

# Bag om smag

Alexander Fjældstad<sup>1,2,3,4</sup>, Henrique Fernandes<sup>1,5</sup>, Jens Randel Nyengaard<sup>6</sup> & Therese Ovesen<sup>1,2,5</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Flavour Institute, Aarhus Universitet
- 2) Flavour Klinikken, Øre-Næse-Hals-afdelingen, Regionalhospitalet Holstebro, Hospitalsenhed Vest
- 3) Department of Psychiatry, Warneford Hospital, University of Oxford
- 4) Karkirurgisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg
- 5) Center of Functionally Integrative Neuroscience, Aarhus Universitet
- 6) Institut for Klinisk Medicin – Center for Molekylær Morfologi, Sektion for Stereologi og Mikroskopi, Center for Stochastic Geometry and Advanced Bioimaging, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger  
2018;180:V08170627

Som en gatekeeperfunktion sidder smagsløg klar til at analysere de kemiske komponenter i mundhulen, hvorved synkning af uspiselige og potentielt toksiske emner kan undgås. Ud over dette medfødte forsvar fungerer smagssansen i et kompliceret sammenspil mellem reflekser og læring, mellem sansning og forventning, mellem nydelse og væmmelse. Et samspil, der kan bringes ud af balance og forårsage udtalte gener hos patienter med påvirket smagssans.

I denne artikel vil vi definere og redegøre for smagssansen samt give et fagligt udgangspunkt for, hvordan man kan forholde sig, når patienternes smagssans er påvirket. Initialt gennemgås forståelsen og vigtigheden af smag. Herefter følger en oversigt over den perifere og centrale bearbejdning af smag og de kliniske test til udredning af smagsforstyrrelser. Sidst gennemgås de mulige årsager til kvantitative og kvalitative ændringer af smagssansen samt behandlingsmuligheder.

## SMAG OG FLAVOUR

Betegnelsen smag er flertydig. Betydningen af ordet smag spænder fra vores individuelle præferencer – æstetiske såvel som smagspræferencer for fødevarer – til perceptionen af maden vi spiser. I daglig tale dækker betegnelsen smag tilmed ofte over de øvrige sanser, der stimuleres af maden, og ikke kun grundsmagene (surt, sødt, salt, bittert og umami). Især lugte- og smertestimuli fra maden betegnes ofte som smag. Smagsoplevelsen er en kompleks neural proces, som integrerer input fra både smagsløg, lugtesans og syn, såvel som temperatur og konsistens [1]. Man fristes derfor til at låne det engelske ord *flavour* for at favne de øvrige sanseindtryk. Denne flersidige forståelse af begrebet smag er vigtig at huske, når smag diskuteres – eller en eventuel smagsforstyrrelse hos en patient undersøges. Det er desuden vigtigt at fokusere på både lugte- og smagssansen, da opfattelserne af de kemiske stimuli kan være

svære at skelne fra hinanden. Årsagen til en subjektiv påvirket oplevelse af smag er derfor hyppigt en ændret lugtesans [2].

Smagssansen er vigtig for perceptionen af maden, og en intakt og velfungerende smagssans er essentiel for tilfredsstillelse og nydelse af mad. Smagssansen påvirker udvælgelsen og mængden af vores ernæringsmæssige indtag og dermed opretholdelsen af selve livet.

## SMAGSSANSENS PERIFERE ANATOMI OG FYSIOLOGI

Smagssansen er en kompleks, niveaudelt, neural proces, der starter i det perifere nervesystem, hvor elementer i maden aktiverer specialiserede kemoreceptorer i smagsløgene. Selvom det vigtigste bidrag til menneskelig smagsfunktion er tusindvis af smagsløg på tungen, findes der også smagsløg andre steder, især i ganen og epiglottis, men også i øvrige dele af larynx og pharynx. Smagsløgene er arrangeret i makroskopiske strukturer, der hver indeholder 50-100 smagsreceptorceller. Smagsløgene på tungen er makroskopisk arrangeret i tre forskellige papiller med forskelligt udseende og anatomisk placering: vallate, folliate og fungiforme papiller – alle indeholder dog de samme smagsreceptorceller (Figur 1A-D). De aflange smagsreceptorceller er indlejret i lagdelt epitel, hvor den apikale overflade er dækket af mikrovilli, der kommunikerer direkte med mundhulen gennem åbninger i epitelet, kaldet smagsporer. En sufficient spyttproduktion er således altafgørende for en kontinuerlig udvaskning og præsentation af nye stimuli gennem smagsporerne.

