

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universitätsklinik
Carl Gustav Carus Dresden
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Th. Zahnert

**Unterschiede in der Verarbeitung von Duftreizen mit trigeminaler Komponente
bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und Rhinitis allergica**

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Georg Karl Ludwig Lober
aus Potsdam

Dresden 2021

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
2 Stand der Wissenschaft	6
2.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems	6
2.2 Anatomie und Physiologie des trigeminalen Systems	9
2.3 Die chronische Rhinosinusitis	11
2.3.1 Definition und Formen	11
2.3.2 Ätiologie, Lokalisation und Pathophysiologie	12
2.3.3 Symptome, Diagnostik und Therapie	13
2.3.4 Chronische Rhinosinusitis und allergische Diagnostik	15
2.3.5 Chronische Rhinosinusitis und trigeminales System	15
2.4 Die allergische Rhinitis	16
2.4.1 Definition, Lokalisation, Formen und Inzidenz	16
2.4.2 Ätiologie und Pathophysiologie	17
2.4.3 Symptome, Diagnostik und Therapie	19
2.5 Vergleich der Entzündungen zwischen allergischer Rhinitis und CRSwNP und deren Einfluss auf trigeminale TRP-Kanäle	20
2.5.1 Die TRP-Kanal Familie	21
2.5.2 TRP-Kanäle bei verschiedenen Typ 2 Entzündungszellen	21
2.5.3 Vergleich AR und CRSwNP mit Fokus auf TRP-Kanäle	22
2.6 Psychophysische und elektrophysische Testverfahren	25
2.6.1 Das trigeminale ereigniskorrelierte Potential	26
2.6.2 Das negative Mukosapotential	27
2.7 Zielstellung der Arbeit	27
3 Methodik und Studiendesign	29
3.1 Auswahlkriterien und Testpersonen	29
3.2 Versuchsablauf	29
3.3 Testgruppen	30
3.3.1 Allergie	30
3.3.2 CRSwNP	31
3.3.3 Lund-Kennedy Score	31
3.3.4 Lildholdt-Scale	31
3.4 Anamnese und Voruntersuchungen	32
3.4.1 „Sniffin-Sticks“ – Test	32
3.4.2 CO ₂ -Schwellen-Messung	33

3.4.3 Endoskopie der Nase	34
3.5 Elektrophysiologische Untersuchung.....	34
3.5.1 Die velopharyngeale Atemtechnik.....	34
3.5.2 Messung von NMP und TERP	35
3.5.3 Die Messelektrode	35
3.5.4 Olfaktometer	36
3.5.5 Gasgemische und Versuchsablauf.....	37
3.6 Feedback mithilfe der numerischen Bewertungsskala (NRS)	38
3.7 Auswertung der Potentiale.....	38
4 Ergebnisse.....	41
4.1 Testpersonen und Altersverteilung	41
4.2 Psychophysische Untersuchungen.....	42
4.3 Trigeminale Schwellenmessung.....	43
4.4 Negative-Mukosa-Potentiale	44
4.4.1 NMP Amplitudendifferenzen.....	44
4.4.2 NMP Latenzzeiten	45
4.5 Trigeminale ereigniskorrelierte Potentiale (TERP)	46
4.5.1 TERP Amplitudendifferenzen.....	47
4.5.2 TERP Latenzzeiten	47
4.6 Numerische Bewertungsskala (NRS)	49
4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	50
5 Diskussion	52
5.1 Einfluss der Allergie auf die trigeminale Sensitivität.....	52
5.2 Einfluss der CRSwNP auf die trigeminale Sensitivität.....	55
5.3 Hypothetischer Vergleich AR und CRSwNP.....	59
5.4 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die trigeminale Sensitivität.....	60
5.5 Diskussion der Testmethodik.....	61
5.5.1 Elektrophysiologische NMP-Messung.....	61
5.5.2 CO ₂ -Schwellen-Test	61
5.5.3 Weitere Einflussfaktoren und Testgeräte.....	62
5.6 Schlussfolgerungen.....	62
6 Ausblick.....	63
7 Zusammenfassung	64
8 Summary	65
9 Abkürzungsverzeichnis.....	66
10 Abbildungsverzeichnis.....	68

11 Tabellenverzeichnis	69
12 Literaturverzeichnis	70
13 Anhang.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
13.1 Fragebögen.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
13.2 Bild NMP	Fehler! Textmarke nicht definiert.
14 Erklärungen.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
14.1 Selbstständigkeitserklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
14.2 Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	Fehler! Textmarke nicht definiert.
14.3 Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Einleitung

Woran denken wir, wenn wir das Wort „Duft“ hören. Viele werden dieses Wort sofort mit gut gewürztem Essen oder aber mit dem speziellen Geruch beim Kochen assoziieren. Andere denken an duftende Blumenbete, Rosenduft oder den schwer zu beschreibenden Duft, den das Meer verströmt, wenn man davorsteht. Gerüche sind allgegenwärtig, viele davon nehmen wir nur unbewusst wahr, aber wenn wir uns auf einen bestimmten Duft konzentrieren, verstärkt sich der Sinneseindruck. Viele von uns wissen jedoch gar nicht, wofür man den Geruchssinn überall braucht, sei es bewusst oder unbewusst. Denkt man zum Beispiel an die Partnersuche und Partnerwahl oder an die Stimmungsabhängigkeit durch Gerüche, auch an das Detektieren von verdorbenen Speisen mithilfe unseres Geruchssinnes. Daneben finden gesellschaftliche Feiern wie Hochzeiten, Geburtstage und Jubiläen rund ums Essen statt; Kommunikation entsteht beim Essen, durch das Essen und in Bezug auf das Essen. Hier wird deutlich, dass Essen, Kommunikation und ein intakter Geruchssinn und Geschmackssinn elementare Bestandteile unserer Gesellschaft sind. Jetzt stellen Sie sich vor, für eine Zeit lang Ihre Fähigkeit des Riechens zu verlieren. Jeder von uns hat das schon einmal bei einer Erkältung erlebt. Die Nase läuft ständig, sehr oft muss man niesen und sich schnäuzen, das Essen schmeckt plötzlich nur noch fad und auch die Stimmung leidet deutlich. Viele von uns erfahren gerade jetzt durch die aktuelle Corona-Pandemie was es bedeutet, für eine längere Zeit nicht mehr richtig Riechen und Schmecken zu können. Das Riechen ist eben nicht nur ein „nice to have“, sondern ein grundlegender Bestandteil menschlichen Handelns, welcher unsere Kommunikation und Reaktion mit beeinflusst.

Auch bei einer Allergie ist die Nase meistens mitbetroffen. Ein Großteil des Jahres verbringen allergische Patienten mit ständigem Niesen und einer chronisch gereizten Nase, welche einen täglichen Dauerstress verursacht. Bei anderen Patienten entstehen durch eine chronische Entzündung Schleimhautwalle (Polypen) in der Nase, welche das Riechen erschweren und teils sogar den Geruchssinn komplett ausschalten. Diese Patienten verbringen ein Großteil ihres Lebens mit wiederholten Nasenoperationen und Geruchseinschränkungen. Mit diesen beiden Patientengruppen wird sich die vorliegende Arbeit auseinandersetzen. Dabei wird auf die Sensibilität der Nase, lokale Faktoren sowie Entzündungsprozesse bei Patienten mit allergischer Rhinitis und chronischer Rhinosinusitis mit Polypen eingegangen. Ziel ist es, den Weg weiterer therapeutischer Optionen auf Grundlage von Erkenntnissen lokaler Prozesse der Nasenschleimhaut zu ebnet. Gerade Forschung im Bereich der Diagnostik und Therapie von Allergien und den daraus resultierenden Symptomen ist in Anbetracht steigender Inzidenzen bei Kindern und Jugendlichen zukunftsweisend.

2 Stand der Wissenschaft

2.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems

Die Nase bildet einen Eingang zu den Atemwegen und stellt somit auch die Eintrittspforte für Duftmoleküle und den primären Ort der Duftwahrnehmung dar. Dabei dienen die Nasenhöhlen mit auskleidendem Epithel unter anderem als Filterfunktion für Schmutzpartikel, als Resonanzraum für den Stimmapparat sowie zur olfaktorischen und chemosensorischen Wahrnehmung von Gerüchen und Schmerz (Hilberg, 2002). Damit die Wahrnehmung des Duftreizes vom Menschen möglich ist, bedarf es eines Moleküls, welches bei Bindung an die olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) eine Signalkaskade auslöst. Dabei gibt es zwei mögliche Wege, einmal orthonasal durch die Nasenlöcher oder retronasal über die Mundhöhle und den Oropharynx damit das Molekül den Nasopharynx mit der sich darin befindlichen Riechspalte erreichen kann.

Die Nasenhöhle ist von Ästen des Nervus trigeminus, dem fünften Hirnnerven, sensibel ausgekleidet und bildet das sogenannte respiratorische Epithel mit seinen zahlreichen Zilien. Zur Zilienbarrierefunktion und zur Abwehr potentieller Noxen wird ein Sekret aus der Flüssigkeit der Nasendrüsen sowie aus den Muzinen der Becherzellen gebildet. Dieses muss eine bestimmte Viskosität ausweisen, damit Partikeltransport und Zilienmotilität einwandfrei funktionieren und sich keine Infektionen ausbreiten (Watelet and Van Cauwenberge, 1999).

Der eigentliche Zielpunkt der Duftmoleküle ist jedoch das sogenannte olfaktorische Epithel, welches vom Nervus olfactorius, dem ersten Hirnnerven gebildet wird. Dieses erstreckt sich ausgehend von der mittleren Nasenmuschel bis ins Nasendach und nimmt eine Fläche von circa zwei bis fünf Quadratzentimetern ein (Moran et al., 1982; Jafek, 1983; Leopold et al., 2000). Es besteht aus regulatorischen Stützzellen, Basalzellen sowie den ORN (siehe Abbildung 1). Zudem sondern die in der Lamina propria liegenden Bowman-Drüsen ein seröses Sekret ab, welches zur pH-Regulation und Immunabwehr dient (Mellert et al., 1992). Speziell ist es auch für die Bindung der Geruchsmolekülliganden an die ORN unabdingbar und trägt somit einen wichtigen ersten Schritt zur Geruchswahrnehmung bei (Pelosi, 2001; Witt and Hansen, 2008).

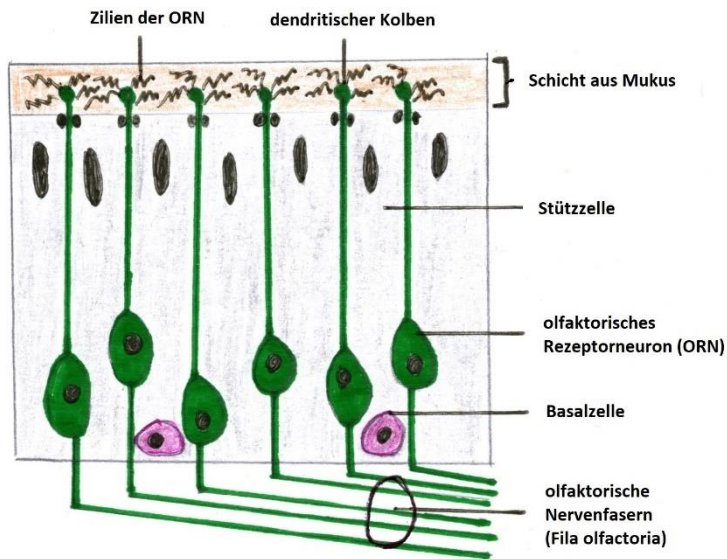


Abbildung 1: Schemazeichnung des olfaktorischen Epithels: Duftmoleküle binden über die Zilien in der Mukusschicht an die ORN. Daraufhin wird eine Signalkaskade (siehe Abb. 2) in den Gang gesetzt, die zur Bildung eines Aktionspotentials führt. Diese werden über die olfaktorischen Fasern (Fila olfactoria) durch die Lamina cribrosa bis zu den Mitralzellen des Bulbus olfactorius geleitet. Die ziegelsteinartigen Stützzellen sind Epithelzellen, die der Gewebestatik dienen und zum Metabolismus des Riechepithels beitragen. Zudem dienen sie der Schleimsekretion. Unterhalb der Stützzellen finden sich die Basalzellen, die das Stammzellreservoir der Riechzellen darstellen, nach ca. 60 Tagen absterben und durch neue Zellen ersetzt werden (modifiziert gezeichnet nach Lüllmann-Rauch und Paulsen, 2012).

Bindet nun ein Duftmolekül an die ORN des olfaktorischen Epithels wird eine Signalkaskade über eine G-Protein-gekoppelte Adenylatzyklase in Gang gesetzt (Jones and Reed, 1988). Daraufhin wandelt diese das Adenosintriphosphat (ATP) in den second Messenger zyklisches Adenosinmonophosphat um (cAMP). Dieser führt wiederum zu einer Öffnung von Kationenkanälen, durch die Ca^{2+} -Ionen und Na^{+} -Ionen in den intrazellulären Raum einströmen (Firestein et al., 1991). Die Ca^{2+} -Ionen aktivieren einen Cl^{-} -Ionenkanal, durch den Cl^{-} -Ionen aus der Zelle strömen, wodurch das Membranpotential positiver wird und ein Aktionspotential ausgelöst wird (Firestein, 2001) (siehe Abbildung 2).

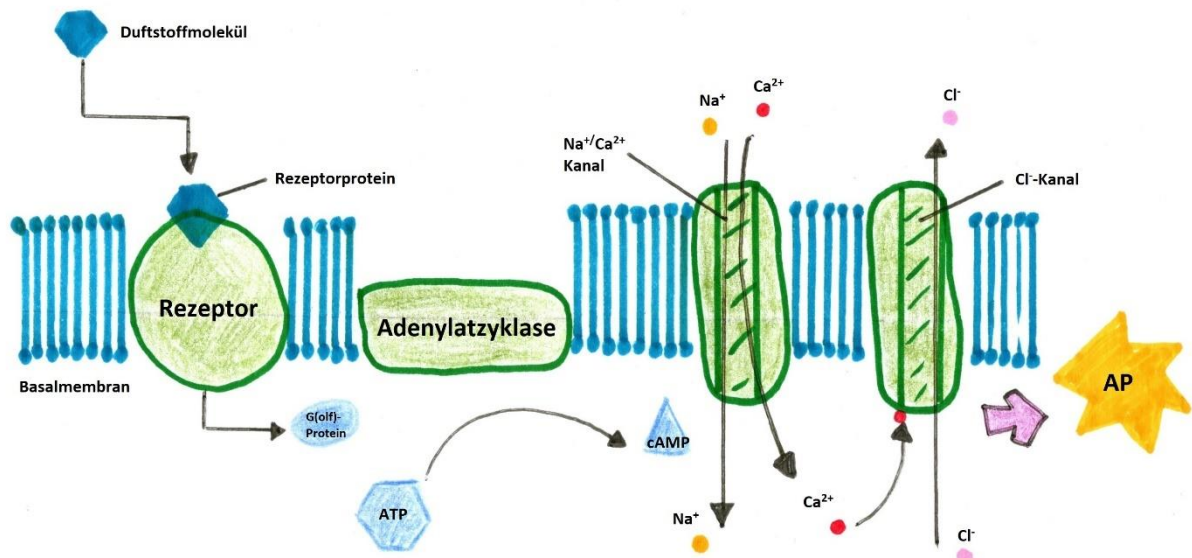


Abbildung 2: Schemazeichnung der Vorgänge in einem ORN: Aktivierung der G-Protein-gekoppelten Signalkaskade durch Bindung eines Duftstoffmoleküls an ein Rezeptorprotein. Nach Bindung eines Duftmoleküls wird eine G-Protein gekoppelte Adenylatzyklase aktiviert, die ATP in cAMP umwandelt. Der second Messenger cAMP öffnet anschließend einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Kanal, durch den die Ionen in den intrazellulären Raum einströmen. Die Ca^{2+} -Ionen aktivieren wiederum einen Cl^- -Kanal, durch den die Ionen aus der Zelle strömen, das Membranpotential positiver wird und ein Aktionspotential resultiert (AP=Aktionspotential, ATP = Adenosintriphosphat, cAMP = zyklisch Adenosinmonophosphat, G(olf)-Protein = olfaktorisches G-Protein) (modifiziert gezeichnet nach Witt und Hansen, 2008).

Die ORN differenzieren sich zeitlebens neu aus Stammzellen (Graziadei und Monti Graziadei, 1983) und wandern somit immer wieder neu in den Bulbus olfactorius ein (Curtis et al., 2007). Durch ihren direkten Zugang zum Gehirn werden sie als primäre Sinneszellen bezeichnet. Zudem zeichnet die ORN ihre einzigartige Lage darin aus, dass sie die externe Umwelt direkt mit zentralen Strukturen des Gehirns verbinden. In der Mukusschicht auf dem Epithel befinden sich die dendritischen Kolben mit den Rezeptorproteinen der ORN. Für einen Rezeptor codiert ein Gen (Buck und Axel, 1991), von denen der Mensch circa 200-400 hat (Sosinsky et al., 2000; Niimura und Nei, 2003). Dabei kann ein Duftmolekül mehrere Rezeptoren binden wobei ein ORN nur einen spezifischen Rezeptor besitzt (Malnic et al., 1999; Hatt, 2007).

Die ORN ziehen gebündelt als Fila olfactoria durch die Siebbeinplatte in den in der vorderen Schädelgrube liegenden paarig angelegten Bulbus olfactorius, der eine Ausstülpung des Gehirns darstellt. Hier kommt es über Verbindungen der Axone der ORN mit den dendritischen Ausläufern der Mitralzellen zur synaptischen Verschaltung (Witt und Hansen, 2008). Es findet eine Konvergenz und Sortierung der Geruchsinformationen statt (Müller et al., 2005), da 12-30 Millionen ORN auf 5000 bis 8000 Glomeruli zusammenlaufen. Dabei stellt ein Glomerulus einen bestimmten Rezeptortyp dar, auf den mehrere Axone ORN desselben Rezeptors projizieren (Mombaerts, 2006). Könerzellen und Interneurone hemmen dabei die Mitralzellen und kontrastieren damit die Duftwahrnehmung (Witt and Hansen,

2008). Die extrabulbären Fasern der Mitralzellen gelangen zu den sekundären Arealen des olfaktorischen Kortex, welche über beide Hemisphären verteilt liegen. Dabei werden piriformer Kortex im Übergang zwischen Frontal- und Temporallappen und entorhinaler Kortex im Temporallappen sowie die Amygdala mit Hippocampus und der Nucleus olfactorius anterior (AON) angesteuert (Zou et al., 2005). Bei der räumlichen Nähe zum limbischen System mit Amygdala und dem Hippocampus wird die Verbindung zwischen Geruchswahrnehmung und emotionalen Erlebnissen und Erinnerungen deutlich. Zur Kodierung der Riechqualität einzelner Gerüche und dem Erfassen von Molekülstrukturen soll der piriforme Kortex eine große Rolle spielen (Gottfried et al., 2006). Weitere Verschaltungen in tertiäre olfaktorische Strukturen laufen über den piriformen und entorhinalen Kortex sowie die Amygdala zum orbitofrontalen Kortex und zur Insel. Weiterhin laufen Verschaltungen über den AON und die Kommissura anterior zum kontralateralen Bulbus olfactorius. In den tertiären Zentren wie der Inselrinde sollen olfaktorische und anderen Sinnes-Modalitäten wie das Schmecken (Witt and Hansen, 2008) integriert werden. Der orbitofrontale Kortex gilt als Zentrum für das Arbeitsgedächtnis, und spielt bei der Erkennung von Düften und Belohnungsvorgängen eine Rolle (Rolls, 2004).

2.2 Anatomie und Physiologie des trigeminalen Systems

Neben dem olfaktorischen System spielt auch das chemosensorische System mit dem Nervus trigeminus im Riechprozess eine sehr wichtige Rolle. Der fünfte Hirnnerv ist ein gemischt somatosensibler und viszeromotorischer Nerv, der über seine drei großen Äste – den Nervus ophthalmicus, Nervus maxillaris und den Nervus mandibularis - verschiedenste Bereiche des Gesichts und der Mundhöhle versorgt (Trepel, 2015). Kleinste freie Nervenendigungen finden sich in der Mukosa des respiratorischen Epithels und in solitären chemosensorischen Zellen (solitary chemosensory cells = SCC). Die SCC, welche ubiquitär in nasalen Raum, den Atemwegen aber auch im Verdauungstrakt vorkommen (Silver and Finger, 2009), sollen auch bei Inflammationsprozessen eine Rolle spielen und aktivieren zudem trigeminale Nozizeptoren (Saunders et al., 2014).

Eine besondere Funktion des Nervus trigeminus ist die Wahrnehmung von Berührungen, Temperatur und vor allem Schmerz bei bestimmten Duftreizen (Kelly J, 1991; Sekizawa and Tsubone, 1994). In Studien wurde gezeigt, dass die freien Nervenenden des Nervus Trigeminus im anterioren Teil der Nase sowie dem mittleren Septum dichter liegen und damit an diesen Stellen auf trigeminale Reize sensibler reagieren. Damit wird dem trigeminalen System der Nase eine wichtige Rolle als „Wächter“ der Atemwege zur Warnung vor toxischen Substanzen zugeschrieben. (Scheibe et al., 2006; 2008; 2012; Meusel et al., 2010; Poletti et al., 2017). Über die trigeminalen Rezeptoren können auch Reflexe wie Niesen und

Husten ausgelöst werden (Baraniuk und Kim, 2007). Auch der Luftfluss durch die oberen Atemwege wird über das trigeminale System wahrgenommen und kann durch die Inhalation von Menthol subjektiv verstärkt werden (Eccles und Jones, 1983; Lindemann et al., 2008). Eine Verminderung der Flusswahrnehmung führt beispielsweise bei der CRS zu einer subjektiv empfundenen Obstruktion der oberen Atemwege (Saliba et al., 2016). In einigen Studien zeigte sich zudem, dass Frauen empfindlicher auf trigeminale Reize reagieren als Männer (Hummel et al., 1998b; Frasnelli et al., 2006).

Analog zum olfaktorischen System interagieren die Liganden beim chemosensorischen System vermutlich mit Rezeptoren der „transient receptor potential“ - Familie (TRPs), welche verschiedene Ionenkanäle darstellen. Dabei konnten für Empfindungen wie Hitze oder Stechen TRPV-1-Ionenkanäle gefunden werden, die durch Capsaicin (Caterina et al., 1997) und Kohlenstoffdioxid (CO₂) (Shimizu et al., 2014) aktiviert wurden. TRPM-8-Kanäle wurden im Zusammenhang mit Kälteempfindung durch die Aktivierung von Menthol und Eucalyptol gefunden (Peier et al., 2002; Chuang et al., 2004). Zudem wurden Inflammationsprozesse und Empfindungen von Kälte und Brennen bei der Aktivierung von TRPA-1-Ionenkanälen gemessen (Bandell et al., 2004; Bautista et al., 2006). Neben den Kanälen der TRP-Familie existieren noch weitere Chemorezeptoren wie die säureempfindlichen Ionenkanäle (acid-sensing ion channels = ASIC), die auf PH-Veränderungen ins saure Milieu reagieren und damit bei entzündlichen Vorgängen aktiviert werden (Immke und McCleskey, 2003; Kweon and Suh, 2013).

