R., de Sá Cavalcante, D., & Costa, F. W. G. (2019). Clinical investigation of gustatory and neurosensory alterations following mandibular third molar surgery: an observational prospective study. *Clinical oral investigations*, 23(7), 2941–2949. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-02798-5>
- Bartoshuk, L. M. (1993). The biological basis of food perception and acceptance. *Food Quality and Preference*, 4, 21–32. [https://doi.org/10.1016/0950-3293\(93\)90310-3](https://doi.org/10.1016/0950-3293(93)90310-3)
- Bartoshuk, L. M., Duffy, V. B., Lucchina, L. A., Prutkin, J., & Fast, K. (1998). PROP (6-n-propylthiouracil) supertasters and the saltiness of NaCl. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 793–796. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10660.x>
- Bartoshuk, L. M., Duffy, V. B., & Miller, I. J. (1994). PTC/PROP tasting: anatomy, psychophysics, and sex effects. *Physiology & behavior*, 56(6), 1165–1171. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90361-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90361-1)
- Beauchamp, G. K., & Mennella, J. A. (2011). Flavor perception in human infants: development and functional significance. *Digestion*, 83 Suppl 1(Suppl 1), 1–6. <https://doi.org/10.1159/000323397>
- Behrends, J. (2021). Sinnesphysiologie: Funktionsprinzipien und somatoviszzerale Sensibilität. In J. Behrends, J. Bischofberger, R. Deutzmann, H. Ehmke, S. Frings, S. Grissmer, M. Hoth, A. Kurtz, J. Leipziger, F. Müller, C. Pedain, J. Rettig, C. Wagner, & E. Wischmeyer (Hrsg.), *Duale Reihe Physiologie* (4., unveränderte Auflage, S. 583–622). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b000000462>
- Beidler, L. M., & Smallman, R. L. (1965). Renewal of cells within taste buds. *The Journal of cell biology*, 27(2), 263–272. <https://doi.org/10.1083/jcb.27.2.263>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)*, 1(8476), 307–310.

- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1999). Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical methods in medical research*, 8(2), 135–160.
<https://doi.org/10.1177/096228029900800204>
- Bogdanov, V., Reinhard, J., McGlone, F., Haehner, A., Simons, C. T., & Hummel, T. (2021). Oral Somatosensory Sensitivity in Patients With Taste Disturbance. *The Laryngoscope*, 131(11), 2572–2577. <https://doi.org/10.1002/lary.29843>
- Bradley, R. M., & Stern, I. B. (1967). The development of the human taste bud during the foetal period. *Journal of anatomy*, 101(Pt 4), 743–752.
- Brook I. (2021). Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 25(5), 507–513. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.02.001>
- Bufe, B., Breslin, P. A., Kuhn, C., Reed, D. R., Tharp, C. D., Slack, J. P., Kim, U. K., Drayna, D., & Meyerhof, W. (2005). The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Current biology : CB*, 15(4), 322–327. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.01.047>
- Canessa, C. M., Schild, L., Buell, G., Thorens, B., Gautschi, I., Horisberger, J. D., & Rossier, B. C. (1994). Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature*, 367(6462), 463–467. <https://doi.org/10.1038/367463a0>
- Carpenter, G., Cleaver, L., Blakeley, M., Hasbullah, N., Houghton, J., & Gardner, A. (2019). Wine astringency reduces flavor intensity of Brussels sprouts. *Journal of texture studies*, 50(1), 71–74. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12378>
- Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., & Julius, D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 389(6653), 816–824. <https://doi.org/10.1038/39807>
- Coelho, D. H., Reiter, E. R., Budd, S. G., Shin, Y., Kons, Z. A., & Costanzo, R. M. (2021). Quality of life and safety impact of COVID-19 associated smell and taste disturbances. *American Journal of Otolaryngology*, 42(4), 103001.
<https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103001>
- Chandrashekar, J., Mueller, K. L., Hoon, M. A., Adler, E., Feng, L., Guo, W., Zuker, C. S., & Ryba, N. J. (2000). T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell*, 100(6), 703–711.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80706-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80706-0)