Der er morfologisk og funktionelt blevet identificeret forskellige typer smagsreceptorceller (Figur 1C). Type I-celler udgør typisk halvdelen af cellerne i et smagsløg og antages at have en støttende rolle ligesom gliacellerne i entralnervesystemet [3]. Type II-celler udtrykker G-proteinkoblede receptorer på de apikale mikrovilli til registrering af både sødt, bittert og umami. Type III-celler udtrykker ikke G-proteinkoblede receptorer, men danner konventionelle synapser med gustatoriske nervefibre og kan aktiveres af sure smagsstoffer. Samlet set er registreringen af smag afhængig af både G-proteinkoblede receptorer, ionkanaler og transmembrane transportproteiner, men ikke alle mekanismer bruges til registrering af de enkelte smagsstoffer (sødt, bittert, umami, surt, salt og måske andre smagsstoffer, såsom fedtsyrer og kulhydrater [4]). Aktiveringen involverer forskellige intracellulære veje

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Mange patienter lider af smagsdysfunktion.
- ▶ En påvirket smagssans kan have adskillige årsager, hvoraf mange er reversible.
- ▶ Behandlingen af smagsforstyrrelser

pga. medicin, orale infektioner og systemisk sygdom kan ofte foregå i primærsektoren. Ved yderligere undersøgelser kan henvisning til øre-næse-hals-læge, Flavour Klinikken eller anden relevant specialist være nødvendig.

(Figur 1D), der i sidste ende fører til frigivelsen af adenosintrifosfat til purinerge receptorer på den postsynaptiske membran af de smagsførende kranienner VII, IX og X.

Alle grundsmagene kan således registreres på hele tungen og ikke kun på afgrænsede områder som tidligere antaget [5], derfor kan lokaliseret testning være relevant. Grundet de forskellige mekanismer for aktivering af smag er det ligeledes vigtigt at teste alle grundsmagene og vurdere spyttproduktionen, når en subjektiv smagsforvrængning skal diagnosticeres.

### DEN CENTRALE BEARBEJDNING AF SMAG

Generelt kan det siges, at når et fødeemne placeres i munden, udløser det et multisensorisk perifert respons, som ad flere neurale veje formidles til central bearbejdning i hjernen. Oplysninger fra de smagsførende kranienner VII, IX og X transporteres til den rostrale nucleus tractus solitarii (NTS). Foruden input om smag, modtager NTS somatosensoriske input fra det trigeminale system og viscerele, vagale input med information om den fysiologiske status i gastrointestinkanalen. Fra NTS i medulla oblongata fortsætter de gustatoriske input videre gennem den ventroposteriore mediale kerne i thalamus til primær smagscortex i insula (Figur 1E-G). Nyere forskning tyder på, at projektioner fra grundsmagene er topografisk opdelt i funktionelt segregerede områder i insula [6]. En vigtig videre projektion af smagsstimuli fortsætter til den orbitofrontale cortex, hvor den bevidste opfattelse af smag foregår. Det er ligeledes i den orbitofrontale cortex, at multisensoriske input konfluere til vores opfattelse af *flavour* [7] (Figur 1H). Således er den bevidste opfattelse af smag en sammensat perception af alle de sanser, vi bruger til sansning af maden, hvilket forklarer, at betegnelsen smag ofte involverer andre sanser end smagssansen.