Nach Aktivierung der Rezeptoren werden die chemosensorischen Informationen über A δ -Fasern und C-Fasern weitergeleitet (Anton and Peppel, 1991). Dabei sind die myelierten A δ -Fasern eher für stechende Empfindungen, unmyelierte C-Fasern für brennende Gefühle verantwortlich. Stechende Schmerzen sind primär und beginnen meist direkt nach dem Reiz, wobei brennende Wahrnehmungen sekundär sind und erst kurze Zeit später auftreten. Zudem gibt es Unterschiede in der Wahrnehmung bei verschiedenen Reizintensitäten eines chemosensorischen Reizes (Torebjörk und Hallin, 1970; 1973; Cain, 1974; Mackenzie et al., 1975; Hummel, 2000).

Nach der Weiterleitung der chemosensorischen Reize werden diese in verschiedenen Arealen des Gehirns verarbeitet. Dabei werden unter anderem das Cerebellum, der Thalamus, die Insula, somatosensorischer und orbitofrontale Kortex sowie der Gyrus cinguli angesteuert (Boyle et al., 2007; Albrecht et al., 2010). Bei der Verarbeitung der Reize werden die trigeminalen Reize primär ipsilateral verarbeitet (Kollndorfer et al., 2015) wobei dem Thalamus eine modulatorische Funktion zugeschrieben wird (Pellegrino et al., 2017).

Olfaktorisches und trigeminale System sind eng miteinander verbunden und haben gegenseitig einen Einfluss aufeinander (Kollndorfer et al., 2015). So haben Patienten mit

einer Anosmie beispielsweise eine Verminderung der trigeminalen Sensitivität (Frasnelli et al., 2006). Es zeigte sich auch, dass nach Schädigung des trigeminalen Systems aufgrund von Anosmien eine Regeneration durch adaptive Vorgänge möglich ist (Hummel et al., 2003a; Frasnelli et al., 2007). Auch werden nur wenige Reize rein olfaktorisch oder trigeminal wahrgenommen. CO₂ stimuliert nur das trigeminale System (Kobal, 1985; Thürauf et al., 1993) wohingegen Vanillin und Phenylethylalkohol (PEA) hauptsächlich (in niedrigeren Konzentrationen) das olfaktorische System stimulieren (Doty et al., 1978).

2.3 Die chronische Rhinosinusitis

2.3.1 Definition und Formen

Unter der Rhinosinusitis (RS) wird eine Schleimhautentzündung der Nasen- und Nasennebenhöhlen verstanden. Dabei wird je nach Dauer der Symptomatik in akute RS (ARS), rezidivierende akute RS (rez. ARS) und chronische RS (CRS) unterschieden. Dauert die Symptomatik der RS länger als 12 Wochen an, wird in eine chronische Rhinosinusitis (CRS) klassifiziert. Bei dieser liegt typischerweise eine Nasenatmungsbehinderung sowie eine nasale Sekretion vor, welche oftmals geringer als bei den anderen Subformen ausgeprägt ist. Zudem muss ein pathologischer Befund durch eine Nasenendoskopie oder im Computertomogramm (CT) bestätigt werden. Zusätzlich kann während der Endoskopie der Nase bei Sichtung von Polypen weiter in eine chronische Rhinosinusitis mit Polypen (CRSwNP) beziehungsweise eine chronische Rhinosinusitis ohne Polypen (CRSsNP) differenziert werden (Stuck et. al., 2017). Auf der CRSwNP liegt in dieser Arbeit der Fokus, da explizit Patienten mit Polyposis nasi ausgewählt wurden.

Es gibt keine verbindliche Klassifikation der CRS, dennoch kann sie in verschiedene Formen eingeteilt werden: chronisch lokalisierte RS (z.B. dentogene RS maxillaris, Mukozele/Pyozele, Choanalpolyp), chronisch generalisierte RS (CRSwNP, CRSsNP), systemische RS (Kartagener-Syndrom, Mukoviszidose) und sonstige CRS (verschiedene Syndrome, genetische und systemische Erkrankungen). Zudem wird in der neuen EPOS-Leitlinie von 2020 auf verschiedene Endotypen (Typ 1 bis 3) auf Grundlage der Entzündungsreaktion im Gewebe hingewiesen. Typ 1 besteht vornehmlich aus einer Th-1-Entzündungsreaktion, Typ 2 basiert auf einer Th-2-Reaktion und bei Typ 3 spielen Th-17-Zellen eine Rolle. Dabei ist der Typ 2 bisher am meisten erforscht und vor allem mit der Bildung von Polypen in der Nase assoziiert. Daher wird im weiteren Verlauf der Arbeit Bezug auf diesen Typus genommen. Letztendlich wird auch deutlich, dass die Endotypeneinteilung aufgrund vieler Variablen und der bis heute nicht vollständig geklärten Pathophysiologie der

CRS noch ganz am Anfang steht (Fokkens et al., 2020). Die Prävalenz der CRS liegt bei circa drei Prozent in Deutschland (Cuevas and Zahnert, 2015) bis zu circa 11 Prozent in Europa (Hastan et al., 2011).

2.3.2 Ätiologie, Lokalisation und Pathophysiologie

Die Ätiologie der CRS ist noch weitestgehend unklar. Ausgegangen wird jedoch von einer multifaktoriellen Genese, bei der eine Entzündungsreaktion im Vordergrund steht. Bei der CRSwNP verändert sich die Schleimhaut entzündlich und ödematös. Es kommt zu einer Ausstülpung, die sich gestielt oder breitbläsig in die Nasenhöhle erstreckt (Cuevas and Zahnert, 2015). Dieser Prozess geht in den meisten Fällen vom mittleren Nasengang und der mittleren Muschel aus und kann sich bis oberhalb der Grenze der unteren Nasenmuschel erstrecken (Larsen und Tos, 1991; Schumacher und Ledderose, 2010).

In der histologischen Aufarbeitung von Polypen zeichnen sich allgemeine Merkmale wie ödematöse Veränderungen, Fibrosierungen, verminderte Vaskularisation sowie geringere Anzahl an Nervenendigungen, eine Reduktion von Drüsen und eine Epithelschädigung ab. Der Großteil der Patienten weist Merkmale einer eosinophilen (65-90 Prozent) im Vergleich zu einer neutrophilen Entzündung auf (Cuevas und Zahnert, 2015). Interessanterweise zeigt eine Clusterstudie von Bachert und Holtappels (2017), dass in jedem eosinophilen Polypen auch eine neutrophile Entzündung besteht. In dieser Studie wurden 10 Cluster anhand von biologischen Mustern der CRS gefunden, welche ähnliche Merkmale tragen (siehe Abbildung 3). Sekundär wurden klinische Parameter herangezogen. Es wurden Assoziationen der Marker IgE, ECP, IL-5, SE-IgE gefunden, die auf eine eosinophile Entzündung schließen lassen. Zudem gab es Assoziationen von IL-1, IL-8 und MPO, welche für die neutrophile Reaktion kennzeichnend sind. Albumin könnte als Bindeglied zwischen eosinophiler Entzündung und ödematösen Nasenpolypen fungieren, während es bei der neutrophilen Entzündung keine Rolle spielt. Zudem wurden vereinzelt IL-17, TNF-alpha und TNF-gamma Anstiege gefunden, die mit einer neutrophilen Reaktion einhergingen. Auch zeigte sich eine deutliche Assoziation mehrerer Cluster zur Komorbidität mit Asthma. Aus den 10 Clustern leiten die Autoren vier verschiedene Endotypen der CRS mit klinischen Befunden her, die gleichen pathophysiologischen Prinzipien folgen (siehe Abbildung 3). Dabei zeigt sich bei den eosinophilen Endotypen eine Polypenbildung sowie eine Asthmakomorbidität. Ein Rezidiv nach Operationen ist wahrscheinlicher und die Behandlung mit innovativen Therapien (z.B. Antikörper oder Biologicals) zielführender (Bachert and Holtappels, 2015).

Abbildung 3: Clusteranalyse der CRS: Von 10 Clustern besteht in 8 eine neutrophile (gelb) oder eosinophile (rot) Entzündung. Die Ausprägung als Polypen und Asthma-Komorbidität sind mit der eosinophilen Entzündung korreliert. In beiden SE-IgE-Positiven Clustern zeigen sich überwiegend Polypenbildung und Asthmakomorbidität (aus Bachert und Holtappels, 2015).

Hinzu kommen weitere Faktoren wie eine Besiedlung der Schleimhaut mit *Staphylococcus aureus*, deren Enterotoxine eine eosinophile Entzündungsreaktion verursachen. Auch Pilze können im Rahmen einer allergischen Pilzsinusitis zur CRS mit Polypenbildung führen. Spezielle Veränderungen im Arachidonsäurestoffwechsel führen zum sogenannten Morbus Widal. Dieser ist durch die Samter-Trias bestehend aus einer Unverträglichkeit gegenüber nicht steroidal Antirheumatika (NSAR), Polyposis nasi und Asthma bronchiale gekennzeichnet (Cuevas and Zahnert, 2015; Kirsche and Klimek, 2015).

All diese Faktoren führen zu einer Gewebeproliferation und damit zu einer progredienten Obstruktion der ostiomeatalen Struktur. Damit verbunden können Ventilations- und Drainagestörungen auftreten, die zu einer vermehrten bakteriellen Besiedlung und Inflammationsprozessen führen (Cuevas and Zahnert, 2015; Stuck et al., 2017). Es lässt sich festhalten, dass die Pathogenese der CRS multikausal und sehr komplex ist und die Erkrankung differenziert betrachtet werden muss (Tan et al., 2010; Bachert and Holtappels, 2015).

2.3.3 Symptome, Diagnostik und Therapie

Patienten, die an einer CRS erkranken, leiden oft meist jahrelang an einer deutlichen Lebensqualitätseinschränkung durch Schlafstörungen, Verminderung der Produktivität und Schmerzen. Diese allgemeinen Symptome beeinträchtigen den Alltag der Betroffenen meist sehr stark (Gliklich and Metson, 1995; Macdonald et al., 2009; Rudmik and Smith, 2011; Kelsey et al., 2012). Spezielle nasale Symptome, zwingend notwendig zur Diagnose einer CRS, sind die nasale Obstruktion und/oder die nasale Hypersekretion. Zudem können Kopf- und Gesichtsschmerzen, eine Riechstörung und pulmonale Symptome wie Husten auftreten (Fokkens et al., 2012; Cuevas and Zahnert, 2015; Stuck et al., 2017).

Nach einer ausführlichen Anamnese der Patienten sollte diagnostisch weiter mit einer Nasenendoskopie und einer CT-Untersuchung vorgegangen werden. Hier imponieren vorhandene Polypen meist blassgrau und glasig (Cuevas and Zahnert, 2015). Zur Beurteilung von Schweregrad, Größe und Ausbreitung der Polypen können der Lund-Kennedy-Score (siehe 3.3.3) und die Lildholdt-Scale (siehe 3.3.4) herangezogen werden (Lildholdt et al., 1997; Lund and Kennedy, 1997). Im Kopf-CT mit koronarer und axialer Schichtung kann das Ausmaß der Erkrankung durch lokale Abschattungen und Minderbelüftungen sichtbar werden. Eine Allergiediagnostik in Form von Haut- und

Provokationstests kann vor allem bei Verdacht einer Pilzsinusitis sinnvoll sein. Patienten mit einer CRS leiden auch häufig unter allergischer Rhinitis (Fokkens et al., 2012; Cuevas and Zahnert, 2015). Zudem sollte eine Riechprüfung (z.B. mithilfe der Sniffin' Sticks) erfolgen und ist vor einer Nasenhöhlenoperation verpflichtend. Bei Verdacht auf Grunderkrankungen (z.B. Mukoviszidose, Immundefekte, NERD, Sarkoidose, HIV, Granulomatose mit Poliangiitis und immotiles Zilien Syndrom) die mit einer CRS assoziiert sind, können weitere Untersuchungen veranlasst werden: spezielle Laborparameter, mikrobiologische Untersuchungen und nasale Biopsien (Behrbohm et al., 2009; Cuevas and Zahnert, 2015; Stuck et al., 2017).

Grundlegend basiert die konservative Therapie der CRSwNP auf topischen (nasalen) Glukokortikosteroiden, die dem entzündlichen Prozess in der Nase entgegenwirken. Hier scheint das Medikament vor allem bei eosinophilen Mustern ein gutes Ergebnis zu zeigen. Die nächste Therapiestufe stellen systemische Steroide vor allem bei schwerwiegenderen Symptomen der CRSwNP dar. Diese werden kurzzeitig zusätzlich zur lokalen Anwendung gegeben und zögern meist die chirurgische Intervention heraus. Nach Absetzen der systemischen Gabe kommt es jedoch häufig zu Rezidiven (Fokkens et al., 2012; Cuevas and Zahnert, 2015). Die Gabe von Antibiotika (Kurzzeittherapie: Doxzyklin bei Nachweis von Staphylokokkus aureus; Langzeittherapie: Makrolide bei neutrophiler Entzündung) zeigte einen geringen Effekt bei Patienten mit CRSwNP (Bachert and Holtappels, 2015; Stuck et al., 2017). Zur Symptomlinderung können auch warme Nasenspülungen mit hypertoner Salzlösung verwendet werden. In vielen Fällen ist eine Nasennebenhöhlenoperation nach erfolgloser konservativer Therapie und aufgrund der Nasenatmungsbehinderung jedoch unumgänglich. Die Operation (functional endoscopic sinus surgery, FESS) wird heute endoskopisch und funktionell durchgeführt. Dabei werden gesunde Schleimhautbereiche erhalten und pathologische Strukturen sowie Schleimhaut ausgeräumt. Ziel der Operation ist die Wiederherstellung der Ventilation und Drainage der Nasennebenhöhlen. Weitere Therapieoptionen sind bereits in der Forschung, haben sich jedoch noch nicht etablieren können. So zeigen beispielsweise Leukotrienantagonisten wie Montelukast positive Wirkungen bei der präoperativen Gabe sowie zur Vermeidung postoperativer Rezidive (Cuevas and Zahnert, 2015). Es wird jedoch von der aktuellen EPOS Leitlinie nicht empfohlen; maximal bei Glukokortikosteroid-Unverträglichkeit (Fokkens et al., 2020). Zudem sollen Phytotherapeutika wie Ampfer, gelber Enzian, Holunder, Eisenkraut sowie Schlüsselblumen geringgradige Effekte bei CRS zeigen. Antihistaminika sind vor allem bei Vorliegen einer allergischen Erkrankung wirksam (Stuck et al., 2017). Omalizumab, ein Anti-IgE-Antikörper, führte in Studien zur Verkleinerung der Polypen (Pinto et al., 2010; Gevaert et al., 2013), kann jedoch aufgrund der bisher geringen Studienanzahl noch nicht als etablierte Therapieoption empfohlen werden (Fokkens et al., 2020). Auch für Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab und Reslizumab wurden nach Anwendung signifikante

Polypenverkleinerungen im Kontroll-CT gemessen (Gevaert et al., 2011). Mepolizumab wird aufgrund der guten Studienlage bei geeigneten Patienten von der EPOS empfohlen (Fokkens et al., 2020). Zudem kann auch Dupilumab, der bisher einzige monoklonale Antikörper (Anti-IL-4/IL-13-Rezeptorantikörper) bei geeigneten Patienten eingesetzt werden (Bachert et al., 2016; 2019; Fokkens et al., 2020).

2.3.4 Chronische Rhinosinusitis und allergische Diagnostik

Vom aktuellen Stand der Forschung (2017) ausgehend, wurde für die meisten Phänotypen der CRS kein grundlegender Zusammenhang mit einer Typ-1 Allergie gefunden (Wilson et al., 2014; Dutta et al., 2015). Jedoch stellt die mukosale IgE-Produktion einen wichtigen prognostischen Faktor für den Verlauf und die Ausprägung der CRS dar (De Schryver et al., 2015; Toppila-Salmi et al., 2015). Inhalationsallergien (Pollen, Milben, Pilze) sind prognostisch ungünstig für das Outcome von Patienten nach NNH-Operationen (Robinson et al., 2006; Georgalas et al., 2014). Eine Immuntherapie verbessert das Outcome bezüglich Rezidiven, medikamentöser Therapie und NNH-Belüftung drastisch (DeYoung et al., 2014). Daher sollten bei saisonaler Symptomatik allergologische Test durchgeführt und mindestens einmal im Krankheitsverlauf auf ganzjährige Inhalationsallergene getestet werden (Robinson et al., 2006; Fokkens et al., 2012; Hellings et al., 2013; Setticone et al., 2013; Geißler and Guntinas-Lichius, 2015; Price et al., 2015). Bei Patienten mit Rezidiven sind Polysensibilisierungen besonders häufig (Robinson et al., 2006; Georgalas et al., 2014).

2.3.5 Chronische Rhinosinusitis und trigeminales System

Sehr viele Studien untersuchten bereits den Einfluss einer CRS auf das olfaktorische System sowie das olfaktorische Outcome von Patienten nach Septumplastik und Nasennebenhöhlenoperation (z.B. Delank and Stoll, 1994; Damm et al., 2003). Weit weniger Studien befassen sich mit der trigeminalen Sensitivität bei CRS und dem Einfluss von Operationen auf diese. In dieser Studie wird die trigeminale Sensitivität bei allergischen Patienten sowie Patienten mit CRSwNP untersucht. Dafür werden die Erkenntnisse aus vorherigen Studien zusammengefasst und berücksichtigt.

In einer Studie von 2017 sowie vorherigen Untersuchungen (Minovi et al., 2008; Scheibe et al., 2014; Saliba et al., 2016) wurden bei Patienten mit CRS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant höhere trigeminale Empfindungsschwellen gefunden. Diese wurden mithilfe elektrischer Stimuli erzeugt. Dabei wurden die niedrigsten Empfindungsschwellen bei beiden Gruppen im anterioren Septumbereich gemessen (Poletti et al., 2017). Dies konnte auch durch negative Mukosa Potentialmessungen in einer anderen

Studie bestätigt werden (Meusel et al., 2010). Zudem wurden drei Monate nach funktionell endoskopischer Nasennebenhöhlenoperation (FESS) der Polypen verbesserte trigeminale Sensitivitäten bei den Patienten gefunden (Poletti et al., 2017). Auch bei Hyp- und Anosmikern wurden erhöhte trigeminale Empfindungsschwellen gefunden. Hier wird eine indirekte Beeinflussung des trigeminalen Systems durch das olfaktorische System diskutiert (Gudziol et al., 2001; Hummel et al., 2003; Frasnelli et al., 2006).

Es besteht die Vermutung, dass die langanhaltenden entzündlichen Prozesse der CRS eine Hyposensibilisierung des trigeminalen Systems hervorrufen, wohingegen kürzere Entzündungsprozesse eher eine Hypersensibilisierung verursachen (Benoliel et al., 2006). Einflüsse von Entzündungsmediatoren auf trigeminale Rezeptoren wurden bei einer Studie mit Ratten bereits gefunden (Linte et al., 2007). Das Entzündungsprozesse in der verminderten trigeminalen Sensitivität eine Rolle spielen vermuten auch Saliba et al. Zudem kann mit dieser verminderten trigeminalen Sensitivität das Gefühl einer nasalen Obstruktion einhergehen (Saliba et al., 2016). Bei Entzündung der nasalen Mukosa und damit verbunden einer trigeminalen Schädigung im Rahmen der CRS kann der Luftfluss nur noch vermindert wahrgenommen werden. Zudem wird die Einatemluft, wenn nicht mehr ausreichend angewärmt, auch nicht mehr so gut wahrgenommen (Zhao et al., 2011). Dies könnte mit zur obstruktiven Empfindung beitragen.

Warum die trigeminale Sensitivität bei CRS-Patienten vermindert ist, konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Vermutet werden direkte entzündliche Einflüsse auf trigeminale Rezeptoren, Hyposensibilisierungen durch langanhaltende inflammatorische Prozesse und indirekte Einflüsse über eine gleichzeitige Reduktion der olfaktorischen Funktion.

2.4 Die allergische Rhinitis

2.4.1 Definition, Lokalisation, Formen und Inzidenz

Die allergische Rhinitis ist eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Allergene, die sich in einer IgE vermittelten Entzündung der Nasenschleimhaut äußert. Dabei treten bekannte Symptome (z.B. Niesen, Jucken, Nasenlaufen und nasale Obstruktion) auf, die die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinflussen. Die allergische Rhinokonjunktivitis beschreibt hierbei die Mitbeteiligung der Augen im Sinne eines Lidödems oder einer Bindehautentzündung. Eine Rhinosinusitis ist die Entzündung der Nasen- und Nasennebenhöhlen. Zeitlich wird in intermittierend, bei einer Symptombdauer von unter 4 Tagen pro Woche oder insgesamt unter 28 Tagen und persistierend, bei einer Dauer über die zuvor genannten Zeiträume hinaus unterschieden (Bousquet et al., 2008; Geißler and

Guntinas-Lichius, 2015; Chaker and Wagenmann, 2016; Small et al., 2018; Klimek et al., 2019).

Die allergische Rhinitis wird neben allergischem Asthma bronchiale und atopischem Ekzem den sogenannten atopischen Erkrankungen zugeordnet. Atopisch bedeutet, die Prädisposition, nach einer Allergenexposition eine Sofortreaktion vom Typ I nach Coombs und Gell zu entwickeln. In dieser Reaktion werden durch Degranulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten Mediatoren (Histamin und Leukotriene) freigesetzt. In einer zweiten Phase spielen T-Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und Zytokine eine Rolle (siehe Pathophysiologie) (Geißler and Guntinas-Lichius, 2015).

Weltweit nimmt die Anzahl an Menschen, die von Allergien betroffen sind, stetig zu (Bousquet et al., 2019). In Deutschland wird die Zahl auf circa 20 – 30 Prozent der Bevölkerung geschätzt. Laut einer hochgerechneten Studie besteht bei ungefähr 12 Millionen Erwachsenen laut Selbsteinschätzung eine Gräserpollenallergie. Fast jedes zweite Kind und jeder zweite Erwachsene ist gegen mindestens ein Allergen sensibilisiert (Klimek et al., 2019). Eine allergische Rhinitis im klassischen Sinne wird bei 10 – 20 Prozent der deutschen Bevölkerung geschätzt (Bousquet et al., 2008; Dykewicz and Hamilos, 2010; Small et al., 2018).