- Chang, W. I., Chung, J. W., Kim, Y. K., Chung, S. C., & Kho, H. S. (2006). The relationship between phenylthiocarbamide (PTC) and 6-n-propylthiouracil (PROP) taster status and taste thresholds for sucrose and quinine. *Archives of oral biology*, *51*(5), 427–432. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2005.10.002>
- Chen, B., Benzien, C., Faria, V., Ning, Y., Cuevas, M., Linke, J., Croy, I., Haehner, A., & Hummel, T. (2021). Symptoms of Depression in Patients with Chemosensory Disorders. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*, *83*(3), 135–143. <https://doi.org/10.1159/000513751>
- Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., Kimmelman, C. P., Brightman, V. J., & Snow, J. B., Jr (1991). Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, *117*(5), 519–528. <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870170065015>
- DeFazio, R. A., Dvoryanchikov, G., Maruyama, Y., Kim, J. W., Pereira, E., Roper, S. D., & Chaudhari, N. (2006). Separate populations of receptor cells and presynaptic cells in mouse taste buds. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(15), 3971–3980. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0515-06.2006>
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC) (1. August 2023). Riech- und Schmeckstörungen (S2k-Leitlinie 017/050).AWMFonline.https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-050I_S2k_Riech-und-Schmeckstörungen_2023-09.pdf
- Doty R. L. (2018). Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngologic clinics of North America*, *51*(4), 815–825. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.014>
- Doty, R. L., Shah, M., & Bromley, S. M. (2008). Drug-induced taste disorders. *Drug safety*, *31*(3), 199–215. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831030-00002>
- Doty, R. L., Wylie, C., & Potter, M. (2021). Validation of the Waterless Empirical Taste Test (WETT®). *Behavior research methods*, *53*(2), 864–873. <https://doi.org/10.3758/s13428-020-01463-8>
- Draguhn, A. (2019). Geschmack und Geruch. In H.-C. Pape, A. Kurtz, & S. Silbernagl (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (9., S. 809–822). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-163285>

- Drewnowski, A., Henderson, S. A., Shore, A. B., & Barratt-Fornell, A. (1997). Nontasters, tasters, and supertasters of 6-n-propylthiouracil (PROP) and hedonic response to sweet. *Physiology & behavior*, *62*(3), 649–655. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)00193-5](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(97)00193-5)
- Drewnowski, A., Kristal, A., & Cohen, J. (2001). Genetic taste responses to 6-n-propylthiouracil among adults: a screening tool for epidemiological studies. *Chemical senses*, *26*(5), 483–489. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.5.483>
- Essick, G. K., Chopra, A., Guest, S., & McGlone, F. (2003). Lingual tactile acuity, taste perception, and the density and diameter of fungiform papillae in female subjects. *Physiol Behav*, *80*(2-3), 289-302. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2003.08.007>
- Fark, T., Hummel, C., Hähner, A., Nin, T., & Hummel, T. (2013). Characteristics of taste disorders. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, *270*(6), 1855–1860. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2310-2>
- Fischer, U., Boulton, R. B., & Noble, A. C. (1994). Physiological factors contributing to the variability of sensory assessments: Relationship between salivary flow rate and temporal perception of gustatory stimuli. *Food Quality and Preference*, *5*(1-2), 55-64.
- Fjaeldstad, A., Niklassen, A. S., & Fernandes, H. M. (2018). Re-Test Reliability of Gustatory Testing and Introduction of the Sensitive Taste-Drop-Test. *Chemical senses*, *43*(5), 341–346. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjy019>
- Flores, C. M., Leong, A. S., Dussor, G. O., Harding-Rose, C., Hargreaves, K. M., & Kilo, S. (2001). Capsaicin-evoked CGRP release from rat buccal mucosa: development of a model system for studying trigeminal mechanisms of neurogenic inflammation. *The European journal of neuroscience*, *14*(7), 1113–1120. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01736.x>
- Fox A. L. (1932). The Relationship between Chemical Constitution and Taste. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *18*(1), 115–120. <https://doi.org/10.1073/pnas.18.1.115>
- Frings, S., & Müller, F. (2021). Gustatorisches und olfaktorisches System. In J. Behrends, J. Bischofberger, R. Deutzmann, H. Ehmke, S. Frings, S. Grissmer, M. Hoth, A. Kurtz, J. Leipziger, F. Müller, C. Pedain, J. Rettig, C. Wagner, & E. Wischmeyer (Hrsg.), *Duale*