### KLINISKE TEST

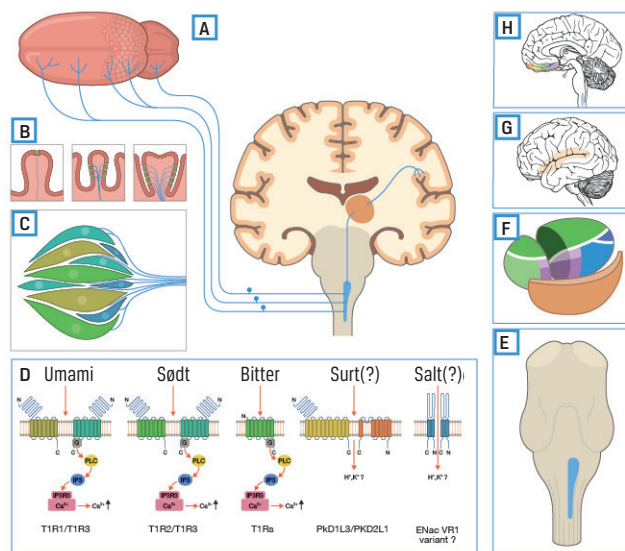
#### Metoder til vurdering af smagssansen

Der findes flere forskellige metoder til evaluering af smagssansen – de negligeres dog ofte i neurologiske undersøgelser og øre-næse-hals-undersøgelser. Som minimum bør der spørges ind til forandringer af lugte- og smagssansen, men der findes ligeledes metoder til kvantificerbar testning af smagssansen, nemlig kemisk testning og elektrogustometri.

Ved den kemiske smagstestning appliceres opløsninger, der repræsenterer grundsmagene lokalt på tungen i forskellige koncentrationer. Dråber eller filterpapir med smag appliceres på bestemte dele af tungen, hvilket muliggør en adskilt evaluering af de forskellige kranienner [8]. Denne kemiske smagstestning kan foregå som screening, simpel trinvis øgning af smagskoncentrationer eller med gentagne ascenderende og

### FIGUR 1

Perifer sansning og forbindelsen fra tungen til hjernen. A. Sansning af smag foregår gennem kraniennerne VII, IX og X, som alle sender input til nucleus tractus solitarii i hjernestammen. Herfra forløber signalet via thalamus til det primære smagscortex i insula. B. Papiller på tungen (fra venstre: fungiforme, folliate og vallate). C. Smagsløg med forskellige typer af smagsreceptorceller. D. Erkendte og formodede signaleringsveje for grundsmagene med angivelse af receptorer. E. Nucleus tractus solitarii i hjernestammen, hvor alle tre smagsførende kranienner mødes. F. Thalamus, der fungerer som relæstation for alle sanseindtryk (fraset lugtesansen). G. Insula, det primære smagscortex. H. Den orbitofrontale cortex ses flerfarvet, da det er et af de vigtigste områder for samling og bearbejdning af sanseindtryk, hvorfor det er et meget vigtigt område for *flavour*-bearbejdning.



descenderende koncentrationer, hvorved detektering af smagstærsklen med større nøjagtighed kan vurderes.

Ved elektrogustometri leveres en strøm til tungen (4-400  $\mu$ A), hvilket fremkalder en unik, metallisk smag, som kan udnyttes til at fastlægge smagstærsklen. Tærskelværdierne måles på seks forskellige anatomiske placeringer for at teste alle tre kranienner bilateralt [9].

Yderligere testning kan være nødvendig for at klarlægge ætiologien, og testning af spyttflow kan være indiceret, især ved xerostomi. Kraniennerne bør undersøges ved mistanke om nerveskade. En neurologisk undersøgelse kan ligeledes være værdifuld, især hvis indikation for billeddiagnostisk udredning overvejes.

#### Metoder til vurdering af lugtesansen

En hyppig sekundær årsag til nedsat/ændret smagsfunktion er olfaktorisk dysfunktion [10]. Man vil stadig kunne smage grundsmagene og naturligvis fornemme madens tekstur og fysiske egenskaber, men hovedparten af nuancerne i maden er væk.

Lugtesansen kan vurderes ved psykofysisk testning, såsom Sniffin' Sticks (Burghart GmbH, Wedel, Tyskland), der er valideret til brug i Danmark [11]. Den indledningsvis screening for olfaktorisk dysfunktion

TABEL 1

Opdeling af smagsfunktion i normal smagsfunktion samt kvantitative og kvalitative dysfunktioner [16].