2.4.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Als Ursache der allergischen Rhinitis werden multikausale Umstände angenommen. Eine genetische Prädisposition, Umweltfaktoren sowie der Lebensstil spielen dabei die Hauptrolle. Aktives und passives Rauchen, Dieselrußpartikel und eine überhöhte Ozonkonzentration in der Umgebungsluft führen zu einer erhöhten allergischen Sensibilisierung (Renz et al., 2011; Geißler and Guntinas-Lichius, 2015). Wie genau diese Faktoren in der Manifestation der Erkrankung aufeinander Einfluss nehmen ist noch ungeklärt. Seit den 1990er Jahren wurden jedoch Beobachtungen gemacht, die auf einen erhöhten Schutz vor Allergien schließen lassen. Dazu zählen das Aufwachsen auf einem traditionellen Bauernhof, eine antroposophische Lebensweise, die frühzeitige Eingliederung in Kitas und ein Aufwachsen in der DDR (Klimek et al., 2019). Diese sogenannte Hygiene-Hypothese basiert auf der Annahme, dass bestimmte Mikroben eine immunstimulierende Wirkung in der frühkindlichen Zeit haben und so das Immunsystem nachhaltig stärken (Garn et al., 2016).

Wichtig ist zu verstehen, dass jeder Mensch auf Allergene in unserer Umgebung reagiert. Diese Toleranzreaktion ist ein Muster aus komplexen Prozessen des angeborenen und erworbenen Immunsystems. Dabei erkennt das Immunsystem Allergene als harmlose Bestandteile der Umgebungsluft. Bei Patienten mit allergischer Rhinitis werden in diesen

komplexen Prozessabläufen Fehlentscheidungen getroffen und eine überschießende Reaktion des Immunsystems auf die eigentlich harmlosen Umweltallergene ausgelöst (Klimek et al., 2019).

Als Grundvoraussetzung für eine allergische Reaktion muss vorher eine Sensibilisierung stattfinden. Dabei wird ein Antigen, welches an die Rezeptoren der Nasenschleimhaut bindet von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen, verarbeitet und über sogenannte major histocompatibility complex II (MHCII-Moleküle) präsentiert. Nun werden diese von naiven T-Zellen (TH2) erkannt, die sich durch Interleukin 4 (IL-4) Stimulation in T-Helfer-2-Zellen (TH2) differenzieren. Diese schütten wiederum Typ-2-Zytokine (IL-4, IL-5 und IL-13) aus, welche B-Zellen aktivieren. In Folge entsteht allergenspezifisches IgE, das auf der Oberfläche von Mastzellen präsentiert wird und das Immunsystem für eine erneute Allergenerkennung vorbereitet. In diesem TH2-aktivierenden Prozess spielen auch weitere epitheliale Zytokine wie thymic stromal lymphopoietin (TSLP) und IL-33 sowie basophile Granulozyten und Makrophagen eine Rolle (siehe Bild).

Bei Auftreten einer erneuten Allergenexposition wird bei Bindung an die IgE-Moleküle der Mastzellen ein sogenanntes Cross-Linking (Quervernetzung der IgE-Moleküle) ausgelöst. Eine Mastzelldegranulation führt zur Freisetzung von Histamin, Prostaglandinen, Leukotrienen, Neuropeptiden, Chemokinen und Typ-2-Zytokinen. Diese Entzündungsmediatoren führen in der Frühphase (bis circa 2 Stunden) der allergischen Reaktion zu Rhinorrhoe, Niesen, Juckreiz und nasaler Obstruktion. Zusätzlich wird die Gefäßpermeabilität gesteigert.

Die Spätphase (2 – 12 Stunden nach Allergenkontakt) ist durch eosinophile und neutrophile Granulozyten, T-Zellen, Lymphozyten und Makrophagen gekennzeichnet. Sie zeigt eine Kombination aus chronischer Zellinfiltration und nasaler Hyperreagibilität. In der Nasenschleimhaut findet nun eine selbst verstärkende und anhaltende Entzündung durch Sekretion proinflammatorischer Zytokine (IL-4, IL-5 und IL-13) statt. Auch werden zunehmend Endo- und Epithelzellen schädigende Substanzen wie eosinophiles kationisches Protein (ECP) und major basic protein (MBP) sowie andere Stoffe freigesetzt. Die Entzündung hängt von der immunologischen Ausgangslage, den spezifischen Sensibilisierungen sowie von der Art und Menge der Allergene ab. Bei ständig wiederkehrender Allergenexposition findet ein sich langsam fortschreitender Umbau der Nasenschleimhaut statt (remodeling), der zur Schleimhautmetaplasie und damit zum Verlust der physiologischen Mukosa führt. Damit entsteht ein guter Nährboden für weitere mikrobielle Infektionen. (Biedermann et al., S. 370 - 372, 2016; Chaker and Wagenmann, 2016). Der Schleimhautumbau wird als irreversibel betrachtet (Klimek et al., S. 25, 2019).

2.4.3 Symptome, Diagnostik und Therapie

Die allergische Rhinitis beginnt im Sinne einer Pollenallergie klassischerweise mit einer Augenrötung und einem Juckreiz in der Nase. Dazu kommen nasaler Sekretausfluss, extremer Juckreiz, Niesanfälle und ein nasales Obstruktionsgefühl. Zudem kommen allgemeine Krankheitssymptome wie Schwäche, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Schlafstörungen in individueller Ausprägung zu. Neben der obengenannten Dauer wird zudem in geringe und mäßig bis schwere Symptomausprägung unterschieden. Bei letzterer Einteilung müssen die Symptome der Patienten als lebensqualitätsmindernd oder stark belastend eingeschätzt werden (Klimek et al., S. 110/111, 2019).

Bei einem großen Teil der Symptome wurde bereits eine Verbindung zu pathophysiologischen Prozessen hergestellt. Hierbei lassen sich der Juckreiz und die Niesattacken auf eine Reizung sensorischer Nervenfasern durch das ausgeschüttete Histamin zurückführen. Dabei spielt der Nervus trigeminus eine tragende Rolle. Die gesteigerte nasale Sekretion und Schwellung sind mit einer parasymphatischen Simulation von Drüsenzellen und einer Leckage aus den Kapillaren zu erklären. Schließlich wird die nasale Obstruktion wahrscheinlich auf eine Füllungszunahme der kapazitiven Gefäße in der Submukosa zurückgeführt (Klimek and Böttcher, 2008).

Die reine saisonale Symptomatik ist heute nur noch bei etwa 20 Prozent der Patienten zu finden. Häufiger sind ganzjährige Symptome (40 Prozent) oder Mischformen (40 Prozent). In vielen Fällen steigert sich die allergische Reaktion mit zunehmenden Allergenkontakten; diese wird auch als Priming bezeichnet. Auch ein saisonaler Allergenkontakt kann zu einer andauernden und chronischen Schleimhautentzündung führen, die beim Patienten dann unbemerkt bestehen bleibt (Ciprandi et al., 1995; Bachert et al., 2003). Des Weiteren kann sich nach längerer Krankheitsdauer eine unspezifische Hyperreagibilität der Nase auf z.B. Geruchsstoffe, Temperaturänderungen oder bei Anstrengung ausbilden (Klimek et al., 2019).

Die diagnostische Suche wird über eine ausführliche Anamnese und eine Rhinoskopie eingeleitet. Daraufhin folgt ein standardisierter Hauttest auf ubiquitär vorkommende Allergene, meist ein intrakutaner Prick-Test (Ruëff et al., 2011). Zudem können Labortests auf IgE-Antikörper und spezielle Zellfunktionstests durchgeführt werden (Renz et al., 2006). Sehr häufig sind Sensibilisierungen im Hauttest, die jedoch keine klinisch manifeste Symptomatik hervorrufen. Um eine klinische Bedeutung zu bestätigen werden nasale Provokationstestungen mit den spezifischen Allergenen durchgeführt (Schleimhautreaktion nach Applikation). Auch kann der Test bei negativer Prick und IgE-Testung Aufschluss auf eine lokale Reaktion geben (Riechelmann et al., 2002; Klimek et al., 2019). Grundlage der Therapie ist ein multimodales Konzept aus Vermeidung der allergischen Exposition, medikamentösen Maßnahmen und einer spezifischen Immuntherapie (SIT) auch

Hyposensibilisierung genannt. Manchmal ist auch eine Resektion von gewucherten Schleimhäuten notwendig. Im Hinblick auf chronische Entzündungsprozesse ist die Expositionsvermeidung der Allergene am effektivsten, jedoch nur begrenzt möglich. Seit vielen Jahren werden in der medikamentösen Therapie der allergischen Rhinitis Antihistaminika und topische Glukokortikosteroide eingesetzt. Als einzige kausale Therapieoption gibt es die spezifische Immuntherapie (SIT). Diese kann zusätzliche Neusensibilisierungen vorbeugen und Eskalationsstufen der allergischen Rhinitis wie das allergische Asthma bronchiale vermeiden. Dabei wird zwischen der subkutanen spezifischen Immuntherapie (SCIT) und der sublingualen spezifischen Immuntherapie (SLIT) unterschieden. Die heute zugelassenen spezifischen Immuntherapien haben eine sehr gute Wirksamkeit bei pollenassoziierter Rhinokonjunktivitis. Das Wirkungsprinzip basiert, nach der Gabe von Allergenextrakten, auf der Aktivierung von spezifisch blockierenden Antikörpern und toleranzinduzierenden Zellen und Botenstoffen. Diese verhindern eine weitere Verstärkung der Immunantwort, blockieren diese spezifisch und reduzieren die Entzündungsreaktion im Gewebe. Aktuell und zukünftig stehen humanisierte IgE-Antikörper im Fokus der Forschung (Bachert et al., 2003; Pfaar et al., 2014; Klimek et al., 2019).

2.5 Vergleich der Entzündungen zwischen allergischer Rhinitis und CRSwNP und deren Einfluss auf trigeminale TRP-Kanäle

Da verschiedene Studien einen Einfluss von Entzündungsprozessen auf die trigeminale Sensitivität zeigen, wird als Grundlage der späteren Diskussion ein Vergleich der Entzündungsmediatoren sowie deren Einfluss auf die trigeminalen TRP-Kanäle zwischen allergischer Rhinitis und CRSwNP vorgenommen. Die Ableitung der negativen Mukosa Potentiale erfolgt peripher in der Nasenschleimhaut und spiegelt am ehesten den Einfluss lokaler Entzündungsmechanismen auf trigeminale Rezeptoren wieder. Weiterhin ist die Pathophysiologie der beiden Erkrankungen bis jetzt nicht vollständig verstanden. Bekannt ist jedoch, dass beide Entzündungsprozesse viele Gemeinsamkeiten zeigen, z.B. dass sie vor allem von einer Typ 2 Entzündung angetrieben werden (De Greve et al., 2017) und aktivierte TH2-Zellen Interleukin 4, 5 und 13 produzieren. Dieses führt wiederum zur IgE-Produktion und eosinophilen Rekrutierung (Sin and Togias, 2011; Fokkens et al., 2020). Bei beiden Patientenkollektiven finden sich neurogene Entzündungen mit einer sogenannten nasalen Hyperreaktivität (NHR) (Van Gerven et al., 2017; 2018; Doulaptsi et al., 2020) und Defekte in der epithelialen Barriere sowie Veränderungen in der mukoziliären Funktion, die ein Eindringen von Allergenen und Noxen in die Schleimhaut erleichtern (Soyka et al., 2012; Steelant et al., 2018).

2.5.1 Die TRP-Kanal Familie

Erst in den letzten Jahren sind die TRP-Kanäle (Transient Receptor Potential Channels) in den Fokus der Forschung in Bezug auf Entzündungsprozesse der oberen Atemwege und NHR gerückt. Sie wurden bei als aktive Akteure bei Patienten mit Rhinitis, CRS und Asthma gefunden (Doulaptsi et al., 2020; Feijen et al., 2020), da sie an sehr vielen Prozessen wie z.B. der Chemosensorik (Roper, 2014), der Thermosensorik (Mori and Voets, 2018), der Nozizeption (Hung and Tan, 2018), an Freisetzung von Neuropeptiden (Van Gerven et al., 2018) und Immunzellmediatoren (Vennekens et al., 2007) und vielen weiteren beteiligt sind.

TRP-Kanäle sind in praktisch allen Geweben des Körpers vorhanden. Das TRP-Gen wurde bei Säugetieren 1989 entdeckt (Montell and Rubin, 1989) und anhand der Aminosäuresequenz wurden bisher sechs Unterfamilien mit 28 Mitgliedern identifiziert. Diese sind TRPC (kanonisch 1-7), TRPV (Vanilloid 1-6), TRPM (Melastatin 1-8), TRPA (Ankyrin 1), TRPP (polyzystisch 1-3) und TRPML (Mucolipin 1-3) (Nilius, 2007; Samanta et al., 2018). Dabei sind sie in Signalwegen entweder G-Protein gekoppelten Rezeptoren oder der Aktivierung von zellspezifischen Rezeptoren z.B. den T-Zell Rezeptoren nachgeschaltet (Khalil et al., 2018). Die Aktivierung der TRP-Kanäle kann durch mechanische und thermische Stimuli, exogene Chemikalien und endogene Moleküle durch Gewebeschäden verursacht werden (Nilius, 2007; Gees et al., 2010; Van Gerven, Boeckxstaens and Hellings, 2012; Balemans et al., 2017; Khalil et al., 2018). Bei Aktivierung, also dem Übergang von einer geschlossenen in eine offenen Porenkonfiguration, kommt es zu einem Kationeneintritt und damit verbundenen zu einem Anstieg der intrazellulären Na⁺ und Ca²⁺ - Konzentrationen (Depolarisation) (Gees et al., 2010). Ob TRP Kanäle aktiviert, gehemmt, sensibilisiert oder desensibilisiert werden hängt vom Kanal, dem Stimulus und der posttranslationalen Modifikation (z.B. Phosphorylierung) ab (Bertin and Raz, 2016).

2.5.2 TRP-Kanäle bei verschiedenen Typ 2 Entzündungszellen

Eine erhöhte Körpertemperatur im Rahmen von Entzündungsprozessen führt zu einer verstärkten Immunantwort möglicherweise ursächlich durch thermoregulierte TRP-Kanäle verursacht (Smith et al., 1978; Majhi et al., 2015). Auf **T-Zellen** gibt es Hinweise auf die Expression von TRPA, TRPC und TRPM (Bertin and Raz, 2016). Nach einer T-Zell-Rezeptor(TCR)-Aktivierung steigt die TRPA1-Expression an und korreliert mit der T-Zell-Aktivierung (Sahoo et al., 2019). Zudem werden die TRPV-Expressionen hochreguliert (Bertin et al., 2014; Majhi et al., 2015). Weiterhin scheint bei Mäusen der TRPM2 die Proliferation der T-Zellen zu fördern und die Sekretion proinflammatorischer Zytokine zu vermitteln (Bertin and Raz, 2016). Damit besteht die Vermutung, dass TRMP2 die T-Zellproliferation im entzündlichen Milieu aufrechterhält (Trebak and Kinet, 2019).

Mastzellen exprimieren TRPC, TRPV, TRPM und TRPA1 Kanäle. Hier ist Ca²⁺ an der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren sowie der Freisetzung von Mastzellmediatoren beteiligt. Abhängig vom räumlichen und zeitlichen Muster der intrazellulären Ca²⁺ Konzentration kommt es zur unterschiedlichen Auslösung von zellulären Reaktionen (z.B. Degranulation oder Chemotaxis) (Freichel et al., 2012; Parenti et al., 2016). Weiterhin spielt TRPA1 eine Rolle bei der hypoxie-induzierten Mastzelldegranulation (Matsuda et al., 2017). Dies geschieht auch bei der Stimulation von TRPV2 durch mechanischen Stress, hohe Temperaturen und Licht (Zhang et al., 2012). Im Gegensatz dazu führt die Stimulation von TRPV1 durch den Agonisten Capsaicin jedoch nicht zur Mastzelldegranulation (Bíró et al., 1998). TRPM4 scheint dem Entzündungsprozess durch Depolarisation der Mastzellen entgegenzuwirken (Vennekens et al., 2007).

In den **Epithelzellen der oberen Atemwege** wurden TRPV und TRPC Kanäle gefunden (Bhargava et al., 2008; Ahmed et al., 2009). Auch TRPM8, welcher durch Kälte und Menthol stimuliert werden kann wurde untersucht. Dabei zeigte sich eine subjektiv verbesserte nasale Durchgängigkeit sowie eine Zunahme der Nasensekretion (Liu et al., 2017; Wu et al., 2021). Auch Capsaicin führte zu einem Anstieg von Muzinen in der nasalen Sekretion (Alenmyr et al., 2011).

Bezüglich **trigeminaler Neurone** kommen TRP-Kanäle in nicht-myelinisierten sensorischen C-Fasern vor. Hier wird ihnen eine grundlegende Rolle in der Pathophysiologie der NHR zugemutet (Van Gerven et al., 2018). Zudem sind sie im Prozess der Neuro-Immun-Interaktion aktiv (López-Requena et al., 2017). Aber auch bei Infektionen, bei der Erkennung exogen schädlicher Chemikalien oder bei endogenen Molekülen, welche Gewebeschäden anzeigen, spielen trigeminale Neurone eine wichtige Rolle (Roper, 2014; Viana, 2016; Boonen et al., 2018). Im Fokus stehen TRPV1 und TRPA1 Kanäle, die oft mit Neuropeptiden wie Substanz P (SP), Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) und Neurokinin A (NKA) assoziiert sind (Martinez and Eling, 2019; Dux et al., 2020). NHR wird wahrscheinlich durch eine Sensibilisierung dieser Kanäle auf sensorischen afferenten Neuronen verursacht. Die freigesetzten Neuropeptide führen zu einer Vasodilatation und einer Schleimsekretion (Van Gerven et al., 2018). Auch Capsaicin und Menthol führen zu einer Freisetzung von CGRP (Karashima et al., 2007; Kichko et al., 2018).

2.5.3 Vergleich AR und CRSwNP mit Fokus auf TRP-Kanäle

Die gesamte Pathophysiologie der AR und CRSwNP ist sehr komplex und teilweise noch nicht vollständig verstanden. Backaert et al. (2021) haben jedoch in einem aktuellen Paper versucht, mögliche Unterschiede der AR und CRSwNP deutlich zu machen. Dabei liegt Erkrankungen eine Typ 2 Entzündungsreaktion zugrunde (siehe Abbildung 4).

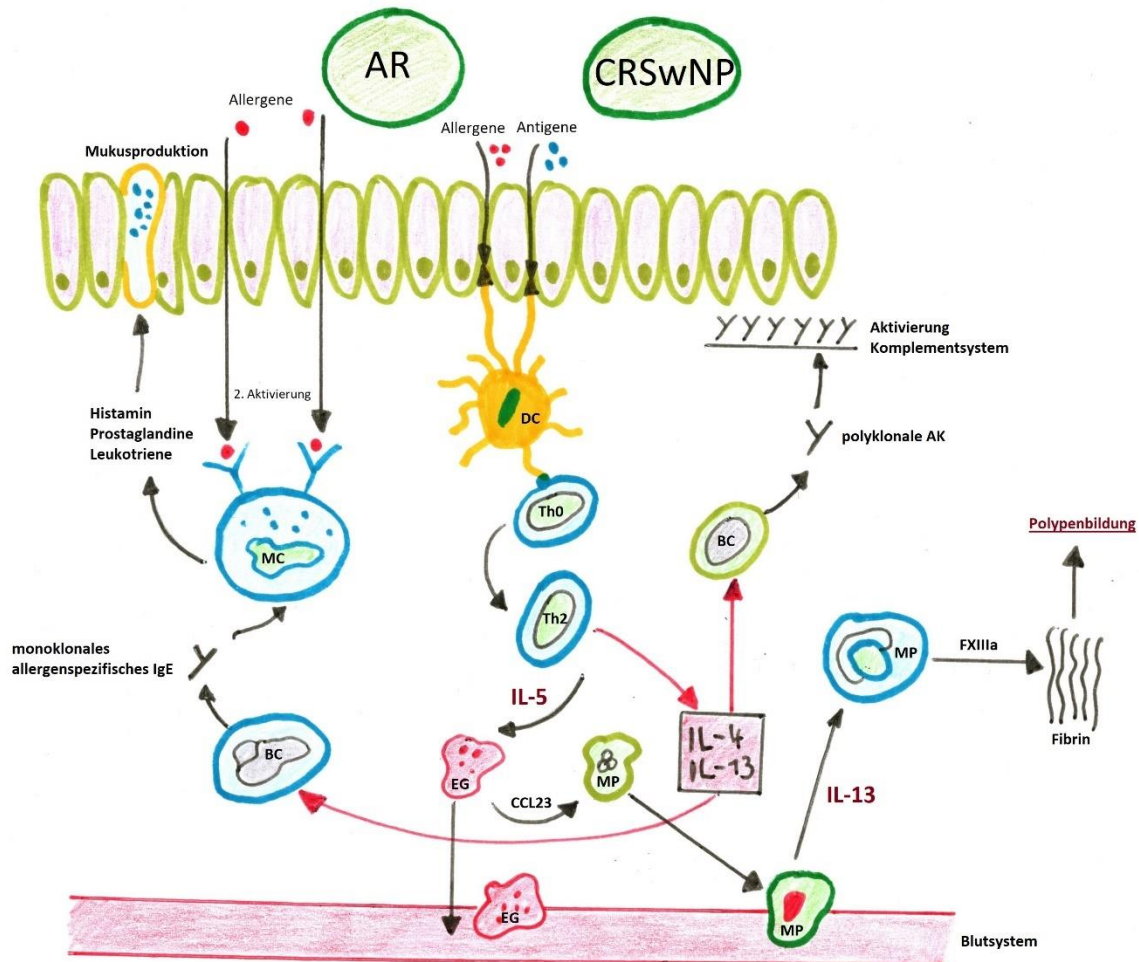


Abbildung 4: Stark vereinfachte schematische Darstellung der Unterschiede in der Pathophysiologie von AR und CRSwNP: In beiden Pathophysiologien präsentieren dendritische Zellen Allergene bzw. Antigene und induzieren die Entwicklung von T-Helfer-2-Zellen (Th2) aus undifferenzierten T-Zellen (Th0). Anschließend werden durch die Th2-Zellen proinflammatorische Mediatoren wie Interleukin 4, 5 und 13 (IL-4/5/13) freigesetzt. In beiden Pathophysiologien bewirkt IL-5 eine Aktivierung und Migration von eosinophilen Granulozyten (EG) ins Blutssystem. Speziell bei der CRSwNP werden dann über die EGs Makrophagen (MP) aktiviert. Schließlich findet über einen IL-13- und Faktor-XIIIa -Weg (FXIIIa) eine Fibrinvernetzung und damit verbunden eine Polypenbildung statt. IL-4 und IL-13 sind bei der CRSwNP an der Aktivierung von B-Zellen (BC) und der Produktion von polyklonalen Autoantikörpern (AK) beteiligt. Dies kann im weiteren Verlauf eine Aktivierung des Komplementsystems zur Folge haben. Bei der AR bewirken IL-4 und -13 eine Stimulation von BCs, die daraufhin monoklonales allergenspezifisches IgE produzieren. Bei sensibilisierten Personen werden hier nach der Bindung von Allergenen in der 2. Aktivierung Mediatoren (Histamin, Prostaglandine und Leukotriene) aus Mastzellen (MC) freigesetzt, die unter anderem eine Schleimproduktion verursachen (CCL23 = Chemokinligand 23) (modifiziert gezeichnete Abbildung aus Backaert et al., 2021).