- Reihe Physiologie* (4., unveränderte Auflage, S. 707-710). Georg Thieme Verlag KG.
<https://doi.org/10.1055/b000000462>
- Fukasawa, T., Orii, T., Tanaka, M., Yano, S., Suzuki, N., & Kanzaki, Y. (2005). Statistical approach to drug-induced taste disorders based on zinc chelating ability. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 125(4), 377–387.
<https://doi.org/10.1248/yakushi.125.377>
- Gedikli, O., Dođru, H., Aydin, G., Tüz, M., Uygur, K., & Sari, A. (2001). Histopathological changes of chorda tympani in chronic otitis media. *The Laryngoscope*, 111(4 Pt 1), 724–727. <https://doi.org/10.1097/00005537-200104000-00029>
- Gilbertson, T. A., Avenet, P., Kinnamon, S. C., & Roper, S. D. (1992). Proton currents through amiloride-sensitive Na channels in hamster taste cells. Role in acid transduction. *The Journal of general physiology*, 100(5), 803–824.
<https://doi.org/10.1085/jgp.100.5.803>
- Goyal, A., Singh, P. P., & Dash, G. (2009). Chorda tympani in chronic inflammatory middle ear disease. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 140(5), 682–686.
<https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.12.059>
- Graefe, K. H. (2016). Capsaicin. In K. H. Graefe, W. K. Lutz, & H. Bönisch (Hrsg.), *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie* (2., vollständig überarbeitete Auflage, S. 256). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-003-129299>
- Griffith I. P. (1977). Observations on the pathology of chorda tympani nerve in temporal bone sections. *The Journal of laryngology and otology*, 91(2), 151–157.
<https://doi.org/10.1017/s0022215100083493>
- Gudziol, H., & Hummel, T. (2007). Normative values for the assessment of gustatory function using liquid tastants. *Acta oto-laryngologica*, 127(6), 658–661.
<https://doi.org/10.1080/00016480600951491>
- Guo, S. W., & Reed, D. R. (2001). The genetics of phenylthiocarbamide perception. *Annals of human biology*, 28(2), 111–142. <https://doi.org/10.1080/03014460151056310>
- Hamamichi, R., Asano-Miyoshi, M., & Emori, Y. (2006). Taste bud contains both short-lived and long-lived cell populations. *Neuroscience*, 141(4), 2129–2138.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.05.061>

- Han, P., Müller, L., & Hummel, T. (2022). Peri-threshold Trigeminal Stimulation with Capsaicin Increases Taste Sensitivity in Humans. *Chemosensory Perception*, 15(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s12078-021-09285-4>
- Hatt, H. (2019). Riechen und Schmecken. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Hrsg.), *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (S. 771–780). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4>
- Huang, Y. A., Maruyama, Y., Stimac, R., & Roper, S. D. (2008). Presynaptic (Type III) cells in mouse taste buds sense sour (acid) taste. *The Journal of physiology*, 586(12), 2903–2912. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.151233>
- Huang, Y. J., Maruyama, Y., Dvoryanchikov, G., Pereira, E., Chaudhari, N., & Roper, S. D. (2007). The role of pannexin 1 hemichannels in ATP release and cell-cell communication in mouse taste buds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(15), 6436–6441. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611280104>
- Hayes, J. E., Sullivan, B. S., & Duffy, V. B. (2010). Explaining variability in sodium intake through oral sensory phenotype, salt sensation and liking. *Physiology & behavior*, 100(4), 369–380. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.03.017>
- Hays, R. D., Anderson, R., & Revicki, D. (1993). Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2(6), 441–449. <https://doi.org/10.1007/BF00422218>
- Heck, G. L., Mierson, S., & DeSimone, J. A. (1984). Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. *Science (New York, N.Y.)*, 223(4634), 403–405. <https://doi.org/10.1126/science.6691151>
- Heiser, C., Landis, B. N., Giger, R., Cao Van, H., Guinand, N., Hörmann, K., & Stuck, B. A. (2010). Taste disturbance following tonsillectomy--a prospective study. *The Laryngoscope*, 120(10), 2119–2124. <https://doi.org/10.1002/lary.20971>
- Hofmann, T., Chubanov, V., Gudermann, T., & Montell, C. (2003). TRPM5 is a voltage-modulated and Ca(2+)-activated monovalent selective cation channel. *Current biology : CB*, 13(13), 1153–1158. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00431-7](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00431-7)