Normogeusi	Normal gustatorisk sensitivitet og perception
<i>Kvantitativ dysgeusi</i>	
Hypergeusi	Gustatorisk hypersensitivitet sammenlignet med raske normale individer
Hypogeusi	Gustatorisk hyposensitivitet sammenlignet med raske normale individer
Ageusi:	
Komplet	Fuldstændigt tab af smagssansen
Funktionel	Udtalt tab af smagssansen hvor stimuli fra maden ikke registreres
Lokal	Tab af funktion af $\geq 1$ kranienerve
Partiel	Tab af $\geq 1$ grundsmage
<i>Kvalitativ dysgeusi</i>	
Parageusi	Ændret perception af smag
Fantogeusi	Sansning af smag uden stimuli

består af en vurdering af identifikationsevnen. Efterfølgende testes grænseværdi for registrering af lugt, diskriminationsevne og identifikationsevne [12, 13], og der foretages nasal endoskopi. Derudover kan retro-nasal testning appliceres [14], og der kan foretages bil-leddiagnostisk vurdering af sinonasale pladsforhold (vha. CT) eller centrale strukturelle ændringer (vha. MR-skanning i forskellige sekvenser (T1/T2/DTI)) [2].

### Smagsdysfunktion

#### Klassifikation af smagsdysfunktion

Mange faktorer kan påvirke smagssansen. Ud over tabet af nydelse og glæde ved et måltid kan smagstab medføre fare for vægttab eller ligefrem fejl- eller underernæring [15]. En situation, der absolut ikke fremmer rekonvalescens under behandlingen af kræft, da vægttab og nedsat appetit allerede har sat sit præg på disse patienter. *Hippokrates* var derfor forud for sin tid, da han skrev ordene: »Lad din mad være din medicin og

TABEL 2

Hyppigste årsager til smagsforstyrrelser belyst med eksempler i alfabetisk rækkefølge [10, 17, 28-30].

Udløsende årsag	Mekanisme	Mulig behandling
<i>Medikamenter</i>		
ACE-hæmmere	Påvirkning af smagsreceptorer eller signalering	Mediceringennemgang
Analgetika	Påvirkning af kemisk komposition eller produktion af spyt	Substitueret af vigtig medicin
Antiaritmika	Mange mekanismer er fortsat ukendte	Seponering af overflødig medicin
Antibiotika		Lindrende tiltag, herunder bedring af spytsekretion og kostændringer med øget tilsætning af krydderier, diversitet i tekstur m.m.
Antidepressiva		
Antihistaminer		
Antimykotika		
Antivirale		
Ca <sup>2+</sup> -antagonister		
Diuretika		
Stofskifteregulerende		
<i>Toksiner</i>		
Kemoterapi	Nedsat regeneration af smagsreceptorceller	Rygestop
Rygning	Ændringer af oral flora	Lindrende tiltag, herunder bedring af spytsekretion og kostændringer med øget tilsætning af krydderier, diversitet i tekstur m.m.
Stråleterapi	Påvirkning af smagsreceptorer eller signalering	
<i>Systemisk sygdom</i>		
Diabetes	Påvirkning af kemisk komposition eller produktion af spyt	Optimal behandling af grundsygdom – evt. ved specialist
Hypothyroidisme	Zinkmangel	Lindrende tiltag, herunder bedring af spytsekretion og kostændringer med øget tilsætning af krydderier, diversitet i tekstur m.m.
Lupus		
Malabsorption		
Nasal polypose		
Polyneuropati		
Sjögrens sygdom		
<i>Infektioner</i>		
Herpes zoster	Beskadigelse af centrale eller perifere nerver	Podning for svampe/bakterier
Hiv	Påvirkning af kemisk komposition eller produktion af spyt	Behandling af infektion
Oral <i>Candida</i>		
Orale bakterier		
Otitis media		
Øvre luftvejs-infektioner		
<i>Lokal beskadigelse</i>		
Kirurgisk	Beskadigelse af centrale eller perifere nerver	Evt. nerverekonstruktion
Lokalanalgesi	Neurotoksicitet	

ACE = angiotensinconverterende enzym.

din medicin være din mad«. Smagsdysfunktion findes i forskellige grader fra komplet tab af smagssansen til nedsat eller ændret smagssans (Tabel 1).

#### Årsager til smagsdysfunktion

De primære årsager til smagsdysfunktion er angivet i Tabel 2.

Medicin kan påvirke smagssansen ved direkte påvirkning af smagsreceptoren, påvirkning af transmissionsprocessen, via en ændring i centrale neurale processer eller mere indirekte ved påvirkning af spyttproduktionen/-flowet. For en detaljeret liste over medikamenter, der nedsætter spyttproduktionen, se [17].