Daneben kommt es zu neurogenen Entzündungen und Barrieredefekten. In beiden Krankheitsbildern führen Entzündungsmediatoren zu einer neurogenen Entzündung und damit zu einer Vasodilatation und Plasmaextravasation. Folgen sind Symptome wie Nasenverstopfung und Schleimhautödeme, welche schließlich Nasenobstruktion und Rhinorrhoe zur Folge haben. Die Rolle von TRPV1, TRPA1 und TRPM8 bei neurogenen Entzündungen ist bisher am meisten untersucht worden. Bei CRSwNP wird nicht nur monoklonales IgE gegen Staphylokokkus aureus-Antigene produziert, sondern auch polyklonale Autoantikörper, die das Komplementsystem aktivieren. Zusammen mit

Umweltfaktoren und Entzündungsmediatoren führt dies zu einer Störung der Epithelbarriere und erleichtert das Eindringen von Umweltreizen. Bei der AR können epitheliale Mediatoren dendritische Zellen und angeborene lymphoide Zellen vom Typ 2 aktivieren. Die Aktivierung von sensorischen afferenten Neuronen durch Histamin führt zu Nasenjucken und Niesen. Bei neuronaler Aktivierung durch endogene oder exogene Auslöser wandert das Signal zum zentralen Nervensystem und induziert parasymphatische (vermehrte Schleimproduktion und Vasodilatation) oder orthosymphatische (Vasokonstriktion) Reaktionen (orthodromer Weg). Im Falle einer nasalen Hyperreaktivität werden jedoch Neuropeptide direkt von afferenten Nerven freigesetzt (antidromer Weg). TRP-Kanäle finden sich ubiquitär auf anderen Zellen und haben einen großen Einfluss auf die sich ausbreitende Entzündungsreaktion (Backaert et al., 2021).

Entzündungsmediatoren vom Typ 2 sensibilisieren TRP Kanäle (Gouin et al., 2017). Beispielsweise wurde der sogenannte Nervenwachstumsfaktor (nerve growth factor) bei Patienten mit AR und CRSwNP im Nasensekret und Blut gefunden (Sanico et al., 1999; Coffey et al., 2009; Van Gerven, Boeckxstaens and Hellings, 2012). Dieser Faktor kann TRPV1 und TRPA1 Kanäle sensibilisieren, Substanz P erhöhen und eine Dendritenaussprossung initiieren (Coffey et al., 2009; Gouin et al., 2017; Wallace, 2017). Das bei allergischen Entzündungen auftretende Bradykinin sensibilisiert TRPV1/4 und TRPA1 (Dear, 1996; Fan et al., 2009; Gouin et al., 2017). Auch das im Rahmen einer Typ 2 Entzündung ausgeschüttete Prostaglandin E₂, welches eher antiinflammatorische Eigenschaften hat, sensibilisiert TRPV1 und aktiviert TRPA1 (Gouin et al., 2017; Li et al., 2019; Lee et al., 2020).

Studien sind sich uneins ob **TRPV1-Kanäle** bei Patienten mit AR/NAR vermindert (Tourangeau et al., 2011) oder vermehrt exprimiert sind (Van Gerven et al., 2014). Es fanden sich zumindest vermehrte **TRPA1-Kanäle** bei Patienten mit AR (Tourangeau et al., 2011). Auch die neuronale Schwelle der Aktivierung eines TRPA-Agonisten zeigte sich bei Patienten mit Rhinitis vermindert (Van Gerven et al., 2017). Bei CRSwNP Patienten wurden deutlich verminderte TRPV1 und TRPA1 mRNA-Spiegel in der Nasenschleimhaut, die jedoch in Kombination mit Asthma oder Allergie vermehrt exprimiert wurden (Tóth et al., 2018). Die erhöhte Regulation würde zu einer stärkeren trigeminalen Sensitivität in Kombination mit einer Allergie passen. Zudem verbesserten sich nach der Behandlung mit einer Medikamentenkombination, die eine chemische Desensibilisierung von Neuronen induziert (mit Koexpression von TRPV1 und TRPA1), die Symptomwerte bei Patienten mit AR (Krohn et al., 2018).

TRPV4-Kanäle sind bei CRS-Patienten überexprimiert (Bhargava et al., 2008). Sie kommen ubiquitär vor und können durch verschiedene physikalische und chemische Stimuli aktiviert

werden, z.B. hohe Temperaturen oder Arachidonsäuremetaboliten (Lawhorn et al., 2020). Die Aktivierung hat eine Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen aus T-Zellen zur Folge (Majhi et al., 2015). Damit besteht die Vermutung, dass durch TRPV4 Kanäle der Entzündungsprozess u.a. in CRSwNP verstärkt oder aufrechterhalten wird (Backaert et al., 2021).

TRPC6-Kanäle sind auf Epithelzellen von Patienten mit CRSwNP überexprimiert und induzieren nach Aktivierung IL-1 β , IL-5, IL-25 (Tang et al., 2018). **TRPC5-Kanäle** sind im Polypengewebe hochreguliert (Fu et al., 2018) und vermitteln eine regulatorische Inhibition der proinflammatorischen T-Helferzellaktivität (Bertin and Raz, 2016).

Bezüglich der **TRPM8-Kanäle**, die die Schleimproduktion erhöhen sollen (Liu et al., 2017) und an der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen beteiligt sind (Kume and Tsukimoto, 2019), wurde bisher eine gleiche Expression in der Nasenschleimhaut von Gesunden und AR/NAR gefunden (Keh et al., 2011; Liu et al., 2015; 2017).

2.6 Psychophysische und elektrophysische Testverfahren

Um olfaktorische und trigeminale Reize beim Patienten zu messen, können verschiedene Methoden angewendet werden. Gängig sind vor allem psychophysische Tests im forced choice Verfahren wie die Sniffin Sticks (Hummel et al., 1997) oder der Lateralisierungstest (Kobal et al., 1988). Vorteile dieser Tests sind eine schnelle Durchführung und eine vergleichsweise einfache Anwendung. Ein deutlicher Nachteil ist, dass der Untersucher auf die Mitarbeit der Patienten angewiesen ist. Daher wurden im Laufe der Zeit Möglichkeiten gesucht, olfaktorische sowie trigeminale Reize objektiv messbar zu machen und Prozesse während des Riechens aufzuzeichnen. Mit Entwicklung des Olfaktometers wurde dies letztlich über steuerbare physiologische Duftreize möglich (Kobal, 1981). Es entstanden elektrophysiologische Testverfahren, die geringste elektrische Ladungsverschiebungen detektieren und damit verbundene Spannungsänderungen erzeugen sowie abbilden (Stöhr et al., 2005). Diese vielfältig in der Medizin genutzten Techniken sind beispielsweise das Elektrokardiogramm (EKG), das Elektroenzephalogramm (EEG) und lokale evozierte Potentiale, die am gesamten Körper abgeleitet werden können. In der vorliegenden Studie wurden lokale periphere Potentiale (NMP) sowie zentrale zerebrale Potentiale (EEG) abgeleitet.

Zur Einordnung und Begriffsklärung werden hier nochmal die in der Olfaktometrie möglichen Potentialableitungen klassifiziert. Unterschieden wird in zentrale (auf der Kopfoberfläche) und periphere (auf der olfaktorischen oder respiratorischen Nasenschleimhaut) Reizableitung. Zudem kann auch zwischen olfaktorischer, trigeminaler beziehungsweise

gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reizableitung unterschieden werden. Dabei werden die Begrifflichkeiten event-related potential (ereigniskorreliertes Potential, ERP) und evoked potential (evoziertes Potential, EP) nicht einheitlich verwendet (siehe Tabelle). In dieser Studie werden bei der trigeminalen Ableitung die Begriffe TERP und NMP verwendet (vgl. Frasnelli and Manescu, 2017).

<u>Ableitungsort / Reiz</u>	Trigeminal	Olfaktorisch
Zentral (Kopfhaut)	CSSE(R)P/TERP	OEP/OERP
Peripher (Nasenschleimhaut)	NMP	EOG

*Tabelle 1: Mögliche Abkürzungen und Begrifflichkeiten der Potentialverarbeitung. **CSSEP**: chemo-somatosensorisch ereigniskorreliertes Potential, **TERP**: trigeminales ereigniskorreliertes Potential, **OEP**: olfaktorisch evoziertes Potential, **OERP**: olfaktorisch ereigniskorreliertes Potential, **NMP**: negatives Mukosapotentiale, **EOG**: Elektroolfaktogramm.*

2.6.1 Das trigeminale ereigniskorrelierte Potential

Die auf der EEG-Messung basierende Methode zur Ableitung von trigeminalen ereigniskorrelierten Potentialen wurde nach dem standardisierten 10/20 System durchgeführt (Klem et al., 1999). Dabei ist die Ableitung von TERPs ein elegantes Verfahren mit hoher zeitlicher Auflösung und geringeren Störfaktoren im Vergleich zur Magnetresonanztomographie (MRT). Es besteht jedoch eine begrenzte räumliche Auflösung und Artefakte (z.B. Muskelzuckungen und Bewegungen) treten häufig auf (Stöhr et al., 2005; Iannilli et al., 2013). Die seit circa 30 Jahren abgeleiteten TERPs (Kobal and Hummel, 1988) werden vorrangig mit dem rein trigeminal reizenden Gas Kohlenstoffdioxid (CO₂) ausgelöst. Dabei konnte bis jetzt eine olfaktorische Komponente aufgrund der Interaktionen von olfaktorischem und trigeminalen System nicht gänzlich ausgeschlossen werden (Albrecht et al., 2010; Frasnelli and Manescu, 2017). Ähnlich der normalen Potentiale im EEG werden TERPs mehrmals wiederholt (10 – 30 Wiederholungen) und anschließend gemittelt, um ein Potential außerhalb des Grundrauschens erkennen zu können. Zudem wird ein Interstimulationsintervall (ISI) von 30-40 Sekunden benötigt, um eine Habituation zu vermeiden (Frasnelli and Manescu, 2017).

Nach der Aussortierung von Artefakten und der Mittelung der Messungen, können die Umkehrpunkte P1, N1 und P2 gekennzeichnet werden. Für jeden Punkt werden Latenzzeit und Amplitudendifferenz (P1-N1, N1-P2) ausgerechnet. Die Latenzzeiten sind in der Literatur für P1 bei 250-320 Millisekunden, für N1 bei 290-490 Millisekunden und für P2 zwischen 460-820 Millisekunden angegeben. Bekannt ist, dass TERPs kürzere Latenzzeiten aufweisen als OEPs, jedoch variieren die Zeiten in der Literatur stark. Zudem weisen trigeminale Potentiale größere Amplituden auf als olfaktorische Potentiale. Dabei zeigt die Amplitude die Menge an aktivierten Neuronen und die Latenzzeit die Geschwindigkeit der

Verarbeitung an (Rombaux et al., 2006; Rombaux et al., 2008; Frasnelli and Manescu, 2017).

2.6.2 Das negative Mukosapotentia

Das NMP ist ein lokales Feldpotential, welches durch die Summe der Potentiale vieler trigeminaler Chemorezeptoren zustande kommt. Diese befinden sich im respiratorischen Epithel der Nase und bilden bei Aktivierung eine Reaktion des peripheren trigeminalen Systems ab. Charakteristisch ist nach einer kurzen positiven Amplitude eine lange negative Amplitude, die langsam wieder abklingt und sich der Nulllinie annähert. Dabei tritt der maximale negative Ausschlag circa 1000 Millisekunden nach Reizapplikation auf (Frasnelli et al., 2007; Frasnelli und Manescu, 2017). Die Amplituden des NMP sind größer und werden meist ohne basale Hintergrundaktivität abgeleitet. So ist es möglich, bereits wenige Reizabschnitte zu mitteln (Frasnelli et al., 2014).

Die Reizableitung erfolgt lokal vom respiratorischen Epithel der Nasenschleimhaut mithilfe einer Silberelektrode. Dabei stehen eine höhere Reizkonzentration mit einer erhöhten Schmerzempfindung der Probanden im Zusammenhang (Kobal, 1985). Zudem konnten im anterioren Bereich der Nase die größten Schmerzreaktionen der Probanden beobachtet werden (Scheibe et al., 2008).

Bislang wurden Studien mit NMP-Ableitung nur selten und meist mit wenigen Probanden durchgeführt (Kobal, 1985; Scheibe et al., 2008), was unter anderem auf die aufwendige Methodik sowie die deutlichen Schmerzreize bei Applikation der Stimuli zurückzuführen ist.

2.7 Zielstellung der Arbeit

Der Arbeit liegt die Fragestellung zugrunde, ob Patienten mit allergischer Rhinitis beziehungsweise Patienten mit CRSwNP Unterschiede in der trigeminalen Sensitivität im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigen. Dabei wird angenommen, dass die lokalen Entzündungsprozesse, die bei der allergischen Rhinitis und CRSwNP unterschiedlich verlaufen, maßgeblich an einer lokal veränderten trigeminalen Reizantwort beteiligt sind. Eine durch NMPs gemessene Reizantwort soll Einblicke in die Veränderung des peripheren trigeminalen Systems bei beiden Erkrankungen geben.

Daraus ergeben sich folgende für diese Arbeit relevanten Fragestellungen:

- Gibt es grundlegende Unterschiede in lokalen Entzündungsprozessen der allergischen Rhinitis und CRSwNP?

- Sind Unterschiede der trigeminalen Reizantwort (lokal und zentral) von Allergikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zu finden?
- Bestätigen die Messungen der CRSwNP-Patienten eine herabgesetzte trigeminale Sensitivität in Analogie zu vorherigen Studien?
- Wie verhalten sich die Testergebnisse von Allergikern und CRSwNP-Patienten zueinander?

3 Methodik und Studiendesign

3.1 Auswahlkriterien und Testpersonen

Insgesamt wurden für diese Studie 75 Testpersonen im Alter von 20 - 78 Jahren rekrutiert. Von den 75 Testpersonen waren bei 34 Personen eine allergische Rhinitis bekannt, 10 Personen litten unter einer CRSwNP. 31 Teilnehmende waren freiwillige Kontrollpersonen. Die Patienten wurden über die allergische Sprechstunde sowie über die Riech- und Schmecksprechstunde der HNO-Klinik rekrutiert. Die gesunden Probanden fanden sich vor allem über öffentliche Aushänge. Alle Einschlusskriterien – Alter von mindestens 18 Jahren, freiwillige Teilnahme und das Vorliegen einer CRSwNP oder AR oder Kontrollgruppe – mussten vor Studienbeginn erfüllt sein. Bei den gesunden Probanden war zusätzlich eine unauffällige nasale Endoskopie Voraussetzung zur Teilnahme. Ausschlusskriterien waren eine zum Zeitpunkt der Studie vorliegende Schwangerschaft bzw. Stillzeit sowie wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, die mit Störungen der olfaktorischen und trigeminalen Funktion einhergehen können. (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz). Ein Anosmienachweis von Patienten im „Sniffin-Sticks“ Test führte nicht zum Ausschluss aus der Studie, da der Fokus der Messungen auf der trigeminalen Sensitivität lag.

Vor Beginn der Studie fand eine ausführliche Aufklärung über den Ablauf und die geltenden Datenschutzbestimmungen statt. Es erfolgte die Zusicherung bezüglich der Anonymisierung der Daten, der vertraulichen Behandlung, sowie dem Widerspruchsrecht. Die Testpersonen gaben daraufhin ihre schriftliche Einwilligung in die Studie. Den Testpersonen war es möglich die Untersuchung jederzeit und ohne Angaben von Gründen zu beenden.

Die Studie wurde gemäß den Vorgaben der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurde der Ethikantrag EK237072018 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl-Gustav-Carus der Technischen Universität Dresden bewilligt.

3.2 Versuchsablauf

Nach einer ausführlichen Anamnese der Patienten erfolgten verschiedene psychophysiologische sowie elektrophysiologische Untersuchungen. Zunächst wurde der Geruchssinn der Teilnehmenden mithilfe der „Sniffin-Sticks“ untersucht. Diese beinhalteten eine Testung der Geruchswahrnehmungsschwelle, einen Diskriminationstest sowie einen Identifikationstest (Hummel et al., 1997). Danach wurde die CO₂-Schwelle mithilfe eines CO₂-Schwellenmessgerätes bestimmt. Daraufhin erfolgte zur Vorbereitung der elektrophysiologischen Untersuchung am Olfaktometer, das Training der velopharyngealen Atemtechnik und eine nasale Endoskopie. Während der Messung am Olfaktometer wurden lokale Potentialschwankungen des respiratorischen Epithels der Nasenschleimhaut mithilfe

einer Elektrode untersucht. Dabei erfolgte die olfaktorische Stimulation mit Rosenduft sowie die trigeminale Stimulation mit CO₂. Gleichzeitig wurde auch ein EEG registriert, um zentrale Reaktionen beurteilen zu können. Abschließend wurden die Versuchsteilnehmenden dazu angehalten, ihre subjektiven Empfindungen der Reize am Olfaktometer in einer numerischen Bewertungsskala (NRS) festzuhalten (siehe Abbildung 5).



Abbildung 5: Ablauf der Studie: Nach den Voruntersuchungen begann die Vorbereitung für die Messung am Olfaktometer. Diese, sowie die Vorbereitungen nahmen die meiste Zeit des Gesamtablaufes in Anspruch. Nach den Testung am Olfaktometer erfolgte eine subjektive Reizeinschätzung mittels NRS.

Der Zeitaufwand der Messung betrug maximal zweieinhalb Stunden. Die Probanden erhielten, anders als bei den Patienten, eine Aufwandsentschädigung von zwanzig Euro. Die lange Zeitdauer der Testung und der Entfall einer Aufwandsentschädigung erschwerte es, Patienten für die Testung zu gewinnen.

3.3 Testgruppen

3.3.1 Allergie

Die Patienten mit der allergischen Rhinitis wurden aus der allergologischen Sprechstunde der HNO-Klinik sowie von persönlichen Kontakten rekrutiert. Patienten mit Allergien für Frühblüher, Gräser und Milben wurden in die Studie miteingeschlossen. Dabei wurden Patienten ausgesucht, die am Tag der Testung allergische Symptome (z.B. nasale Obstruktion, Niesen, Nasenlaufen und nasales Kribbeln) aufwiesen. Bei Patienten ohne allergische Symptome wurde die Testung nicht durchgeführt. Zudem war ein positiver Prick-Test, der eine Sensibilisierung für ein bestimmtes Allergen nachweist, Voraussetzung zur Studienteilnahme. Fast alle Patienten aus der allergologischen Ambulanz hatten bereits spezifische positive IgE-Testungen des Allergens im Blut. Die NMP-Elektrode wurde bei Septumdeviation in die anatomisch weitere Nasenseite gelegt.

Abbildung 6: Durchführung und Reaktion eines positiven PRICK-Tests: Bei einem Pricktest werden verschiedene Allergenlösungen auf die Innenseite des Unterarms aufgebracht. Mit einer Lanzette werden dann diese Hautstellen oberflächlich gestochen. Zur Positivkontrolle wird immer ein Feld mit Histamin aufgetragen. Reagiert der Patient positiv auf ein Allergenextrakt kommt nach einer Zeit von 5 bis 60 Minuten zu Rötung, Juckreiz und Quaddelbildung. Die Größe der

3.3.2 CRSwNP

Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen wurden ausschließlich über die allergologische Ambulanz, die Sprechstunde des Interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken sowie über die Stationen der HNO-Klinik rekrutiert. Dabei war neben der diagnostizierten chronischen Rhinosinusitis mindestens ein sichtbarer Polyp bei der Endoskopie teilnahmeentscheidend. Zudem wurde während der Endoskopie ein Grading der Polypen mithilfe des Lund-Kennedy Scores sowie der Lildholdt-Scale vorgenommen. Die NMP-Elektrode wurde in die mit Polypen betroffenen Nasenseite gelegt. Bei Septumdeviation und beidseitigem polypösen Befall wurde die anatomisch weitere Nasenseite gewählt.

3.3.3 Lund-Kennedy Score

Für die Beurteilung der Patienten nach dem Schweregrad ihrer polypösen Veränderungen wurde der Lund-Kennedy Score (Lund and Kennedy, 1997; Boari and de Castro, 2005) verwendet. Dafür wurden beide Nasenhöhlen endoskopisch bezüglich Polypen, Sekretion, Ödem, Krusten und Narben beurteilt (siehe Tabelle 2).

	rechts	links
Polypen		
Sekretion		
Ödem		
Krusten		
Narben		
Score		
Score (gesamt)	/ 20	
Scoring:	Polypen (0 = keine, 1 = begrenzt auf die mittlere Muschel, 2 = hinter dieser) Sekretion (0 = keine, 1 = klar und dünnflüssig, 2 = eitrig und dickflüssig) Ödem, Krusten, Narben (0 = keine, 1 = mild, 2 = massiv)	

Tabelle 2: Erfassung des Lund-Kennedy-Scores. Bepunktet wurden Polypen, Sekretion, Ödem, Krusten und Narben. Maximal waren 10 Punkte pro Nasenseite möglich, insgesamt 20 Punkte.

3.3.4 Lildholdt-Scale

Für die Größe und Ausbreitung der Polypen wurden das System von Lildholdt (Lildholdt et al., 1997; Johansson et al., 2000) angewendet. Hier wurde für jede Nasenmuschel in einem Punktesystem von 0-3 entschieden (siehe Tabelle 3).

0	Keine Polypen.
1	Klein-Polypen im mittleren Nasengang, nicht über die Oberkante der unteren Muschel hinausragend.
2	Mittel-Polypen ragen bis zur Unterkante der unteren Muschel.
3	Groß-Polypen ragen über die Unterkante der unteren Muschel hinaus.
	Scale: rechts _____ / links _____

Tabelle 3: Endoskopische Erfassung der Lildholdt-Scale. Bepunktet wurden Größe und Ausbreitung der Polypen der beiden Nasenseiten. Maximal waren drei Punkte pro Seite möglich.

3.4 Anamnese und Voruntersuchungen

3.4.1 „Sniffin-Sticks“ – Test

Zur Beurteilung der olfaktorischen Funktion wurde der „Sniffin-Sticks“ Test (Hummel et al., 1997) verwendet. Dieser Test mit Riechstiften der Firma Burghart, Wedel, Deutschland besteht aus drei Teilen und wurde in folgender Reihenfolge durchgeführt: Schwellentest – Diskriminationstest – Identifikationstest. Die Gerüche wurden dem mit verbundenen Augen sitzenden Teilnehmer über getränkte Filzstifte vom Handschuh tragendem Versuchsleiter in einem geruchsneutralen Raum dargeboten.

Im Schwellentest wurde über eine tripple-forced-choice Auswahl und ein 16-teiliges Konzentrationsstufensystem die Riechschwelle detektiert, bei der die Testpersonen subjektiv erstmals einen Geruch wahrnehmen. Im zweiten Test wurden den Testpersonen in 16 Runden jeweils drei Stifte angeboten. Hier war die Aufgabe bei zwei identischen und einem nicht identischen Geruch, letzteren zu identifizieren. Im Identifikationstest wurden zu einem bekannten Geruch vier Bilder mit Beschriftung gegeben. Hier mussten sich die Teilnehmenden in insgesamt 16 Runden für ein Bild mit Beschriftung entscheiden (forced choice). Ein normales Riechvermögen wird bei diesem Test ab 12 oder mehr richtig erkannten Duftstoffen angegeben (Wolfensberger and Schnieper, 1999).