- Hong, J. H., Chung, J. W., Kim, Y. K., Chung, S. C., Lee, S. W., & Kho, H. S. (2005). The relationship between PTC taster status and taste thresholds in young adults. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 99(6), 711–715. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.08.004>
- Hummel, T., & Heckmann, J. G. (2021). Schmeckstörungen. In M. Reiß (Hrsg.), *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie* (S. 616–618). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-58178-0>
- Hüttenbrink, K.-B. (2008). Klinik von Riech- und Schmeckstörungen. In W. Stoll (Hrsg.), *Klinik der menschlichen Sinne* (S. 33–42). Springer.
- Hwang, C. S., Kim, J. W., Al Sharhan, S. S., Kim, J. W., Cho, H. J., Yoon, J. H., & Kim, C. H. (2018). Development of a Gustatory Function Test for Clinical Application in Korean Subjects. *Yonsei medical journal*, 59(2), 325–330. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.2.325>
- Ikeda K. (2002). New seasonings. *Chemical senses*, 27(9), 847–849. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.9.847>
- Imoscopi, A., Inelmen, E. M., Sergi, G., Miotto, F., & Manzato, E. (2012). Taste loss in the elderly: epidemiology, causes and consequences. *Aging clinical and experimental research*, 24(6), 570–579. <https://doi.org/10.3275/8520>
- Ishimaru, Y., Inada, H., Kubota, M., Zhuang, H., Tominaga, M., & Matsunami, H. (2006). Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(33), 12569–12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602702103>
- Jöbstl, E., O'Connell, J., Fairclough, J. P., & Williamson, M. P. (2004). Molecular model for astringency produced by polyphenol/protein interactions. *Biomacromolecules*, 5(3), 942–949. <https://doi.org/10.1021/bm0345110>
- Just, T., Homoth, J., Graumüller, S., & Pau, H. W. (2003). Schmeckstörung und Erholung der Schmeckfunktion nach Mittelohroperation [Taste disorders and recovery of the taste function after middle ear surgery]. *Laryngo- rhino- otologie*, 82(7), 494–500. <https://doi.org/10.1055/s-2003-40899>

- Kalmus, H., & Trotter, W. R. (1962). Direct assessment of the effect of age on P.T.C. sensitivity. *Annals of human genetics*, 26, 145–149. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1962.tb01321.x>
- Karrer, T., & Bartoshuk, L. (1991). Capsaicin desensitization and recovery on the human tongue. *Physiology & behavior*, 49(4), 757–764. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90315-f](https://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90315-f)
- Kim, B. Y., Lee, S. J., Yun, J. H., & Bae, J. H. (2021). Taste Dysfunction after Tonsillectomy: A Meta-analysis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 130(2), 205–210. <https://doi.org/10.1177/0003489420946770>
- Kim, U. K., Jorgenson, E., Coon, H., Leppert, M., Risch, N., & Drayna, D. (2003). Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5610), 1221–1225. <https://doi.org/10.1126/science.1080190>
- Klasser, G. D., Utsman, R., & Epstein, J. B. (2008). Taste change associated with a dental procedure: case report and review of the literature. *Journal (Canadian Dental Association)*, 74(5), 455–461.
- Kwak, I. Y., Kim, K. S., & Min, H. J. (2023). Gustatory dysfunction is related to Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *International forum of allergy & rhinology*, 13(10), 1949–1957. <https://doi.org/10.1002/alr.23158>
- Lalla, R. V., & Peterson, D. E. (2005). Oral mucositis. *Dental clinics of North America*, 49(1), 167–ix. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2004.07.009>
- Landis, B. N., Beutner, D., Frasnelli, J., Hüttenbrink, K. B., & Hummel, T. (2005). Gustatory function in chronic inflammatory middle ear diseases. *The Laryngoscope*, 115(6), 1124–1127. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000163750.72441.C3>
- Landis, B. N., & Just, T. (2009). Schmeckstörungen. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen* (S. 95-106). Thieme.
- Landis, B. N., & Just, T. (2010). Schmeckstörungen: Ein Update. *HNO*, 58(7), 650–655. <https://doi.org/10.1007/s00106-010-2145-3>