Toksiske påvirkninger af tungen giver ofte smagsdysfunktion. Op mod 86% af patienterne, som har hoved-hals-kræft og får stråling eller stråle-kemo-terapi, oplever betydelig påvirkning af deres smagsfunktion [18] – varierende fra dysgeusi til ageusi, hvilket sammen med mukositis, dysfagi og xerostomi medvirker til appetitløshed, væggtab, fejlernæring og i sidste ende øget morbiditet [19]. En toksisk smagsdysfunktion ses ligeledes som følge af rygning, hvor en nedsat gustatorisk sensitivitet for alle grundsmage forekommer uafhængigt af nikotinerge effekter [20].

Infektioner såsom oral *Candida* og otitis media kan ligeledes give smagsforstyrrelser [21]. Den blotte tilstedeværelse i mundhulen af svampesporer uden synlige belægninger er nok til at påvirke smagssansen [22].

Ved beskadigelse af smagsnerverne kan perceptionen af smag forvrænges. Grundet innervation af smagssansen fra tre kraniennerver kan et tab af smagssansen være lokaliseret til unilaterale deficit på dele af tungen eller i svelget. Smagstab identificeres derfor ofte først lang tid efter beskadigelse af kraniennerver. Ud over kranietraumer kan beskadigelse af nerverne ske som følge af infektion (otitis media) eller kirurgi, såsom ørekirurgi (corda tympani) eller tonsillektomi (N. IX) [23]. Til trods for makroskopisk bevarelse af nerverne under operationer kan der forekomme smagsdysfunktion [24].

Ved zinkmangel er ændringer af lugte- og smagssans blandt de hyppigste symptomer. Endelig er aldring også forbundet med en øget smagstærskel [25].

#### Behandling af smagsdysfunktion

Prognosen for at genvinde normogeusi afhænger af både ætiologi og patientens demografi.

Ved toksiske skader er smagssansen påvist at have regenerativt potentiale efter fjernelse af de toksiske stoffer, hvilket ses ved seponering af medikamenter [26] og efter stråle- og kemoterapi hos patienter med kræft. Dette er også tilfældet hos rygere, hvor den gu-

statoriske sensitivitet langsomt normaliseres efter rygeophør. Når orale svampeinfektioner og latent forekomst af svampesporer behandles, ses der ofte en normalisering af smagssansen [22]. Lokalbehandling med mikstur eller oral gel anbefales som førstevalg. Ved recidiverende infektion kan systemisk behandling være nødvendig. Det skal dog bemærkes, at svampemidler, såsom terbinafin, ligeledes har almindelige bivirkninger i form af smagsforstyrrelser.

Ved nedsat smagssans pga. kronisk otitis media kan tympanoplastik forbedre smagssansen [21]. Efter nerveskader er alder en vigtig prognostisk faktor, idet yngre patienter oftere genvinder den gustatoriske funktion. Ved skade på chorda tympani efter tympanoplastik, genvinder hovedparten af de yngre patienter således funktionen af smagssansen, mens under halvdelen af de ældre patienter genvinder normal funktion [27].

#### SUMMARY

Alexander Fjældstad, Henrique Fernandes,  
Jens Randel Nyengaard & Therese Ovesen:  
The sense of taste in a clinical setting  
Ugeskr Læger 2018;180:Vo8170627

As a gatekeeper, taste buds forage chemical to identify both nutrition and toxins. This can be the decisive difference between initiating the swallow reflex or spitting out the oral contents. In addition to this simple function the sense of taste takes part in more complex relations such as reflexes vs learning, perception vs expectation, and pleasure vs disgust. All relations, which can be perturbed into unbalance, create great discomfort in patients suffering from a dysfunctional sense of taste. This review discusses the most important mechanisms of taste function and dysfunction as well as the possible avenues for treatment of the disorders.