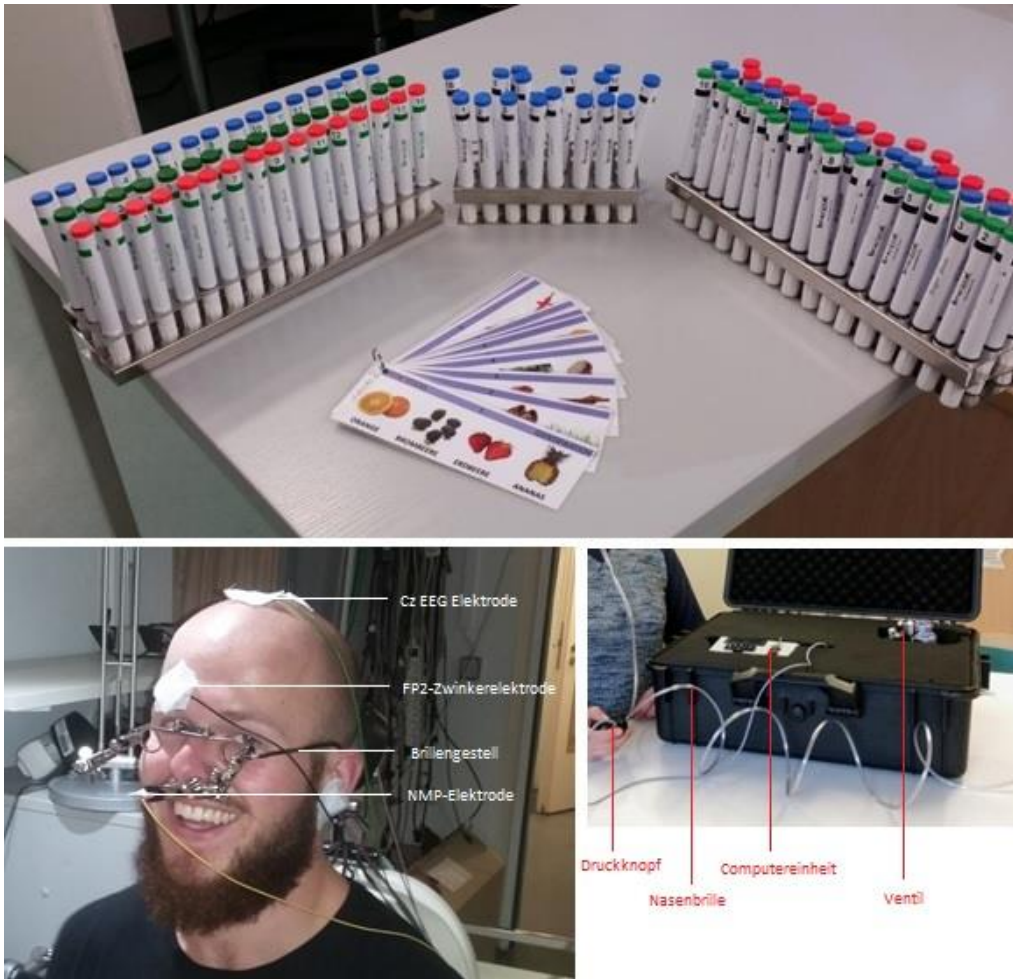


Abbildung 7: Sniffin'-Sticks der Firma Burghart. Es zeigt den Diskriminationstest, den Identifikationstest mit den sich davor befindenden Kärtchen mit Bildern und den Schwellentest. Im Gesamten bilden sie den SDI-Test (**oben**). Testperson mit vorbereitetem EEG (Fz, Cz, Pz sowie Elektroden an beiden Mastoiden und beiden Ohr läppchen + Zwinkerelektrode (FP2)) und Nasenelektrode (NMP), die durch ein glasloses Brillengestell in Position gehalten wird (**unten links**). CO₂-Stimulator: Im Koffer befinden sich die CO₂-Gasflasche, die Batterien, der Mikrocomputer sowie Ventilaufsatz mit Druckanzeige. Über die Nasenbrille wird das CO₂ der Testperson zugeführt. In der Hand hält die Testperson den Druckknopf mit integrierter Leuchtdiode (**unten rechts**).

3.4.2 CO₂-Schwellen-Messung

Die CO₂-Schwellenmessung basiert auf einem von Hummel et al. entwickelten Gerät und soll sich als valide Methode eignen, um trigeminale Empfindungsschwellen zu messen (Hummel et al., 2016). Dabei beruht die Testung auf der Annahme, dass der trigeminale Reiz durch die absolute Anzahl an Molekülen pro definierter Zeiteinheit bedingt ist. Daraus folgt, dass sich die wahrnehmbare Intensität eines trigeminalen Reizes zum einen auf eine Konzentrationsänderung des Reizstoffes, zum anderen auf die Änderung der Reizdauer bei gleichbleibender Konzentration gründet (Cometto-muñiz and Cain, 1984; Frasnelli et al., 2011). Bei dieser Messung wird 100 Prozent CO₂ aus einer Flasche in auf- und absteigenden Zeitintervallen über ein Ventil geschaltet. Dabei wird das Gas der Testperson über eine Nasenbrille zugeführt. Dieser hält einen Druckknopf mit integrierter Leuchtdiode in der Hand, welcher an einen Mikrocomputer angeschlossen ist. Nach Aufleuchten der Diode

hat die Versuchsperson drei Sekunden Zeit, sich auf den kommenden Reiz vorzubereiten. Dabei soll auf ein Gefühl wie Kitzeln, Brennen oder Stechen in der Nase geachtet werden. Tritt die Empfindung auf, so wird von der Testperson der Knopf gedrückt (siehe Abbildung 7). Die Atmung findet durch die Nase statt und wird während des Reizes kurzzeitig ausgesetzt. Beim Drücken des Schalters reduziert das Ventil die Öffnungszeit um 50 ms, bei keiner Reaktion wird die Öffnungszeit um 50 ms verlängert. Die Startreizdauer betrug 100 ms und die Reize wurden im 10 s Takt abgegeben. Der Durchschnitt wurde aus den letzten vier Wendepunkten der Kohlenstoffdioxidkonzentrationskurve gebildet. Die Messung wurde drei Mal durchgeführt und gemittelt.

3.4.3 Endoskopie der Nase

Die nasale Endoskopie erfolgte vor Beginn der elektrophysiologischen Untersuchung. Zum einen diente sie zur Beurteilung der anatomischen Strukturen und zum Auffinden eines geeigneten Platzes für die nasale Elektrode, zum anderen wurde bei den Patienten mit CRSwNP ein Grading der Polypen vorgenommen (siehe 3.3.3/3.3.4). Lag bei den Probanden eine Septumdeviation vor, wurde die Elektrode in die anatomisch größere Nasenhöhle gelegt.

3.5 Elektrophysiologische Untersuchung

3.5.1 Die velopharyngeale Atemtechnik

Um einen weiteren Störfaktor der elektrophysiologischen Messung zu minimieren wurde mit den Versuchsteilnehmenden die sogenannte velopharyngeale Atemtechnik (Kobal, 1981) erlernt und trainiert. Mit dieser Technik wird mithilfe des weichen Gaumens der Nasopharynx verschlossen, sodass kein Luftstrom beim Ein- und Ausatmen durch die Nase fließt. Zum einen kommt so keine Umgebungsluft in die Nase, zum anderen werden Störschwankungen an der empfindlichen Elektrode beim Atemzyklus vermieden (Leopold et al., 2000). Aus diesen Gründen sollte die velopharyngeale Atmung von der Testperson sicher beherrscht werden und wurde nach der Vorführung durch den Versuchsleiter vom Teilnehmenden trainiert. Mithilfe des Gerätes Analog Oscilloscop 630-2 (VOLTCRAFT, Conrad Electronic AG, Wollerau, Schweiz) und einem Termistor (Heinemann, Starnberg), der Änderungen der Temperatur misst, konnte der Luftstrom visualisiert werden. Dabei wurde der Termistor in geringem Abstand vor den Nasenlöchern platziert und auf dem Oscilloscop war bei richtiger Atemtechnik keine Art Sinusfunktion mehr zu erkennen.

3.5.2 Messung von NMP und TERP

Während der Duft- und CO₂-Reize des Olfaktometers wurden lokale Potentialänderungen der Regio respiratoria der Nasenschleimhaut, sogenannte NMPs und TERPs aufgezeichnet. Dafür musste die Testperson auf einem Stuhl in einer aufrechten angenehmen Haltung Platz nehmen. Anschließend wurden die Kopf-Elektroden (Grass Technologies, Astro-Med, Inc. Product Group, West Warwick, RI, USA) nach dem standardisierten 10/20 System platziert (Klem et al., 1999). Dafür wurde zunächst der Kopf ausgemessen und die medianen Elektroden frontal (Fz), zentral (Cz) und okzipital (Pz) geklebt. Für eine gute Leitfähigkeit wurden die EEG-Elektroden-Stellen auf der Kopfhaut zunächst mit einer Paste (Skin pure, Nihon Koden, Tokyo, Japan) gereinigt und anschließend mit einer Elektrodencreme (EC2TM, Grass Instruments Division, Astro Med Inc., Warwick, RI, USA) auf der Kopfhaut befestigt. Zudem wurden für den Nullleiter Elektroden an den Mastoiden und für die Referenz Elektroden an den Ohrläppchen platziert. Zusätzlich wurde eine FP2 Elektrode oberhalb der Augenbraue zur Detektion von Zwinkern und faszialen Muskelzuckungen im EEG installiert. Diese befand sich auf der gleichen Seite wie die NMP-Elektrode. Nach Vorbereitung der NMP-Elektrode (siehe 3.5.3) wurde diese in die Nasenmuschel vorgeschoben und an das anteriore Septum angelegt, da diverse vorherige Studien dort die höchste trigeminale Sensitivität auf chemosensorische Reize zeigten (Frasnelli et al., 2004; Scheibe et al., 2006; Scheibe et al., 2008; Scheibe et al., 2012; Poletti et al., 2017). Nach Befestigung der Elektrode an einer Art Brillengestell wurde endoskopisch die Lage der Elektrode kontrolliert und bei Bedarf nachjustiert (siehe Abbildung 7).

3.5.3 Die Messelektrode

Direkt vor Beginn der Messung wird die Nasenelektrode zur Ableitung des negativen Mucosa Potentials vorbereitet. Die Nasenelektrode ist eine modifizierte EEG-Kopfelektrode. Sie besteht aus einem 5-7 cm langen Silberdraht, der anstatt des ursprünglichen Elektrodenkopfes an den Leiter angelötet wird. Daraufhin wird die zuvor mit Schleifpapier angeraute Elektrode im NaCl-Wasser chloriert. Dieses ist am deutlichen schwarz werden des Silberdrahtes erkennbar. Hier bildet der Silberdraht, angeschlossen an eine 5V Batterie, die Anode und eine weitere EEG-Elektrode im NaCl-Wasser die Kathode. Nach dem Chlorieren erfolgt die Umgebungsisolation der Elektrode. Dafür wird ein 0,6 mm breiter Teflonschlauch, gefüllt mit einer zuvor frisch aufgekochten flüssigen 1 % Agar-Ringer-Lösung, auf die Elektrode geschoben und das überstehende Ende des Schlauches abgeschnitten. Abschließend wird dieser weiter auf den Silberdraht geschoben und am Elektrodenkorpus befestigt (siehe Abbildung 8). Die damit entstehende Agarbrücke dient als Leiter bis zum

Silberdraht und die gesamte Elektrode kann somit ohne Verletzung in die Nase eingeführt werden (Kobal, 1981).

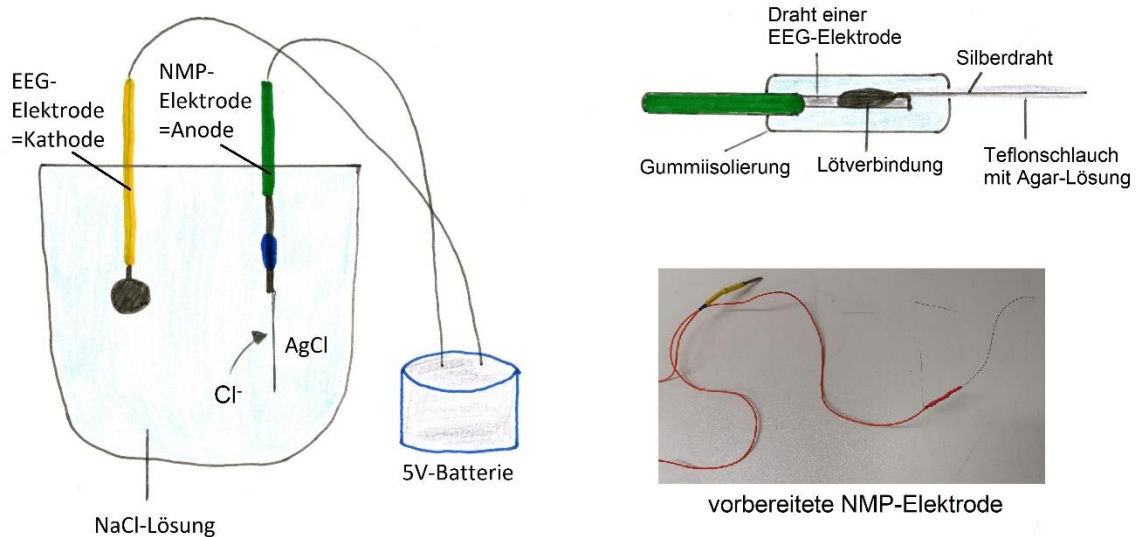


Abbildung 8: Schemazeichnung zum Chloridierungsvorgang der Elektrode: Der Silberdraht wird, angeschlossen an eine 5V-Batterie in NaCl-Lösung getaucht. Die Kathode bildet eine normale EEG-Elektrode. Beim Chloridierungsvorgang „wandern“ Cl⁻-Ionen an die Silberelektrode und es entsteht Silberchlorid. Dies ist gut am schwarz werden des Silberdrahtes zu erkennen (**links**). Schemazeichnung der Nasenelektrode: Vor dem Chloridierungsvorgang muss der Silberdraht an den Draht einer EEG-Elektrode gelötet werden. Anschließend wird die Lötverbindung mit einem Gummischlauch isoliert und stabilisiert. Nach dem Chloridierungsvorgang wird auf den nun schwarzen Silberdraht ein Teflonschlauch, gefüllt mit Agar-Lösung gezogen (**rechts oben**). Bild der fertig vorbereiteten NMP-Elektrode (**rechts unten**).

3.5.4 Olfaktometer

Das Olfaktometer der Firma Burghart Instruments (OM6b) ist ein computergesteuertes Gerät zum Verabreichen von verschiedenen Duftreizen sowie trigeminalen Reizen. Zur genauen Steuerung der Reize werden eine Vielzahl an Luftströmen, Ventilen und Masseflussmessern in verschiedenen Kammern verwendet, wobei jedoch das Grundfunktionsprinzip gut verständlich ist. Zur Imitation des Nasenmilieus und damit verbundenen Vermeidung einer zusätzlichen trigeminalen Reizung in der Nase werden die Lufttemperatur, der Fluss und die Feuchtigkeit ständig konstant gehalten (Lapid and Hummel, 2013). Dafür wird im stimulationsfreien Intervall durchgängig geruchsfreie Kontrollluft in den Nasenraum geleitet. Parallel wird das Duftgasgemisch von einem Vakuum abgesaugt. Findet nun ein Reiz statt, kehrt sich das Prinzip um und das Luftgasgemisch wird in den Nasenraum geleitet, gleichzeitig saugt das Vakuum nun die Kontrollluft ab. Grundlegend ist dabei, dass Kontrollluft und Luftgasgemisch den gleichen Luftstrom aufweisen (siehe Abbildung 9).

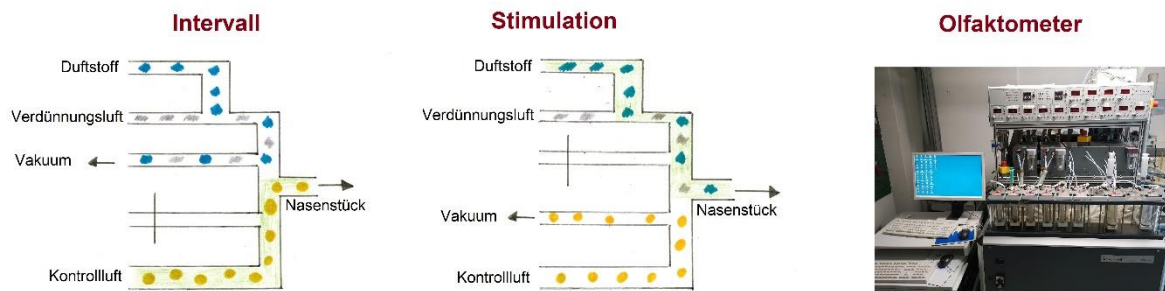


Abbildung 9: Schemazeichnung Funktionsprinzip des Olfaktometers: Im Interstimulusintervall (**links**) fließt geruchslose Kontrollluft zum Nasenstück während das Duftgasgemisch (Duftstoff und Verdünnungsluft) vom Vakuum abgesaugt wird. Bei Stimulation gelangt das Duftgasgemisch in das Nasenstück während die Kontrollluft von dem Vakuum abgesaugt wird. Dabei haben Kontrollluft und Duftgasgemisches den gleichen Luftstrom (**mitte**) (modifiziert gezeichnet nach Kobal und Hummel, 2001). Bild eines Olfaktometers mit Computer (**rechts**).

Das angewärmte und angefeuchtete Luftgasgemisch wird nun über ein Nasenstück in die Nasenhöhle geleitet und kann dort mit den Rezeptoren interagieren. Lokale Negative Mukosa Potentiale werden über eine Elektrode von der anterioren Regio respiratoria abgeleitet. Die Testperson führt während der gesamten Messung die velopharyngeale Atemtechnik (siehe 3.5.1) durch und hat durchgehend die Augen geöffnet, da sonst veränderte EEG-Signale möglich sind (Kobal, 1981). Zudem wird über Kopfhörer ein „weißes Rauschen“ (ca. 70 dB) abgespielt, damit das akustische Klickgeräusch des Olfaktometers beim Umschalten der Duftreize von der Testperson nicht wahrgenommen wird. Gleichzeitig wurde während der Messung ein einfaches Computerspiel gespielt, dass die Aufmerksamkeit der Testpersonen konstant halten sollte. Da das durch trigeminale Reizung entstehende negative Mukosa Potential (NMP) nicht von einem Elektro-Olfaktogramm (EOG) vom Riechepithel unterschieden werden kann, ist die korrekte Einstellung und Benutzung des Olfaktometers für die Messung in der Nasenhöhle zwingend notwendig (T. Hummel et al., 2000; Knecht and Hummel, 2004).

3.5.5 Gasgemische und Versuchsablauf

Für diesen Versuch wurden zwei verschiedene Gasgemische verwendet. Zum einen wurde Kohlenstoffdioxid (CO₂) (Air Liquide, Ottendorf-Okrilla) als rein trigeminaler Duftstoff in 40%iger Konzentration verwendet, um lokale trigeminale Potentiale an der Regio respiratoria auszulösen. Zum anderen wurde 40%iger Phenylethylalkohol (PEA) (CAS 60-12-8, Sigma-Aldrich Chemistry, Steinheim, Deutschland), ein synthetisch hergestellter Rosenduft, verwendet, welcher hier als Kontrollduft mit geringer trigeminaler Komponente fungierte. Dies ist möglich, da PEA nur an der Regio olfactoria lokale Potentiale auslösen soll (Leopold et al., 2000). Bei sechs Probanden wurden zusätzlich zehn Reize mit einer Kombination aus 20%iger PEA-Lösung und 40% CO₂ als Test gegeben.

Es ergeben sich zwei Reizklassen (CO₂ und PEA) mit denen mit einer Reizvorlaufzeit von 500 ms für die Dauer von 200 ms intranasal gereizt wurde. Die gesamte Aufzeichnungsdauer für einen Reiz betrug 8,5 s bei einer Abtastfrequenz von 120 Hz und einem Band-pass Filter von 0.01-15 Hz. Zwischen zwei Reizen lag ein Interstimulusintervall (ISI) von 18-20 s. Die EEG-Signale wurden mithilfe eines 14-Kanal-Verstärkers aufgenommen (Neurofax, Nihon Kohden, Japan). Die reine Messdauer betrug 27 min.

Die Temperatur des Olfaktometers lag konstant bei 37°C, die Luftfeuchtigkeit bei 80% und der Luftstrom bei 6 l/min. Es wurden insgesamt 80 Reize appliziert, 40 Reize CO₂ und 40 Reize PEA in pseudo-variabler Reihenfolge. Die Messung begann mit CO₂-Reizen und endete mit PEA-Reizen. Wenn keine Reizantwort auf die ersten CO₂ Reize zu sehen war, wurde die Lage der Messelektrode unter endoskopischer Sicht korrigiert.

3.6 Feedback mithilfe der numerischen Bewertungsskala (NRS)

Nach der Messung wurde die subjektive Reizempfindung der Testpersonen in einer NRS abgefragt. Dabei konnten die Versuchsteilnehmenden auf einer Skala von 1-10 die CO₂- und PEA-Reize bezüglich der Intensität (1 - fast nicht spürbar bis 10 – extrem intensiv) und der Empfindung (1 – sehr unangenehm bis 10 – sehr angenehm) einschätzen.

3.7 Auswertung der Potentiale

Für die Auswertung der Daten wurde das Programm Epevaluatue (Version 4.2.2, Kobal, Erlangen) verwendet. Nach Festlegung eines Tiefpassfilters mit der Grenze 15 Herz wurden Messungen mit Artefakten wie Augenzwinkern oder Bewegungen aussortiert und nicht in die Auswertung einbezogen. Bei mindestens drei Messungen erfolgte anschließend eine Mittelung. Bei weniger als drei verwendbaren Messungen wurde die komplette Messung als Artefakt vermerkt. Anhand der entstandenen graphischen Mittelung wurden mehrere Punkte markiert und ausgemessen. Für die Antworten im NMP wurden die Punkte P1, N1, P2 festgelegt, da sie ähnliche Charakteristika wie EOGs besitzen (T. Hummel et al., 2000; Thürauf et al., 2002; Scheibe et al., 2006; Lapid and Hummel, 2013).

P1 markiert den Beginn der Reizantwort.

N1 repräsentiert den negativen Tiefpunkt.

P2 markiert die Rückkehr zur Ausgangsspannung.