- Landis, B. N., & Lacroix, J.-S. (2006). Postoperative/Posttraumatic Gustatory Dysfunction. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 63, 242–254. <https://doi.org/10.1159/000093763>
- Landis, B. N., Welge-Luessen, A., Brämerson, A., Bende, M., Mueller, C. A., Nordin, S., & Hummel, T. (2009). "Taste Strips" - a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *Journal of neurology*, 256(2), 242–248. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0088-y>
- Li, X., Staszewski, L., Xu, H., Durick, K., Zoller, M., & Adler, E. (2002). Human receptors for sweet and umami taste. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(7), 4692–4696. <https://doi.org/10.1073/pnas.072090199>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019a). Zunge. In R. Lüllmann-Rauch & E. Asan (Hrsg.), *Taschenlehrbuch Histologie* (6., vollständig überarbeitete Auflage). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-163361>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019b). Geschmacksorgan. In R. Lüllmann-Rauch & E. Asan (Hrsg.), *Taschenlehrbuch Histologie* (6., vollständig überarbeitete Auflage, S.673–675). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-163361>
- Lyall, V., Alam, R. I., Phan, D. Q., Ereso, G. L., Phan, T. H., Malik, S. A., Montrose, M. H., Chu, S., Heck, G. L., Feldman, G. M., & DeSimone, J. A. (2001). Decrease in rat taste receptor cell intracellular pH is the proximate stimulus in sour taste transduction. *American journal of physiology. Cell physiology*, 281(3), C1005–C1013. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.281.3.C1005>
- Mandadi, S., & Roufogalis, B. D. (2008). ThermoTRP channels in nociceptors: taking a lead from capsaicin receptor TRPV1. *Current neuropharmacology*, 6(1), 21–38. <https://doi.org/10.2174/157015908783769680>
- Manzini, I., & Czesnik, D. (2009). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Schmeckens. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen* (S. 27–41). Thieme.
- Mastinu, M., Pieniak, M., Wolf, A., Green, T., Hähner, A., Niv, M. Y., & Hummel, T. (2022). A Simple Taste Test for Clinical Assessment of Taste and Oral Somatosensory Function-The "Seven-iTT". *Life (Basel, Switzerland)*, 13(1), 59. <https://doi.org/10.3390/life13010059>

- McManus, L. J., Stringer, M. D., & Dawes, P. J. (2012). Iatrogenic injury of the chorda tympani: a systematic review. *The Journal of laryngology and otology*, 126(1), 8–14. <https://doi.org/10.1017/S0022215111002039>
- Meißlinger, K. (2019). Somatoviszzerale Sensibilität. In H.-C. Pape, A. Kurtz, & S. Silbernagl (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (9., S. 705–738). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-163285>
- Merkonidis, C., Grosse, F., Ninh, T., Hummel, C., Haehner, A., & Hummel, T. (2015). Characteristics of chemosensory disorders--results from a survey. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 272(6), 1403–1416. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3210-4>
- Melis, M., Haehner, A., Mastinu, M., Hummel, T., & Tomassini Barbarossa, I. (2021a). Molecular and Genetic Factors Involved in Olfactory and Gustatory Deficits and Associations with Microbiota in Parkinson's Disease. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 4286. <https://doi.org/10.3390/ijms22084286>
- Melis, M., Mastinu, M., Pintus, S., Cabras, T., Crnjar, R., & Tomassini Barbarossa, I. (2021b). Differences in Salivary Proteins as a Function of PROP Taster Status and Gender in Normal Weight and Obese Subjects. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(8), 2244. <https://doi.org/10.3390/molecules26082244>
- Melis, M., Sollai, G., Mastinu, M., Pani, D., Cosseddu, P., Bonfiglio, A., Crnjar, R., Tepper, B. J., & Barbarossa, I. T. (2020). Electrophysiological Responses from the Human Tongue to the Six Taste Qualities and Their Relationships with PROP Taster Status. *Nutrients*, 12(7), 2017. <https://doi.org/10.3390/nu12072017>
- Melis, M., Yousaf, N. Y., Mattes, M. Z., Cabras, T., Messina, I., Crnjar, R., Tomassini Barbarossa, I., & Tepper, B. J. (2017). Sensory perception of and salivary protein response to astringency as a function of the 6-n-propylthioural (PROP) bitter-taste phenotype. *Physiology & Behavior*, 173, 163-173. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.01.031>
- Mennella, J. A., Jagnow, C. P., & Beauchamp, G. K. (2001). Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics*, 107(6), E88. <https://doi.org/10.1542/peds.107.6.e88>