**KORRESPONDANCE:** Alexander Fjældstad. E-mail: alefja@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 2. januar 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 30. april 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Fjældstad A, van Hartevelt TJ, Kringelbach ML. Pleasure of food in the brain. I: Piqueras-Fiszman B, Spence C, red. Multisensory flavor perception 1st ed. Elsevier Ltd, 2016:211-34.
2. Fjældstad A, Clausen CH, Kjærgaard T et al. Lugtesansen har stor klinisk relevans. Ugeskr Læger 2015;177:265-9.
3. Dvoryanchikov G, Sinclair MS, Perea-Martinez I et al. Inward rectifier channel, RDMK, is localized to the apical tips of glial-like cells in mouse taste buds. J Comp Neurol 2009;517:1-14.
4. Roper SD, Chaudhari N. Taste buds: cells, signals and synapses. Nat Rev Neurosci 2017;18:485-97.
5. Trivedi BP. Gustatory system: the finer points of taste. Nature 2012; 486:S2-3.
6. Chen X, Gabitto M, Peng Y et al. A gustotopic map of taste qualities in the mammalian brain. Science 2011;333:1262-6.
7. Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET et al. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. Cereb Cortex 2003;13:1064-71.
8. Webb J, Bolhuis DP, Ciccerola S et al. The relationships between common measurements of taste function. Chemosens Percept 2015;8: 11-8.
9. Berling K, Knutsson J, Rosenblad A et al. Evaluation of electrogustometry and the filter paper disc method for taste assessment. Acta Otolaryngol 2011;131:488-93.

10. Malaty J, Malaty IAC. Smell and taste disorders in primary care. *Am Fam Physician* 2013;88:852-9.
11. Fjældstad A, Kjærgaard T, van Hartevelt TJ et al. Olfactory screening: validation of sniffin' sticks in Denmark. *Clin Otolaryngol* 2015;40:545-50.
12. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR et al. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22:39-52.
13. Niklassen A, Oversen T, Fernandes H et al. Danish validation of sniffin' sticks olfactory test for threshold, discrimination, and identification. *Laryngoscope* 20. dec 2017 (e-pub ahead of print).
14. Renner B, Mueller CA, Dreier J et al. The candy smell test: a new test for retronasal olfactory performance. *Laryngoscope* 2009;119:487-95.
15. Sánchez-Lara K, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D et al. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. *Nutr J* 2010;9:2441-6.
16. Fark T, Hummel C, Hähner A et al. Characteristics of taste disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1855-60.
17. Wolff A, Joshi RK, Ekström J et al. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D* 2016;17:1-28.
18. Ijpmä I, Renken RJ, Horst ter GJ et al. Metallic taste in cancer patients treated with chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2015;41:179-86.
19. Solemdal K, Møinichen-Berstad C, Mowe M et al. Impaired taste and increased mortality in acutely hospitalized older people. *Chem Senses* 2014;39:263-9.
20. Mela DJ. Gustatory function and dietary habits in users and nonusers of smokeless tobacco. *Am J Clin Nutr* 1989;49:482-9.
21. Krishna A, Babu SV, Mohiyuddin SMA et al. Gustatory function in chronic otitis media (mucosal type) before and after tympanoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;274:95-9.
22. Sakashita S, Takayama K, Nishioka K et al. Taste disorders in healthy "carriers" and "non-carriers" of candida albicans and in patients with candidosis of the tongue. *J Dermatol* 2004;31:890-7.
23. Heiser C, Landis BN, Giger R et al. Taste disorders after tonsillectomy: a long-term follow-up. *Laryngoscope* 2012;122:1265-6.
24. Maeda E, Katsura H, Nin T et al. Change of somatosensory function of the tongue caused by chorda tympani nerve disorder after stapes surgery. *Laryngoscope* 2017;112:52-6.
25. Bartoshuk LM. Taste. *Ann N Y Acad Sci* 1989;561:65-75.
26. Barlow LA. Progress and renewal in gustation: new insights into taste bud development. *Development* 2015;142:3620-9.
27. Sone M, Sakagami M, Tsuji K et al. Younger patients have a higher rate of recovery of taste function after middle ear surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:967-9.
28. Welge-Lüssen A. Re-establishment of olfactory and taste functions. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2005;4:Doc06.
29. Douglass R, Heckman G. Drug-related taste disturbance. *Can Fam Physician* 2010;56:1142-7.
30. Wang T, Glendinning J, Grushka M et al. Drug-induced taste disorders in clinical practice and preclinical safety evaluation. *Toxicol Sci* 2017;156:315-24.