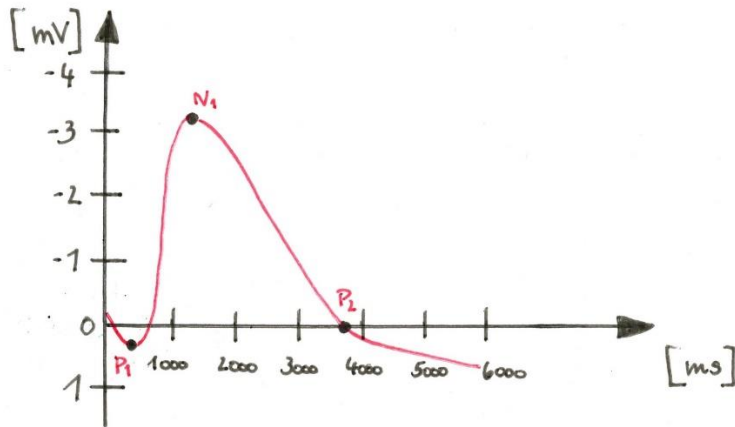


Abbildung 10: Schemazeichnung einer NMP-Antwort: Auf der X-Achse ist die Zeit in Millisekunden (ms) abgetragen, auf der Y-Achse die Spannung in Millivolt (mV) angegeben (nach oben negativ). Zudem sind die oben beschriebenen Punkte (P1, N1 und P2) markiert.

Im zentralen trigeminalen ereigniskorrelierten Potential (TERP) wurden die Punkte P1, N1, P2 markiert. Dabei markierte P1 den Beginn der Reizantwort, die etwa 200ms nach Stimulus auftritt. N1 wurde am ersten negativen Wendepunkt der Kurve, nach ca. 400 ms und P2 am positiven Wendepunkt der Kurve, nach ca. 650 ms gesetzt. (Hummel et al., 2000; Frasnelli und Manescu, 2017).

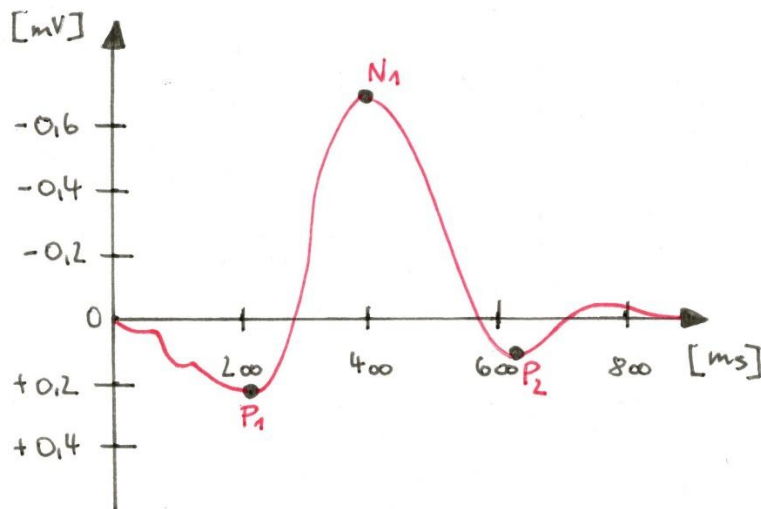


Abbildung 11: Schemazeichnung einer TERP-Antwort: Auf der X-Achse ist die Zeit in Millisekunden (ms) abgetragen, auf der Y-Achse die Spannung in Millivolt (mV) angegeben (nach oben negativ). Zudem sind die oben beschriebenen Punkte (P1, N1 und P2) markiert. Die TERP-Antwort hat aufgrund der zentralen Ableitung deutlich geringere Amplituden.

Diese Punkte wurden als Amplituden in Mikrovolt und als Latenzzeiten in Millisekunden in einer Datei abgespeichert und mit dem Programm Labum (Kobal, Erlangen) umgewandelt, um sie für ein Textverarbeitungsprogramm (Editor, Microsoft, Redmond, WA, USA) lesbar zu machen. Die Editor Dateien wurden in Excel (Office Excel 2007, Microsoft, Redmond, WA, USA) eingelesen und die Mittelwerte mit der Standardabweichung für die Spitze-Spitze-

Amplituden ($|P1-N1|$, $|N1-P2|$ zur Verminderung der Amplitudenvarianz) und die Latenzzeiten (P1, N1 und P2) als Daten für die Auswertung verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Statistiksoftware Jamovi (The jamovi project (2020). *jamovi* (Version 1.2) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>. Es wurden mittels t-Tests für unabhängige Stichproben die Mittelwerte der Parameter miteinander verglichen, nachdem mittels eines F-Test die Varianzhomogenität getestet wurde.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der psychophysischen sowie der elektrophysiologischen Messungen der Studie dargestellt und beschrieben. Es erfolgt zunächst eine kurze Darstellung der einzelnen Abschnitte in schriftlicher Form und dann in grafischer farbcodierter Form (AR = orange, CRSwNP = blau, Kontrollgruppe = grau). Die Darstellung für die AR- bzw. CRSwNP-Gruppe erfolgt jeweils separat. Signifikante Ergebnisse sind im Text fettgedruckt dargestellt und in den Grafiken mit Sternchen gekennzeichnet. Anfänglich wird die Altersverteilung der Testpersonen beschrieben und tabellarisch dargestellt. Daraufhin folgen die psychophysischen Untersuchungsergebnisse sowie die Ergebnisse der trigeminalen Schwellenmessung. Im Hauptteil der Analyse werden die Ergebnisse der NMP- und TERP-Messungen beschrieben. Abschließend wird auf die Ergebnisse der subjektiven Empfindungseinschätzung mithilfe der NRS eingegangen und eine kurze Zusammenfassung aller Ergebnisse gegeben.

4.1 Testpersonen und Altersverteilung

Es wurden insgesamt 75 Testpersonen im Alter von 20-78 Jahren rekrutiert, davon 33 männliche (44%) und 42 weibliche (56%). Diese setzten sich aus 31 Probanden und 44 Patienten zusammen, davon 34 Patienten mit einer allergischen Rhinitis und 10 Patienten mit einer CRSwNP (siehe Tabelle 4). Um eine bessere Vergleichbarkeit bezüglich des Alters herzustellen wurde die Zahl der Kontrollgruppe auf die CRSwNP-Gruppe angepasst.

Gruppen	Anzahl n (%)	Mittelwert (Alter)	Standardabweichung (Alter)
Gesamt	75 (100)	34	15,8
Allergie	34 (45)	37,1	13,8
Kontrolle	31 (41)	35,9	17,7
CRSwNP	10 (14)	50,8	9,8

Tabelle 4: Gesamtverteilung der Testpersonen mit Altersdurchschnitt und Standardabweichung.

AR: Der Altersdurchschnitt zwischen männlichen und weiblichen Testpersonen der allergischen Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe war nicht signifikant unterschiedlich ($t(63) = -0,325$; $p = 0,746$) (siehe Tabelle 5).

Gruppen	Geschlecht	Anzahl n	Mittelwert (Alter)	Standardabweichung (Alter)
Allergie	Männlich	14	36,8	12,7
	Weiblich	20	37,4	14,9
Kontrolle	Männlich	13	40	20

	Weiblich	18	32,9	15,6
--	----------	----	------	------

Tabelle 5: Vergleich von Allergiegruppe mit der Kontrollgruppe bezüglich des Durchschnittsalters mit Standardabweichung.

CRSwNP: Das Durchschnittsalter zwischen männlichen und weiblichen Testpersonen der CRSwNP Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe war nach Reduktion dieser auf n= 16 nicht signifikant unterschiedlich ($t(24) = -0,461$; $p = 0,649$) (siehe Tabelle 6).

Gruppen	Geschlecht	Anzahl n	Mittelwert (Alter)	Standardabweichung (Alter)
CRSwNP	Männlich	6	50,5	9,3
	Weiblich	4	57,5	9,2
Kontrolle	Männlich	10	47,5	19,3
	Weiblich	6	47,5	13,3

Tabelle 6: Vergleich von CRSwNP-Gruppe mit der reduzierten Kontrollgruppe bezüglich des Durchschnittsalters mit Standardabweichung.

4.2 Psychophysische Untersuchungen

AR: Zu den psychophysischen Untersuchungen zählt der SDI-Test. Hier zeigten sich im Vergleich der Allergiegruppe mit der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede bei Schwelle, Diskrimination, Identifikation und SDI-Wert der „Sniffin-Sticks“ (siehe Abb.12).

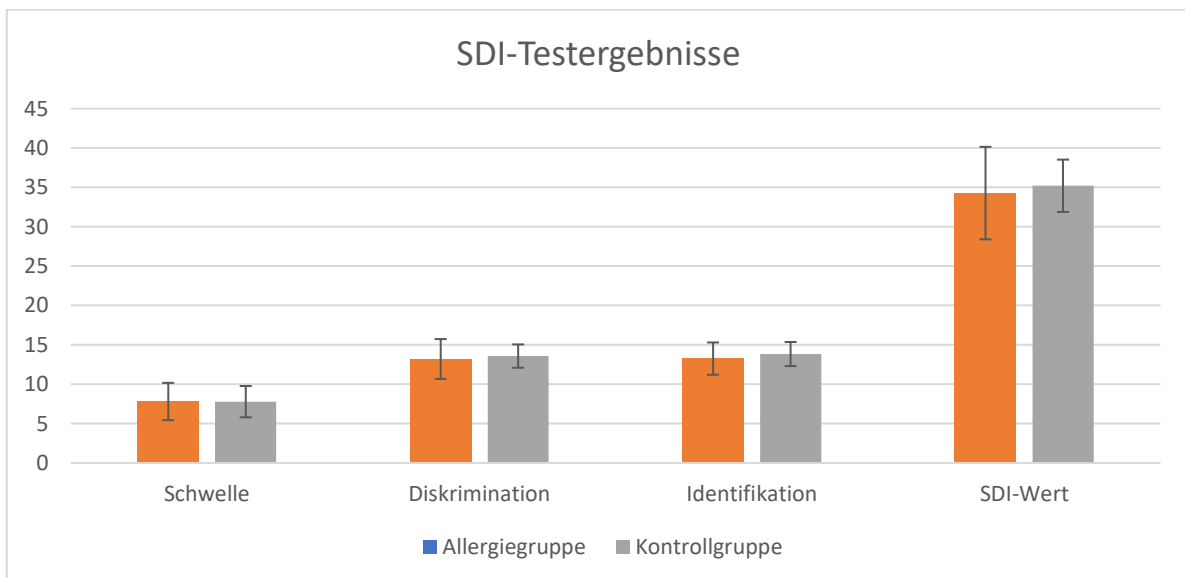


Abbildung 12: Säulendiagramm: Verteilung der SDI-Testergebnisse im Vergleich der Allergiegruppe (orange) mit der Kontrollgruppe (grau). Dargestellt sind die Durchschnittswerte mit Standardabweichung für Schwelle, Diskrimination, Identifikation und summiertem SDI-Wert.

CRSwNP: Im Vergleich der CRSwNP-Gruppe mit der Kontrollgruppe zeigten sich **signifikante Unterschiede** in der Schwellentestung ($t(24) = 2,42$; $p < 0,05$), der Diskriminationstestung ($t(24) = 2,09$; $p < 0,05$) und dem SDI-Wert ($t(24) = 2,24$; $p < 0,05$).

Die Unterschiede im Identifikationstest waren nicht signifikant ($t(24) = 1,16$; $p = 0,256$) (siehe Abb.13).

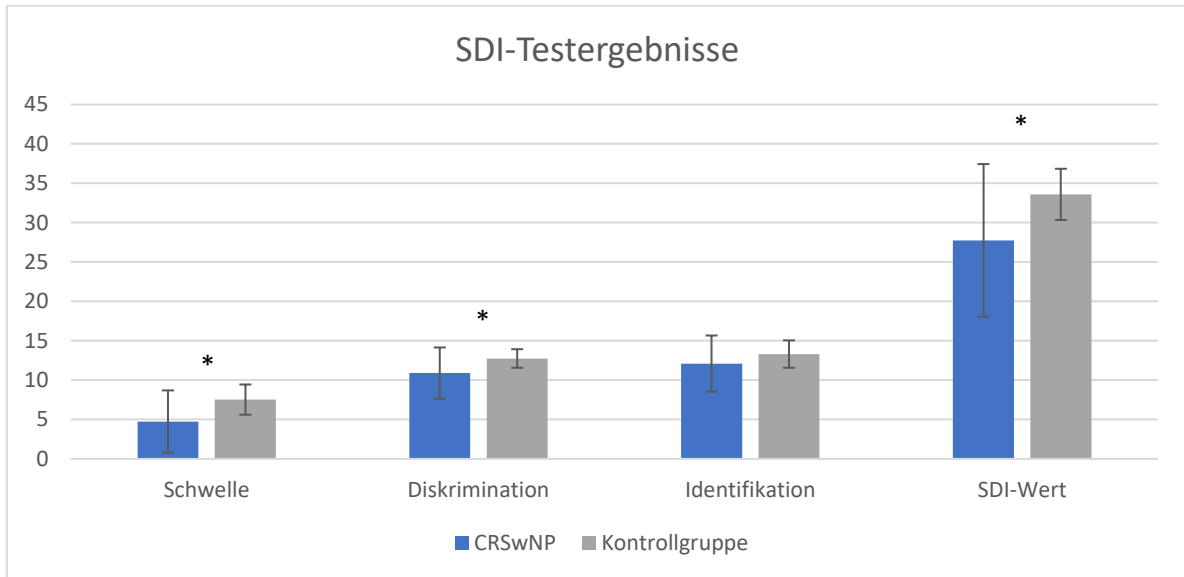


Abbildung 13: Säulendiagramm: Verteilung der SDI-Testergebnisse im Vergleich der CRSwNP-Gruppe (blau) mit der Kontrollgruppe (grau). Dargestellt sind die Durchschnittswerte mit Standardabweichung für Schwelle, Diskrimination, Identifikation und summiertem SDI-Wert. Bei Schwelle, Diskrimination und SDI-Wert zeigen sich signifikante Unterschiede (*) = ($p < 0,05$).

4.3 Trigemiale Schwellenmessung

AR: Die CO₂-Schwellenmessung wurde mithilfe eines speziellen Gerätes durchgeführt (siehe 3.4.2). Beim Vergleich der CO₂-Schwellen wurde eine **signifikant niedrigere Schwelle** der Allergieguppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt ($t(63) = 2,691$; $p < 0,05$) (siehe Abb. 14 links).

CRSwNP: Bei der CRSwNP-Gruppe war der Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant ($t(24) = -0,729$; $p = 0,473$) (siehe Abb. 14 rechts).

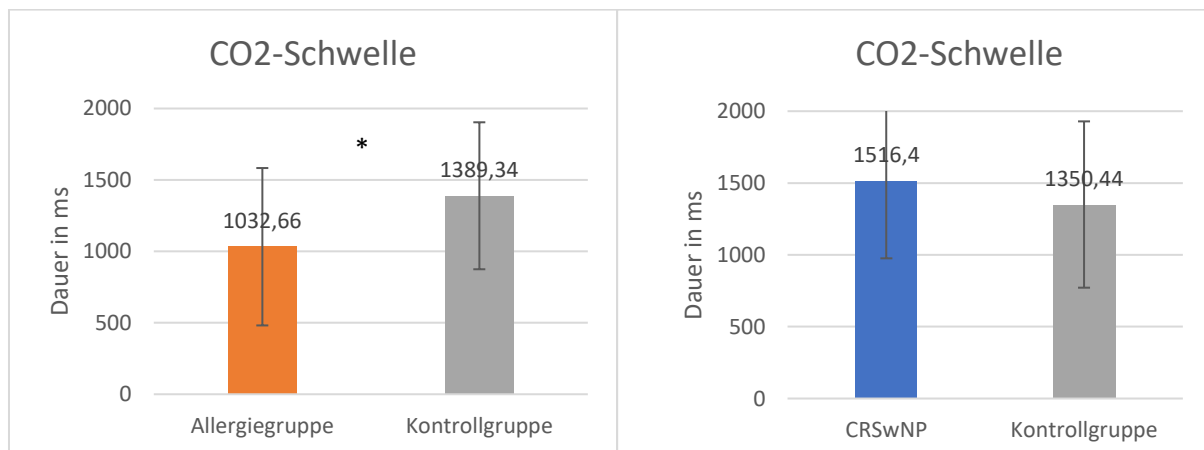


Abbildung 14: Säulendiagramme: Vergleich der CO₂-Schwellen von Allergieguppe (orange) mit der Kontrollgruppe (grau) und CRSwNP-Gruppe (blau) mit der Kontrollgruppe (grau). Dargestellt ist die Durchschnittsdauer der CO₂-Stimuli in Millisekunden mit Standardabweichung. Die Allergieguppe zeigt im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte (*) = ($p < 0,05$).

4.4 Negative-Mukosa-Potentiale

AR: Für die Auswertung der Negativen-Mukosa-Potentiale wurden die Differenzen der Amplituden $|P1-N1|$ und $|P1-P2|$ sowie die Latenzzeiten P1, N1 und P2 gemessen und grafisch dargestellt. 65 Testpersonen nahmen an der Potentialaufzeichnung teil. Bei zwei allergischen Patienten konnten keine Potentiale gewonnen werden. Bei vier Testpersonen (zwei allergische Patienten und zwei Kontrollpersonen) waren die Potentiale aufgrund zu vieler Artefakte nicht auswertbar. Es gab insgesamt im Vergleich der Allergie- und Kontrollgruppe also sechs Dropouts und 59 (Allergiegruppe: 30, Kontrollgruppe: 29) auswertbare Potentiale.

CRSwNP: Im Vergleich der CRSwNP- mit der Kontrollgruppe konnten 25 von 26 Messungen (CRSwNP: 10, Kontrollen: 15) ausgewertet werden. Hier gab es 1 Dropout.

4.4.1 NMP Amplitudendifferenzen

AR: Die durchschnittliche Amplitude $|P1-N1|$ betrug bei der Allergiegruppe $122 \mu\text{V}$ ($\text{SD} \pm 104 \mu\text{V}$) und bei der Kontrollgruppe $117 \mu\text{V}$ ($\text{SD} \pm 81,5 \mu\text{V}$).

Die durchschnittliche Amplitude $|N1-P2|$ betrug bei der Allergiegruppe $111 \mu\text{V}$ ($\text{SD} \pm 158 \mu\text{V}$) und bei der Kontrollgruppe $111 \mu\text{V}$ ($\text{SD} \pm 77,9 \mu\text{V}$). Damit lagen keine signifikanten Unterschiede vor (siehe Abb. 15).

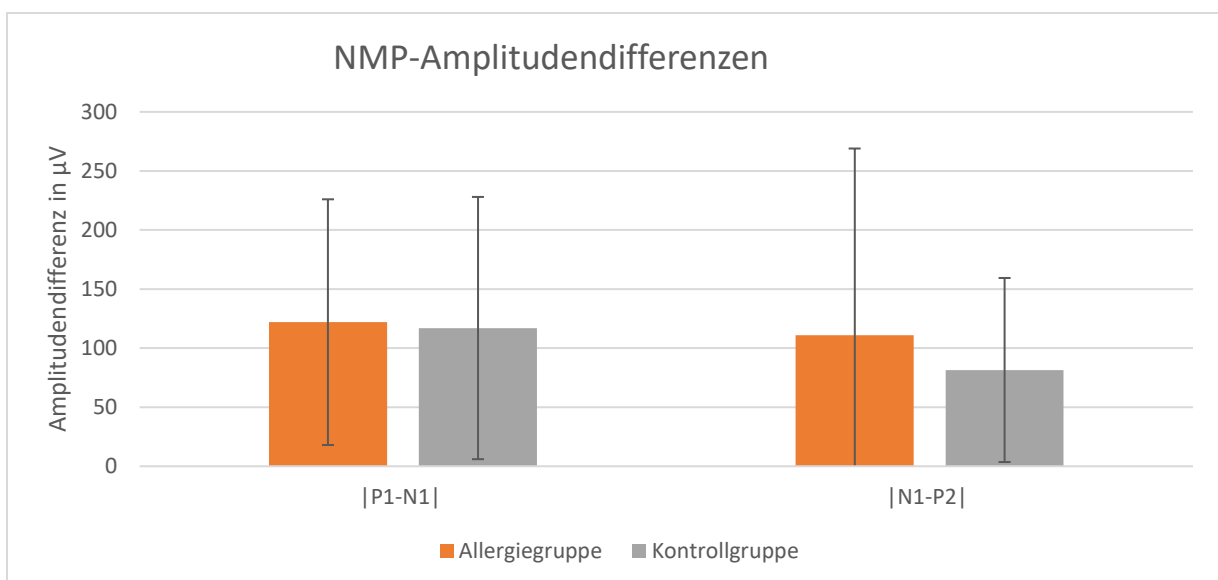


Abbildung 15: Säulendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Amplitudendifferenzen $|P1-N1|$ und $|N1-P2|$ in μV der Allergiegruppe (orange) und der Kontrollgruppe (grau).

CRSwNP: Bei der CRSwNP-Gruppe betrug die durchschnittliche Amplitude $|P1-N1|$ $93,38 \mu\text{V}$ ($\text{SD} \pm 97,14 \mu\text{V}$) und in der Kontrollgruppe $134,5 \mu\text{V}$ ($\text{SD} \pm 93 \mu\text{V}$).

Die durchschnittliche Amplitude |N1-P2| der CRSwNP-Gruppe betrug 58,68 μV (SD \pm 36,7 μV) und die der Kontrollgruppe 89 μV (SD \pm 75,8 μV). Auch hier wurden keine signifikanten Unterschiede gemessen (siehe Abb. 16).

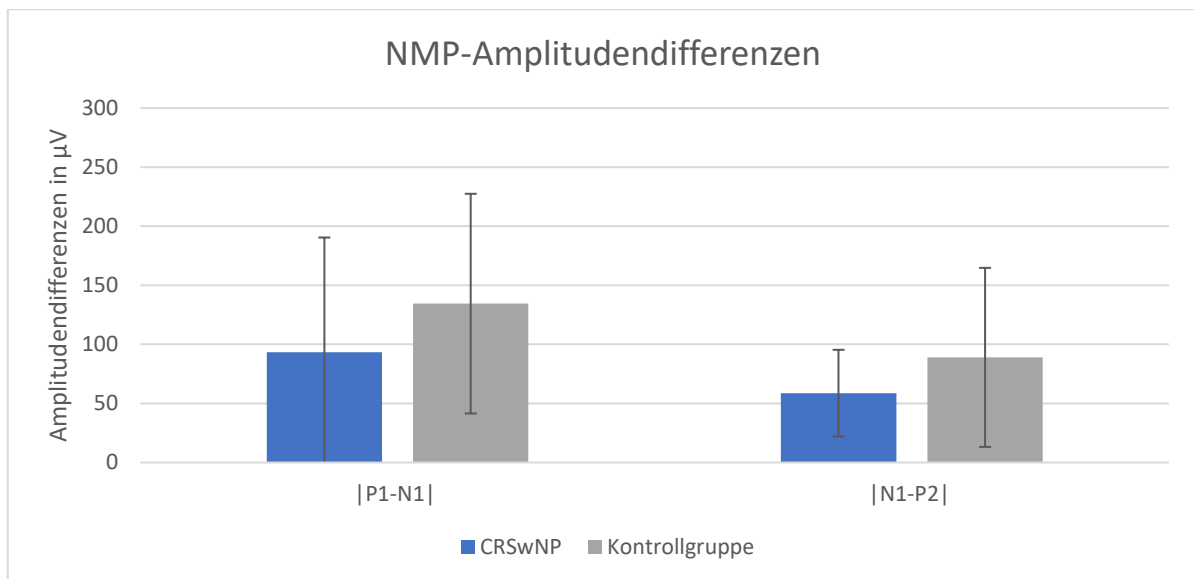


Abbildung 16: Säulendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Amplitudendifferenzen |P1-N1| und |N1-P2| in μV der CRSwNP-Gruppe (blau) und der Kontrollgruppe (grau).