- Mense, S. (2020). Gustatorisches System. In G. Aumüller, G. Aust, A. Conrad, J. Engele, J. Kirsch, G. Maio, A. Mayerhofer, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spanel-Borowski, G. Wennemuth, W. Wolff, & L. J. Wurzinger (Hrsg.), *Duale Reihe Anatomie* (5., korrigierte Auflage, S. 1241–1242). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-007-170976>
- Messlinger, K. (2019). Somatoviszzerale Sensibilität. In H.-C. Pape, A. Kurtz, & S. Silbernagl (Hrsg.), *Physiologie* (9., vollständig überarbeitete Auflage, S. 705–739). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-006-163285>
- Müller, C. A., & Renner, B. (2022). *Riech- und Schmeckstörungen richtig behandeln* (1. Aufl.). Facultas Verlags- und Buchhandls AG.
- Nguyen, H. M., Reyland, M. E., & Barlow, L. A. (2012). Mechanisms of taste bud cell loss after head and neck irradiation. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *32*(10), 3474–3484. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4167-11.2012>
- Nomura, K., Nakanishi, M., Ishidate, F., Iwata, K., & Taruno, A. (2020). All-Electrical Ca²⁺-Independent Signal Transduction Mediates Attractive Sodium Taste in Taste Buds. *Neuron*, *106*(5), 816–829.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.03.006>
- Ogawa, T., Irikawa, N., Yanagisawa, D., Shiino, A., Tooyama, I., & Shimizu, T. (2017). Taste detection and recognition thresholds in Japanese patients with Alzheimer-type dementia. *Auris, nasus, larynx*, *44*(2), 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2016.06.010>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, *276*(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Ott, I., Tebben, H., Losenhausen, H., & Issing, P. R. (2009). Verlauf der Chorda tympani bei Operationen des Mittelohres: Klinische Einteilung und ihre Bedeutung für postoperative Schmeckstörungen [Anatomical course of the chorda tympani nerve in middle ear surgery: clinical classification and relevance for postoperative gustatory

- dysfunction]. *Laryngo- rhino- otologie*, 88(9), 592–598. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1214393>
- Overberg, J., Hummel, T., Krude, H., & Wiegand, S. (2012). Differences in taste sensitivity between obese and non-obese children and adolescents. *Archives of disease in childhood*, 97(12), 1048–1052. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301189>
- Paxton, M. C., Hadley, J. N., Hadley, M. N., Edwards, R. C., & Harrison, S. J. (1994). Chorda tympani nerve injury following inferior alveolar injection: a review of two cases. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 125(7), 1003–1006. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1994.0191>
- Pérez, C. A., Huang, L., Rong, M., Kozak, J. A., Preuss, A. K., Zhang, H., Max, M., & Margolskee, R. F. (2002). A transient receptor potential channel expressed in taste receptor cells. *Nature neuroscience*, 5(11), 1169–1176. <https://doi.org/10.1038/nn952>
- Pingel, J., Ostwald, J., Pau, H. W., Hummel, T., & Just, T. (2010). Normative data for a solution-based taste test. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 267(12), 1911–1917. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1276-1>
- Pribitkin, E., Rosenthal, M. D., & Cowart, B. J. (2003). Prevalence and causes of severe taste loss in a chemosensory clinic population. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 112(11), 971–978. <https://doi.org/10.1177/000348940311201110>
- Prodi, D. A., Drayna, D., Forabosco, P., Palmas, M. A., Maestrale, G. B., Piras, D., Pirastu, M., & Angius, A. (2004). Bitter taste study in a sardinian genetic isolate supports the association of phenylthiocarbamide sensitivity to the TAS2R38 bitter receptor gene. *Chemical senses*, 29(8), 697–702. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh074>
- Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C., Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., & Strano, S. (2020). Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 39(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
- Romanov, R. A., Rogachevskaja, O. A., Bystrova, M. F., Jiang, P., Margolskee, R. F., & Kolesnikov, S. S. (2007). Afferent neurotransmission mediated by hemichannels in mammalian taste cells. *The EMBO journal*, 26(3), 657–667. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601526>

- Roper, S. D., & Chaudhari, N. (2017). Taste buds: cells, signals and synapses. *Nature reviews. Neuroscience*, *18*(8), 485–497. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.68>
- Rudenga, K., Green, B., Nachtigal, D., & Small, D. M. (2010). Evidence for an integrated oral sensory module in the human anterior ventral insula. *Chemical senses*, *35*(8), 693–703. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjq068>
- Sandell, M., Hoppu, U., Lunden, S., Salminen, M., Puolimatka, T., Laaksonen, O., Laitinen, K., & Hopia, A. (2015). Consumption of lingonberries by TAS2R38 genotype and sensory quality of texture-designed lingonberry samples. *Food Quality and Preference*, *45*, 166–170. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2015.06.015>
- Sandow, P. L., Hejrat-Yazdi, M., & Heft, M. W. (2006). Taste loss and recovery following radiation therapy. *Journal of dental research*, *85*(7), 608–611. <https://doi.org/10.1177/154405910608500705>
- Sauer, H., Ohla, K., Dammann, D., Teufel, M., Zipfel, S., Enck, P., & Mack, I. (2017). Changes in Gustatory Function and Taste Preference Following Weight Loss. *The Journal of pediatrics*, *182*, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.055>
- Schöbel, N., Radtke, D., Kyereme, J., Wollmann, N., Cichy, A., Obst, K., Kallweit, K., Kletke, O., Minovi, A., Dazert, S., Wetzels, C. H., Vogt-Eisele, A., Gisselmann, G., Ley, J. P., Bartoshuk, L. M., Spehr, J., Hofmann, T., & Hatt, H. (2014). Astringency is a trigeminal sensation that involves the activation of G protein-coupled signaling by phenolic compounds. *Chemical senses*, *39*(6), 471–487. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju014>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. H. (2022a). 4.14 Nervus trigeminus (V): Kern- und Versorgungsgebiete. In M. Schünke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll, & K. H. Wesker (Hrsg.), *Prometheus LernAtlas—Kopf, Hals und Neuroanatomie* (6. Auflage, S. 120–123). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b000000615>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. H. (2022b). 2.5 Geschmacksbahn. In M. Schünke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll, & K. H. Wesker (Hrsg.), *Prometheus LernAtlas—Kopf, Hals und Neuroanatomie* (6. Auflage, S. 516). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b000000615>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. H. (2022c). 5.24 Zunge (Lingua): Muskeln und Schleimhaut. In M. Schünke, E. Schulte, U. Schumacher, M.

- Voll, & K. H. Wesker (Hrsg.), *Prometheus LernAtlas—Kopf, Hals und Neuroanatomie* (6. Auflage). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b000000615>
- Simons, C. T., Boucher, Y., & Carstens, E. (2003). Suppression of central taste transmission by oral capsaicin. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(3), 978–985. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00978.2003>
- Shafer, D. M., Frank, M. E., Gent, J. F., & Fischer, M. E. (1999). Gustatory function after third molar extraction. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 87(4), 419–428. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(99\)70240-4](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(99)70240-4)
- Simon, S. A., de Araujo, I. E., Stapleton, J. R., & Nicolelis, M. A. (2008). Multisensory Processing of Gustatory Stimuli. *Chemosensory perception*, 1(2), 95–102. <https://doi.org/10.1007/s12078-008-9014-4>
- Soares, S., Kohl, S., Thalmann, S., Mateus, N., Meyerhof, W., & De Freitas, V. (2013). Different phenolic compounds activate distinct human bitter taste receptors. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(7), 1525–1533. <https://doi.org/10.1021/jf304198k>
- Soares, S., Brandão, E., Guerreiro, C., Soares, S., Mateus, N., & de Freitas, V. (2020). Tannins in Food: Insights into the Molecular Perception of Astringency and Bitter Taste. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(11), 2590. <https://doi.org/10.3390/molecules25112590>
- Soldatova, L., & Doty, R. L. (2018). Post-tonsillectomy taste dysfunction: Myth or reality?. *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*, 4(1), 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.02.008>
- Stangl, G.I. (2021). Geschmack und Geruch. In M. Föller & G. I. Stangl (Hrsg.), *Ernährungs- Physiologische und Praktische Grundlagen* (S. 233–256). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-61667-3>
- Steiner, J. E., Glaser, D., Hawilo, M. E., & Berridge, K. C. (2001). Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 25(1), 53–74. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00051-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00051-8)
- Stevens, D. R., Seifert, R., Bufe, B., Müller, F., Kremmer, E., Gauss, R., Meyerhof, W., Kaupp, U. B., & Lindemann, B. (2001). Hyperpolarization-activated channels HCN1