4.4.2 NMP Latenzzeiten

AR: Für die Auswertung der Latenzzeiten wurden P1, N1 sowie P2 in der Reizantwort betrachtet.

Dabei betrug die durchschnittliche Latenzzeit P1 für die Allergieguppe 123 ms (SD \pm 121 ms) und für die Kontrollgruppe 166 ms (SD \pm 178,1 ms). Die Unterschiede waren hier nicht signifikant ($t(57) = 1,089$; $p = 0,281$).

Die Latenzzeit N1 betrug bei der Allergieguppe durchschnittlich 854 ms (SD \pm 234 ms), bei der Kontrollgruppe durchschnittlich 1006 ms (SD \pm 291,3 ms). Hier zeigte sich **ein signifikanter Unterschied** ($t(57) = 2,203$; $p < 0,05$).

Die Latenzzeit P2 betrug für die allergische Gruppe durchschnittlich 1771 ms (SD \pm 458 ms) und für die Kontrollgruppe durchschnittlich 2070 ms (SD \pm 537,5 ms). Hier zeigte sich ebenfalls **ein signifikanter Unterschied** ($t(57) = 2,301$; $p < 0,05$) (siehe Abb. 17).

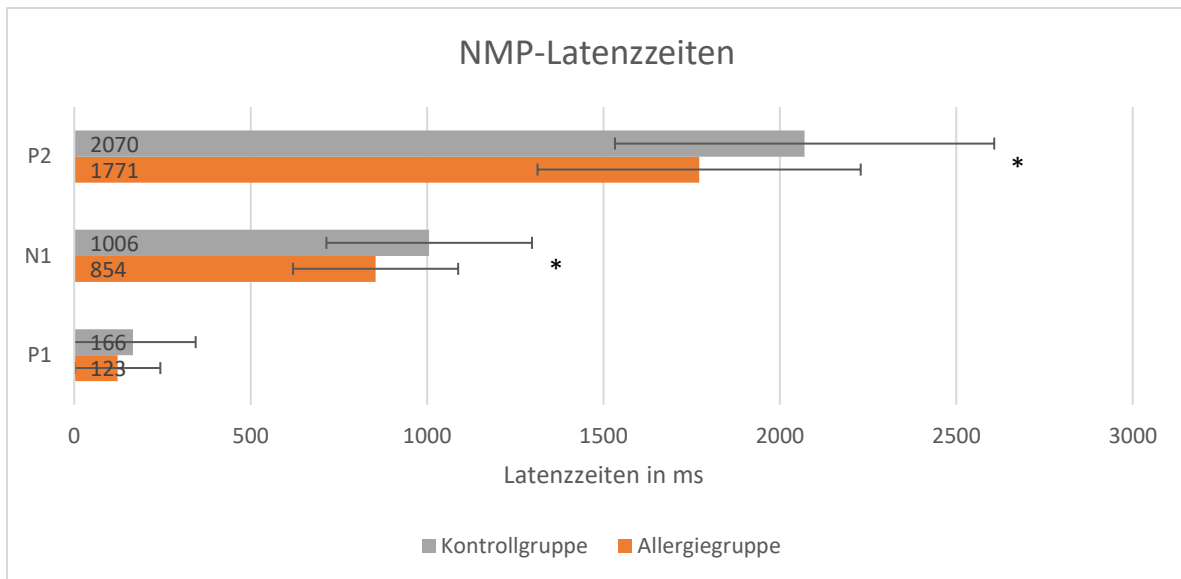


Abbildung 17: Balkendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Latenzzeiten in Millisekunden der Allergieguppe (orange) und der Kontrollgruppe (grau). Die Latenzzeiten N1 und P2 zeigen im Vergleich signifikante Unterschiede (*) = (p < 0,05).

CRSwNP: Im Vergleich der CRSwNP-Gruppe und der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede in den Latenzzeiten (siehe Abb. 18).

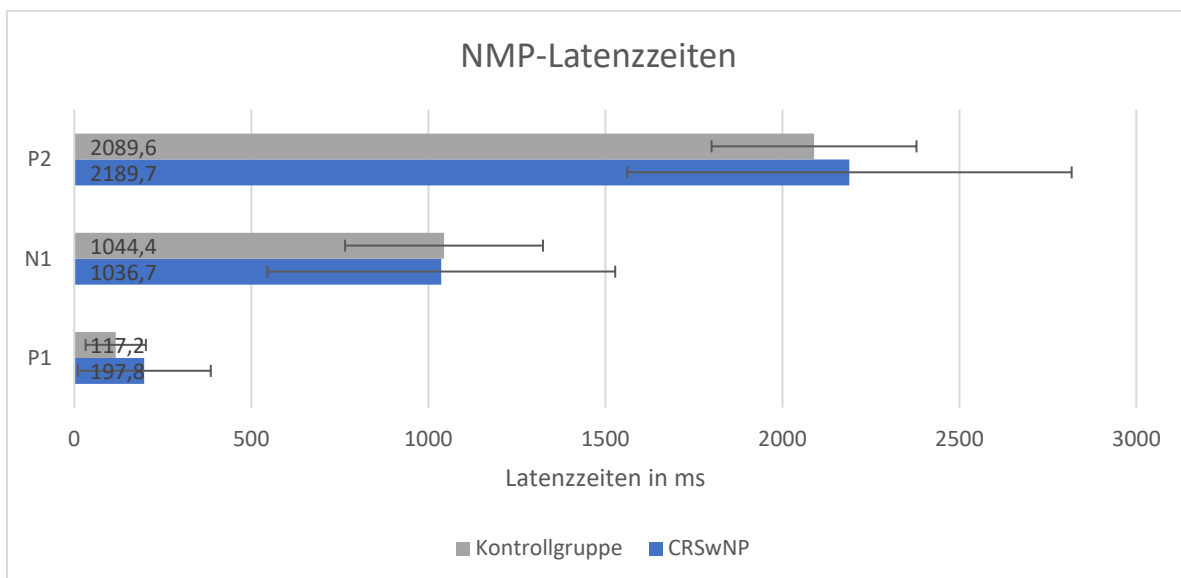


Abbildung 18: Balkendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Latenzzeiten in Millisekunden der CRSwNP-Gruppe (blau) und der Kontrollgruppe (grau).

4.5 Trigeminale ereigniskorrelierte Potentiale (TERP)

AR: Für die Auswertung der zentralen trigeminalen EEG-Potentiale der Position CZ wurden auch die Differenzen der Amplituden |P1-N1| und |P1-P2| sowie die Latenzzeiten P1, N1 und P2 gemessen und teils grafisch dargestellt. Bei insgesamt 66 Studienteilnehmern konnten TERPs ausgewertet werden. Es gab 9 Dropouts, bedingt durch Artefakte oder keine gefundenen Potentialantworten. In der Allergieguppe konnten 29, in der Kontrollgruppe 27

Potentiale ausgewertet werden. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter oder Geschlecht.

CRSwNP: Im Vergleich der CRSwNP-Gruppe mit der Kontrollgruppe wurde die Größe der Kontrollgruppe auf $n=18$ reduziert, um eine Vergleichbarkeit bezüglich Alter und Geschlecht zu erreichen ($t(26) = -0,831$; $p = 0,413$). Hier konnten die EEGs von 18 Kontrollpersonen und 10 CRSwNP-Patienten ausgewertet werden.

4.5.1 TERP Amplitudendifferenzen

AR: Die durchschnittliche Amplitude $|P1-N1|$ betrug in der Allergiegruppe $12,8 \mu V$ ($SD \pm 6,72 \mu V$) und in der Kontrollgruppe $15,8 \mu V$ ($SD \pm 8,2 \mu V$).

Die durchschnittliche Amplitude $|N1-P2|$ betrug in Allergiegruppe $13,3 \mu V$ ($SD \pm 7,45 \mu V$) und in der Kontrollgruppe $17,2 \mu V$ ($SD \pm 10,78 \mu V$). Somit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

CRSwNP: Die durchschnittliche Amplitude $|P1-N1|$ betrug in der CRSwNP-Gruppe $20,6 \mu V$ ($SD \pm 9,38 \mu V$) und in der Kontrollgruppe $15,3 \mu V$ ($SD \pm 8,95 \mu V$) ($t(26) = -1,481$; $p = 0,151$).

Die durchschnittliche Amplitude $|N1-P2|$ betrug in der CRSwNP-Gruppe $23,8 \mu V$ ($SD \pm 15,11 \mu V$) und in der Kontrollgruppe $14,4 \mu V$ ($SD \pm 10,84 \mu V$) ($t(26) = -1,909$; $p = 0,067$). Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4.5.2 TERP Latenzzeiten

AR: Die durchschnittliche Latenzzeit P1 betrug in der Allergiegruppe $173,3 \text{ ms}$ ($SD \pm 164,67 \text{ ms}$) und in der Kontrollgruppe $374,4 \text{ ms}$ ($SD \pm 198,58 \text{ ms}$). Hier zeigte sich ein **deutlich signifikanter Unterschied** ($t(54) = 4,14$; $p < 0,01$).

Die durchschnittliche Latenzzeit N1 betrug bei der Allergiegruppe $624,1 \text{ ms}$ ($SD \pm 279,2 \text{ ms}$) und bei der Kontrollgruppe $843,8 \text{ ms}$ ($SD \pm 277,6 \text{ ms}$). Damit zeigte sich ein **signifikanter Unterschied** ($t(54) = 2,95$; $p < 0,05$).

Die Latenzzeit P2 betrug für die Allergiegruppe durchschnittlich $1231,9 \text{ ms}$ ($SD \pm 397 \text{ ms}$) und für die Kontrollgruppe durchschnittlich $1451,2 \text{ ms}$ ($SD \pm 332,9 \text{ ms}$). Hier zeigte sich ebenfalls ein **signifikanter Unterschied** ($t(54) = 2,23$; $p < 0,05$) (siehe Abb. 19).

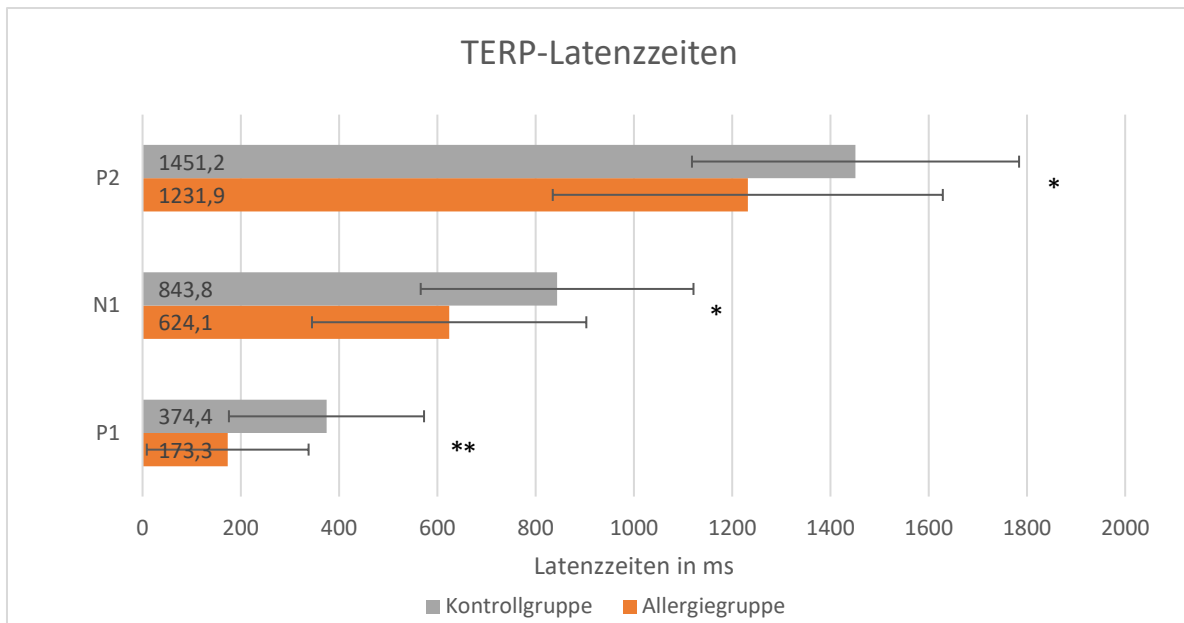


Abbildung 19: Balkendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Latenzzeiten der TERPs in Position CZ in Millisekunden der Allergieguppe (orange) und der Kontrollgruppe (grau). Die Latenzzeiten N1, P1 und P2 zeigen im Vergleich signifikante Unterschiede (*) = ($p < 0,05$), (**) = ($p < 0,01$).

CRSwNP: In der CRSwNP-Gruppe betrug die durchschnittliche Latenzzeit P1 517,5 ms (SD $\pm 162,7$ ms) und in der Kontrollgruppe 386,1 ms (SD $\pm 154,0$ ms). Hier zeigte sich **ein signifikanter Unterschied** ($t(26) = -2,122$; $p < 0,05$).

Die durchschnittliche Latenzzeit N1 betrug bei der CRSwNP-Gruppe 1162,5 ms (SD $\pm 441,5$ ms) und bei der Kontrollgruppe 860,7 ms (SD $\pm 309,6$ ms). Auch hier zeigte sich **ein signifikanter Unterschied** ($t(26) = -2,122$; $p < 0,05$).

Die Latenzzeit P2 betrug für die CRSwNP-Gruppe durchschnittlich 1840,0 ms (SD $\pm 552,1$ ms) und für die Kontrollgruppe durchschnittlich 1475,9 ms (SD $\pm 375,6$ ms). Hier zeigte sich ebenfalls **ein signifikanter Unterschied** ($t(26) = -2,076$; $p < 0,05$) (siehe Abb. 20).

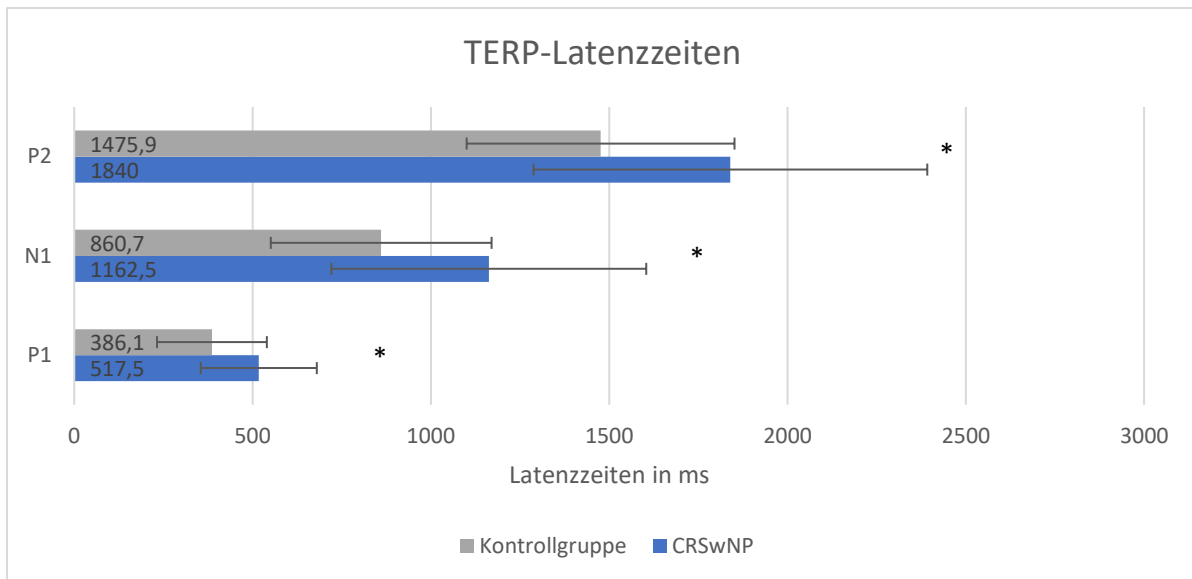


Abbildung 20: Balkendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Latenzzeiten der TERPs in Position CZ in Millisekunden der CRSwNP-Gruppe (blau) und der Kontrollgruppe (grau). Die Latenzzeiten N1, P1 und P2 zeigen im Vergleich signifikante Unterschiede (*) = (p < 0,05).

4.6 Numerische Bewertungsskala (NRS)

AR: Mit der NRS wurde das subjektive Empfinden und die Intensität der CO₂- und PEA-Reize nach dem Versuch von den Testpersonen eingeschätzt. Hier ergaben sich im Vergleich der Allergieguppe mit der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede (siehe Abb. 21).

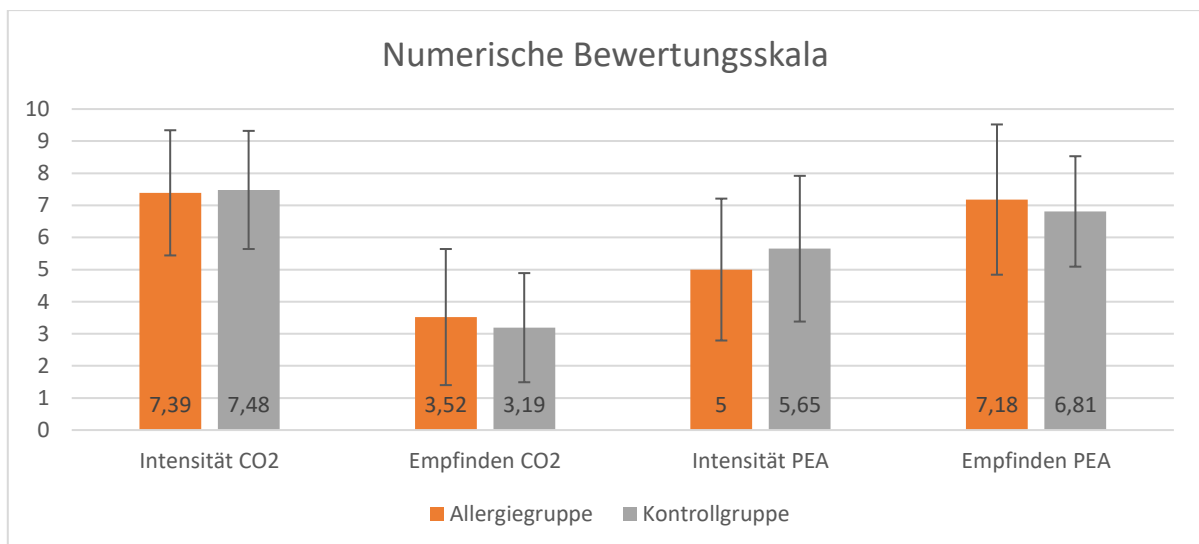


Abbildung 21: Säulendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen subjektiven Empfindungs- und Intensitätseinschätzung der CO₂- und PEA-Reize. Dargestellt ist die Allergieguppe (orange) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (grau). Die Intensität konnte auf der NRS von 0 (überhaupt nicht wahrgenommen) bis 10 (extrem intensiv) eingeschätzt werden. Das Empfinden wurde auf der NRS zwischen 0 (extrem unangenehm) und 10 (sehr angenehm) bewertet.

CRSwNP: Anders verhielt es sich bei dem Vergleich der CRSwNP-Gruppe mit den Kontrollpersonen: Hier lag die subjektiv empfundene Intensität von CO₂ der Patienten bei

5,1 (SD ± 2,6), die der Probanden bei 7,38 (SD ± 2,03). Im t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich **ein signifikanter Unterschied** ($t(24) = 2,496; p < 0,05$).

Mit dem subjektiven Empfinden für CO₂ (extrem angenehm – sehr unangenehm) verhielt es sich ähnlich. Hier lag das subjektive Empfinden von CO₂ in der CRSwNP-Gruppe bei durchschnittlich 5,8 (SD ± 2,62) und in der Kontrollgruppe bei 3,69 (SD ± 1,74). Auch hier zeigte sich **ein signifikanter Unterschied** ($t(24) = -2,481; p < 0,05$) (siehe Abb. 22).

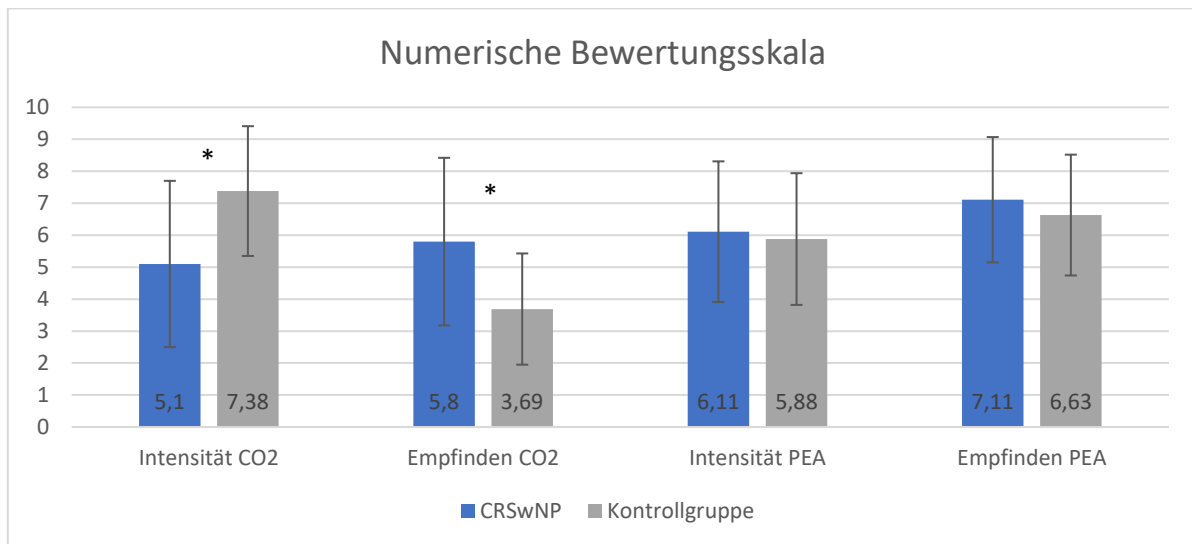


Abbildung 22: Säulendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen subjektiven Empfindungs- und Intensitätseinschätzung der CO₂- und PEA-Reize. Dargestellt ist die CRSwNP-Gruppe (blau) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (grau). Die Intensität konnte auf der NRS von 0 (überhaupt nicht wahrgenommen) bis 10 (extrem intensiv) eingeschätzt werden. Das Empfinden wurde auf der NRS zwischen 0 (extrem unangenehm) und 10 (sehr angenehm) bewertet. Bei der Intensität und dem Empfinden von CO₂ zeigten sich hier signifikante Unterschiede (*) = ($p < 0,05$).