- and HCN4 mediate responses to sour stimuli. *Nature*, 413(6856), 631–635.
<https://doi.org/10.1038/35098087>
- Tepper B. J. (2008). Nutritional implications of genetic taste variation: the role of PROP sensitivity and other taste phenotypes. *Annual review of nutrition*, 28, 367–388.
<https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155458>
- Toffanello, E. D., Inelmen, E. M., Imoscopi, A., Perissinotto, E., Coin, A., Miotto, F., Donini, L. M., Cucinotta, D., Barbagallo, M., Manzato, E., & Sergi, G. (2013). Taste loss in hospitalized multimorbid elderly subjects. *Clinical interventions in aging*, 8, 167–174.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S37477>
- Tomita, H., & Ohtuka, K. (2002). Taste disturbance after tonsillectomy. *Acta otolaryngologica. Supplementum*, (546), 164–172.
<https://doi.org/10.1080/00016480260046571>
- Treede, R.-D., & Baumgärtner, U. (2019). Das somatosensorische System. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Hrsg.), *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (S. 644–665). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-564684>
- Turner, H. N., & Liman, E. R. (2022). The Cellular and Molecular Basis of Sour Taste. *Annual review of physiology*, 84, 41–58. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-060121-041637>
- Ugawa, S., Yamamoto, T., Ueda, T., Ishida, Y., Inagaki, A., Nishigaki, M., & Shimada, S. (2003). Amiloride-insensitive currents of the acid-sensing ion channel-2a (ASIC2a)/ASIC2b heteromeric sour-taste receptor channel. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(9), 3616–3622.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-09-03616.2003>
- Urquiaga, I., D'Acuña, S., Pérez, D., Dicenta, S., Echeverría, G., Rigotti, A., & Leighton, F. (2015). Wine grape pomace flour improves blood pressure, fasting glucose and protein damage in humans: a randomized controlled trial. *Biological research*, 48(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s40659-015-0040-9>
- Vandenbeuch, A., Clapp, T. R., & Kinnamon, S. C. (2008). Amiloride-sensitive channels in type I fungiform taste cells in mouse. *BMC neuroscience*, 9, 1.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-1>

- Vaz, S., Falkmer, T., Passmore, A. E., Parsons, R., & Andreou, P. (2013). The case for using the repeatability coefficient when calculating test-retest reliability. *PloS one*, *8*(9), e73990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073990>
- Ventura, A. K., & Worobey, J. (2013). Early influences on the development of food preferences. *Current biology: CB*, *23*(9), 401–408. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.02.037>
- Wang, M. F., Marks, L. E., & Frank, M. E. (2009). Taste coding after selective inhibition by chlorhexidine. *Chemical senses*, *34*(8), 653–666. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp047>
- Wang, T., Glendinning, J., Grushka, M., Hummel, T., & Mansfield, K. (2017). From the Cover: Drug-Induced Taste Disorders in Clinical Practice and Preclinical Safety Evaluation. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, *156*(2), 315–324. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw263>
- Whissell-Buechy, D., & Wills, C. (1989). Male and female correlations for taster (P.T.C.) phenotypes and rate of adolescent development. *Annals of human biology*, *16*(2), 131–146. <https://doi.org/10.1080/03014468700006982>
- Windfuhr, J. P., Schlöndorff, G., Sesterhenn, A. M., & Kremer, B. (2009). From the expert's office: localized neural lesions following tonsillectomy. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, *266*(10), 1621–1640. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-0910-2>
- Witt, M., & Reutter, K. (1996). Embryonic and early fetal development of human taste buds: a transmission electron microscopical study. *The Anatomical record*, *246*(4), 507–523. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199612\)246:4<507::AID-AR10>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199612)246:4<507::AID-AR10>3.0.CO;2-S)
- Wong, G. T., Gannon, K. S., & Margolskee, R. F. (1996). Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature*, *381*(6585), 796–800. <https://doi.org/10.1038/381796a0>
- Wolf, A., Illini, O., Uy, D., Renner, B., & Mueller, C. A. (2016). A new extension to the Taste Strips test. *Rhinology*, *54*(1), 45–50. <https://doi.org/10.4193/Rhino14.266>
- Yousaf, N. Y., Melis, M., Mastinu, M., Contini, C., Cabras, T., Tomassini Barbarossa, I., & Tepper, B. J. (2020). Time Course of Salivary Protein Responses to Cranberry-

Derived Polyphenol Exposure as a Function of PROP Taster Status. *Nutrients*, 12(9), 2878. <https://doi.org/10.3390/nu12092878>

Zhao, G. Q., Zhang, Y., Hoon, M. A., Chandrashekar, J., Erlenbach, I., Ryba, N. J., & Zuker, C. S. (2003). The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell*, 115(3), 255–266. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00844-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00844-4)

Zhu, Y., Thaploo, D., Han, P., & Hummel, T. (2023). Processing of Sweet, Astringent and Pungent Oral Stimuli in the Human Brain. *Neuroscience*, 520, 144–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.03.011>