4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse noch einmal kurz und prägnant zusammengetragen, stichpunktartig geordnet nach Test und Gruppe (CG = Kontrollgruppe). Zusammenfassend zeigten sich folgende Ergebnisse:

SDI-Test:

- AR vs. CG: keine signifikanten Unterschiede
- CRSwNP vs. CG: **signifikante Unterschiede** (niedrigere Werte für Schwellen-, Diskriminations- und Gesamttestung)

Trigeminale Schwellenmessung:

- AR vs. CG: **signifikante Unterschiede** (niedrigere CO₂-Schwellenwerte)
- CRSwNP vs. CG: keine signifikanten Unterschiede

NMP-Messung (Amplitudendifferenzen):

- AR vs. CG: keine signifikanten Unterschiede
- CRSwNP vs. CG: keine signifikanten Unterschiede

NMP-Messung (Latenzzeiten):

- AR vs. CG: **signifikante Unterschiede** (kürzere Latenzzeiten für N1 und P2)
- CRSwNP vs. CG: keine signifikanten Unterschiede

TERP-Messung (Amplitudendifferenzen):

- AR vs. CG: keine signifikanten Unterschiede
- CRSwNP vs. CG: keine signifikanten Unterschiede

TERP-Messung (Latenzzeiten):

- AR vs. CG: **signifikante Unterschiede** (kürzere Latenzzeiten für P1, N1 und P2)
- CRSwNP vs. CG: **signifikante Unterschiede** (kürzere Latenzzeiten für P1, N1 und P2)

Numerische Bewertungsskala (NRS):

- AR vs. CG: keine signifikanten Unterschiede
- CRSwNP vs. CG: **signifikante Unterschiede** (subjektive Intensität vermindert und Empfindung angenehmer für CO₂-Reize)

Die Aufzeichnung von Negativen Mukosa Potentialen war bei 73 von 75 Testpersonen erfolgreich (97 %). Sie war durch viele Artefakte in 4 Fällen (5 %) nicht auswertbar. Dies lag auch an den sehr schmerzhaften CO₂-Reizen, die in vielen Fällen zu einer Bewegung der Testperson führte und damit zu Artefakten, die aus den Mittelungen entfernt werden mussten.

5 Diskussion

In wenigen Studien wurde bisher untersucht, welchen Einfluss CRSwNP und AR auf die trigeminale Sensitivität von Patienten haben. Hierbei lag der Fokus meistens auf subjektiv berichteten Phänomenen und zentral abgeleiteten trigeminalen Potentialen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Patientengruppen anhand objektiv gemessener lokaler Potentialableitungen an der Nasenschleimhaut (NMP) und subjektiv empfundener Empfindlichkeitsschwellen zu untersuchen. Dabei wurde vermutet, dass auf Grundlage unterschiedlicher Entzündungsprozesse in beiden Krankheitsbildern verschiedene trigeminale Sensitivitäten resultieren. Aufbauend auf vorherigen Studien wurde vermutet, dass Patienten mit AR sensitiver und Patienten mit CRSwNP weniger sensitiv auf trigeminale Reize reagieren. Die Ergebnisse konnten diese Vermutungen nur teilweise bestätigen, müssen jedoch im Zusammenhang verschiedenster Faktoren diskutiert werden.

5.1 Einfluss der Allergie auf die trigeminale Sensitivität

Bei den Vortests zeigte sich im SDI-Test eine annähernd gleiche Verteilung der Testwerte zwischen Allergie- und Kontrollgruppe. Bei der CO₂-Schwellenmessung wurden bei den Allergiepatienten signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Die elektrophysiologische Messung der Allergiepatienten zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verkürzte Latenzzeiten für N1 und P2. Die Amplitudendifferenzen waren im Vergleich nicht signifikant unterschiedlich. TERPs zeigten signifikant verkürzte Latenzzeiten für P1, N1 und P2 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das über den NRS-Fragebogen dokumentierte subjektive Empfinden nach der Messung zeigte bei den Allergiepatienten kein signifikant unterschiedliches Reizintensität und -empfinden im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In Summe deuten diese Ergebnisse auf eine deutliche Steigerung der trigeminalen Sensitivität bei allergischen Patienten hin. In einer ähnlichen Studie untersuchten Dörfler et al. an 13 allergischen Patienten CSSERPs (=TERPs, chemosensorisch ereigniskorrelierte Potentiale, also trigeminale zentrale Potentiale). Diese wurden als baseline, nach NaCl-Lösungsapplikation in der Nase und nach Pollenapplikation (Gras- oder Birkenpollen) jeweils mit CO₂-Reizen aufgenommen. Hier fanden sich signifikant verkürzte Latenzzeiten nach der Pollenapplikation. Auch gab es eine Korrelation zwischen starken Symptomen nach Allergenapplikation und sehr kurzen Latenzzeiten bei der Erstmessung und nach Allergenapplikation. Dörfler et al. schlussfolgerten, dass die Latenzzeit vielleicht ein Vorhersagewert für die Reaktion auf Allergene sein könnte. Zudem fände eine Aktivierung von trigeminalen Nervenenden auf Grundlage der lokalen Entzündung statt. (Doerfler et al., 2006). Auch in der vorliegenden Studie konnten verkürzte Latenzzeiten in den zentralen trigeminalen Potentialen der Patienten nachgewiesen werden. Daher unterstützen die gewonnenen Daten die Vermutung von Doerfler et al. Zudem zeigen sich in der vorliegenden

Studie auch peripher verkürzte Latenzzeiten, was möglicherweise direkt auf die lokalen Entzündungsprozesse zurückzuführen ist. Selbst bei nur gering ausgeprägten allergischen Symptomen scheint ein lokaler Entzündungsprozess zu einer Sensibilisierung von trigeminalen Rezeptoren zu führen, die neben den allergischen Symptomen auch eine Senkung der trigeminalen Reizschwelle bedingt. Frühere Studien dokumentierten bereits, dass Menschen mit entzündlichen Erkrankungen der Nasenwege empfindlicher auf Reizungen der Umgebungsluft reagieren (Kjaergaard et al., 1991). So zeigten allergische Patienten einer verstärkte nasale Symptomreaktion auf Chlorgas (Shusterman et al., 1998; 2003b) und einer geringere Reizschwelle für flüchtige organische Verbindungen (Shusterman et al., 2003a).

Andere Studien fanden eine geringere Reaktivität bei Patienten mit allergischen Symptomen auf Natriumtetraborat (Woskie et al., 1998) sowie keine signifikant erniedrigten CO₂-Schwellen für Allergiepazienten und keinen Einfluss einer selbst-berichteten Allergie auf die CO₂-Schwelle (Shusterman and Balmes, 1997; Shusterman et al., 2003a).

Die vorliegende Studie gemeinsam mit der bereits vorgestellten Studie von Doerfler et al. sind bisher die einzigen Studien, bei denen Potentialableitungen an allergischen Patienten vorgenommen wurden. Hier wurde die vorher in vielen Studien gezeigte, nasale Hyperreaktivität (Segboer et al., 2013; Van Gerven et al., 2018) nicht nur subjektiv, sondern auch objektiv nachgewiesen. Weiterhin bedarf der vorliegende Entzündungsprozess bei allergischer Rhinitis in Bezug auf die Stärke der Symptome sowie abgeleiteten Potentiallatenzzeiten noch weiterer Forschungen. Hierbei ist interessant, dass in einer Studie von Benoliel et al. auch die Dauer der Entzündung im Prozess der De-/sensibilisierung trigeminaler Rezeptoren eine Rolle zu spielen scheint. Kurze Entzündungsprozesse bedingen hierbei eine Hypersensibilisierung während langanhaltende Entzündungsprozesse zu einer Hyposensibilisierung führen (Benoliel et al., 2006).

Die allergische Rhinitis ist durch komplexe Entzündungsreaktionen charakterisiert, welche einen Einfluss auf trigeminale TRP-Kanäle haben. Hier wird ihnen eine grundlegende Rolle in der Pathophysiologie der NHR zugeschrieben (Van Gerven et al., 2018). Die bekanntesten und wichtigsten im Rahmen trigeminaler Funktionen sind hierbei TRPV1 und TRPA1 (Backaert et al., 2021). Beide werden durch endogene Entzündungsmediatoren wie Bradykinin und Prostaglandine aktiviert (Maher et al., 2011) und stehen spezifisch mit Neuropeptiden wie Substanz P (SP), Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) und Neurokinin A (NKA) in Verbindung (Martinez and Eling, 2019; Dux et al., 2020).

TRPA1-Kanäle werden auch durch exogene Noxen wie beispielsweise Umweltschadstoffe, Dieselabgaspartikel oder Moleküle im Zigarettenrauch aktiviert (Bautista et al., 2013; Talavera et al., 2020). Weiterhin wird TRPA1-Kanälen auch eine Funktion als Sensor für

Gewebeschäden und einer damit verbundenen Auslösung von defensiven Wirtsreflexen zugeschrieben (Bautista et al., 2013; Viana, 2016).

Bekannt ist, dass nach einer T-Zell-Rezeptor(TCR)-Aktivierung die TRPA1-Expression ansteigt und mit der T-Zell-Aktivierung (Sahoo et al., 2019) korreliert und TRPA1 bei der Hypoxie-induzierten Mastzelldegranulation eine Rolle spielt (Matsuda et al., 2017). Auch wurde eine vermehrte Expression von TRPA1-Kanälen bei Patienten mit AR gefunden (Tourangeau et al., 2011). Unterstützt wird diese These auch dadurch, dass sich die neuronale Schwelle bei der Aktivierung eines TRPA-Agonisten bei Patienten mit Rhinitis vermindert zeigte (Van Gerven et al., 2017). Die Aktivierung der TRPA1-Kanäle induziert auch eine Vasodilatation, die zur nasalen Obstruktion beitragen könnte (Bautista et al., 2005), jedoch nicht so richtig zu den Hauptsymptomen der AR passt.

Im Gegensatz dazu ist die NHR ist mit wichtigstes Merkmal der AR und kann gut in einem Provokationstest mit kalter, trockener Luft diagnostiziert werden (Van Gerven et al., 2012b; Backaert et al., 2021). Interessant ist hierbei, dass TRPA1-Kanäle auch durch kalte Temperaturen aktiviert werden (Miyake et al., 2016). Hier scheint es also einen Zusammenhang zu geben. Jedoch fehlen Studien, die sich speziell auf eine TRPA1-Blockade konzentrieren und die funktionelle Rolle bei Erkrankungen der oberen Atemwege klären (Backaert et al., 2021).

Auch TRPV-Kanäle werden bei Entzündungsprozessen hochreguliert (Bertin et al., 2014; Majhi et al., 2015). Bei idiopathischer Rhinitis deuten Prozesse auf einen TRPV1-SP-Weg hin, der zu einer neurogenen Entzündung führt (Van Gerven et al., 2018). Hierbei werden Substanz P aber auch andere Neuromediatoren (z.B. CGRP, NKA und Neuromedin U) freigesetzt, die zu einer Vasodilatation und vermehrten Schleimsekretion führen. Bei AR besteht diesbezüglich noch Forschungsbedarf (Backaert et al., 2021). Auch wird aus vorhergehenden Studien nicht klar, ob gerade TRPV1-Kanäle bei Patienten mit AR/NAR vermindert (Tourangeau et al., 2011) oder vermehrt exprimiert werden (Van Gerven et al., 2014). Schaut man auf die trigeminale Reizung und TRPV1 Stimulation mittels Capsaicin, konnten während der Allergiesaison bei Patienten mit AR mehr Symptome und Schmerzen ausgelöst werden als außerhalb der Saison (Greiff et al., 1995; Kowalski et al., 1999; Alenmyr et al., 2009). Dies würde die Sensibilisierung der TRPV1-Kanäle und damit einer erhöhten trigeminalen Sensitivität entsprechen und die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen.

Zur Allergiebehandlung über die TRPV1 und TRPA1-Kanäle wurden bereits einige Studien veröffentlicht. Unter anderem wurde eine Capsaicin-Behandlung bei Patienten mit AR versucht, welche zwar nicht die Gesamtzahl der nasalen Symptome senkten, jedoch die Empfindlichkeit gegenüber einem Histaminprovokationstest (Van Wijk et al., 2000). Das

Antihistaminikum Azelastin desensibilisiert TRPV1-Kanäle (Singh et al., 2014) und senkt in Kombination mit Fluticason (einem Glukokortikoid) die nasalen Symptome sowie die NHR bei Patienten mit ganzjähriger AR (Kortekaas Krohn et al., 2018). Jedoch konnte eine alleinige Hemmung der TRPV1-Kanäle die Allergiesymptome nicht reduzieren und auch die Gesamtsymptome blieben in etwa gleich (Alenmyr et al., 2012; Bareille et al., 2013). Es deutet vieles darauf hin, dass die AR eine weit komplexere Pathophysiologie hat, in der neben der neurogenen Entzündung auch viele weitere Faktoren eine Rolle spielen. So kann die Hemmung der TRPV1-Kanäle zur Reduktion der neurogenen Entzündung beitragen, sie scheint aber keinen direkten Effekt auf die allergische Entzündung zu haben, die vor allem Typ 2 getriggert ist. Daher können Patienten mit AR von einer Capsaicin-Therapie profitieren, die auf die neurogene Komponente der Pathophysiologie abzielt. Es sind jedoch noch weitere Studien zur Rolle von TRPV1 und der Therapie mittels Capsaicin bzw. TRPV1-Inhibitoren bei AR nötig (Van Gerven et al., 2014; 2020; Backaert et al., 2021).

In Summe wurde in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten trigeminalen Sensitivität und der AR gefunden, konform zu den wenigen vorherigen Studien. Weiterhin wurde durch die Messung lokaler Negativer Mukosa Potentiale ein Zusammenhang zwischen erhöhter trigeminaler Sensitivität und lokalen Entzündungsprozessen der AR hergestellt, welcher auf die Rolle trigeminaler Rezeptoren, der TRP-Kanäle, hindeutet. Bei genauerer Betrachtung dieser in Verbindung mit AR wurden bereits in einigen Studien Zusammenhänge hergestellt. Dabei wurden neben der vermehrten Expression von TRPA1 und TRPV1-Kanälen auch eine Sensibilisierung gleicher Kanäle auf trigeminale Reize gefunden (Backaert et al., 2021). Abschließend können die Betrachtungen und Ergebnisse gerade als therapeutischer Ansatz der AR über lokale trigeminale Rezeptoren zur Hemmung der Entzündungsprozesse sowie zur Symptomreduktion diskutiert werden.

5.2 Einfluss der CRSwNP auf die trigeminale Sensitivität

Im SDI-Test zeigte die CRSwNP-Gruppe signifikant niedrigere Schwellen-, Diskriminations- und Gesamtwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die gemittelte CO₂-Schwelle der Patientengruppe war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant vergrößert. In der elektrophysiologischen Messung stellten sich vergrößerte Amplitudendifferenzen für |P1-N1| und |N1-P2| dar. Diese waren jedoch nicht signifikant, wie die Latenzzeiten, die sich für P1 und P2 bei der CRSwNP Gruppe auch nicht signifikant verlängert darstellten. In der zentralen trigeminalen Ableitung (TERP) zeigten sich jedoch signifikant verlängerte Latenzzeiten für P1, N1 und P2 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der NRS-Fragebogen zur Einschätzung der Intensität und des Empfindens der Reize zeigte für die CO₂-Reize

signifikante Unterschiede. Hier wurde in der CRSwNP Gruppe eine deutlich geringere Intensität der Reize sowie ein angenehmeres Empfinden dokumentiert. Bei den PEA-Reizen zeigten sich keine Unterschiede.

Das olfaktorische System zeigte im SDI-Test signifikant niedrigere Werte als die Kontrollgruppe bezogen auf Schwellen-, Diskriminations- und Gesamtwerte. Dies unterstreicht die Ergebnisse vorheriger Studien, in denen bereits vor einer Polypenoperation bei Patienten mit CRSwNP deutlich verminderte Werte bei der Geruchsprüfung gefunden wurden. Pathophysiologisch ist davon auszugehen, dass die polypösen Veränderungen als mechanische Barriere eine Blockade der Riechspalte verursachen können und zu veränderten Strömungsverhältnissen in der Nase führen (Delank and Stoll, 1994; Damm et al., 2000; 2003). Weiterhin wird angenommen, dass auch die Veränderungen in der nasalen Mukosa zu einem verminderten Riechvermögen beitragen (Kern, 2000). Auch andere Studien zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Polypen und einer Riechminderung (Litvack et al., 2008; Schubert et al., 2011; Poletti et al., 2017). Nur Saliba et al. konnten in ihrer Studie keine signifikanten Änderungen im Identifikationstest zwischen CRS Patienten und Kontrollpersonen feststellen (Saliba et al., 2016).

Bezüglich des trigeminalen Systems deuten die vorliegenden Ergebnisse im Ansatz eine verminderte trigeminale Sensitivität an. Die TERP zeigten für CRSwNP-Patienten signifikant verlängerte Latenzzeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch im NRS Fragebogen zur Intensität und zum Empfinden wurden signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich. Die weiteren Untersuchungen (CO₂-Schwelle und NMP) ergaben keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse ähneln denen vorheriger Studien, bei denen signifikant höhere trigeminale Empfindungsschwellen bei Patienten mit CRSwNP (Minovi et al., 2008) und CRS, hier im Lateralisierungstest mit Eukalyptus (Saliba et al., 2016), und bei Patienten mit Septumdeviation (Scheibe et al., 2014) gefunden wurden.

In einer Studie von Poletti et al. wurden trigeminale Empfindungsschwellen bei Patienten mit CRSwNP an drei verschiedenen Positionen (vorderes Nasenseptum, vordere seitliche Nasenwand und mittlere Muschel) gemessen. Anschließend wurde mittels ansteigender Stromspannung gereizt, bis mithilfe des Patienten eine Erkennungsschwelle definiert werden konnte. Zudem wurde ein „Air puff“ Test durchgeführt bei dem die Testpersonen die Intensität des Luftflusses von 1-10 einschätzen sollten. Es konnten höhere Reizschwellen (geringere Sensitivitäten) für die Patienten an allen drei Lokalisationen gezeigt werden. Zudem waren die CRSwNP Gruppe an allen Positionen signifikant unempfindlicher. Auch war für alle Testpersonen die Stelle am anterioren Septum signifikant am empfindlichsten. Die Ergebnisse des „Air puff“ Tests zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen (Poletti et al., 2017).

Auch in der vorliegenden Studie scheinen die CRSwNP Patienten weniger sensitiv auf trigeminale Stimuli zu reagieren. In Zusammenschau der vorherigen Studien ist davon auszugehen, dass Patienten mit einer CRSwNP neben einer Minderung der olfaktorischen Funktion auch eine verminderte trigeminale Sensitivität einhergeht. Hier werden auch indirekte Einflüsse des trigeminalen Systems durch das olfaktorische System diskutiert. Bekannt ist, dass bei Patienten mit Anosmie und Hyposmie auch die trigeminale Sensitivität herabgesetzt ist. (Gudziol et al., 2001; Hummel et al., 2003; Frasnelli et al., 2006). Bei längerem Ausfall der Riechfunktion scheint sich die trigeminale Sensitivität jedoch zu verbessern. Es findet möglicherweise eine Kompensation der olfaktorischen Funktion durch das trigeminale System statt (Hummel, 2000; Hummel et al., 2003; Frasnelli et al., 2007).

Die Ergebnisse bezüglich der CRSwNP-Gruppe in der vorliegenden Studie müssen jedoch kritisch betrachtet werden: Zum einen konnte nur eine geringe Patientenzahl (n=10) rekrutiert und getestet werden. Zum anderen wurden in dieser Studie erstmalig periphere negative Mukosa Potentiale bei Patienten mit CRSwNP abgeleitet. Hier stellte sich die Positionierung der Elektrode sowie die Potentialableitung durch die anatomischen Begebenheiten als schwierig dar. Teilweise musste die Messung mehrfach wiederholt werden, da durch die oft verkrustete und trockene Mukosa eine Potentialableitung nur bedingt möglich war.

Generell bestehen jedoch mehrere Vermutungen, wodurch die verminderte trigeminale Sensitivität bei Patienten mit CRS hervorgerufen wird. Neben den Einflüssen des olfaktorischen auf das trigeminale System (siehe oben), geht die grundlegendste Theorie von einem Einfluss von lokalen Entzündungsmechanismen auf die trigeminalen Chemozeptoren aus. Benoliel et al. untersuchten den Einfluss von akuter und chronischer Rhinosinusitis auf die trigeminale Funktion. Sie fanden heraus, dass bei akuter Rhinosinustitis die myelinisierten Nervenfasern hypersensibel waren. Im Gegensatz dazu wurde bei den Patienten mit CRS eine Hyposensibilisierung der myelinisierten sowie der nicht myelinisierten Nervenfasern gefunden. Als Schlussfolgerung wurde angenommen, dass bei nur kurzen entzündlichen Prozessen eine Hypersensibilität und bei lang anhaltenden Prozessen wie der CRS eine Hyposensibilität resultiert. Damit muss neben der generellen Entzündungsreaktion auch die Dauer der Entzündung in der Beeinflussung des trigeminalen Systems mit berücksichtigt werden (Benoliel et al., 2006). Weitere Einflüsse von Entzündungsmediatoren auf trigeminale Rezeptoren in Ratten wurden bereits gefunden. Hier zeigte sich nach Gabe von Entzündungsmediatoren eine Desensibilisierung des TRPM8-Rezeptors (Linte et al., 2007). Auch Saliba et al. vermuten als Grundlage einer verminderten trigeminalen Sensitivität lokale Entzündungsprozesse, die mit dem Gefühl der nasalen Obstruktion einhergehen (Saliba et al., 2016). Weitere Studien zeigen eine Verbindung zwischen trigeminalen Rezeptoren (TRPV1, TRPA1) und Entzündungsmediatoren (Julius and Basbaum, 2001; Gerhold and

Bautista, 2009). Der Entzündungsprozess scheint in jedem Fall eine wichtige Rolle in der Beeinflussung des trigeminalen Systems zu spielen. Bei genauerer Betrachtung der Expression von TRP-Kanälen bei CRSwNP Patienten findet man verminderte TRPV1 und TRPA1 mRNA-Spiegel in der Nasenschleimhaut. Auffällig ist hierbei dass beide Kanalarten in der Komorbidität mit Asthma oder Allergie vermehrt exprimiert werden (Tóth et al., 2018). Konträr dazu wurde bei einer anderen Studie mehr TRPV1 mRNA in der nasalen Lavageflüssigkeit bei CRS Patienten gefunden. Diese Forschergruppe untersuchte jedoch nicht den atopischen Status der Patienten (Kim et al., 2018). Daher könnte die TRPV1-Expression mit dem allergischen Status korrelieren (Backaert et al., 2021). Dies würde auch mit Studien bezüglich AR und TRPV1-Kanälen übereinstimmen (siehe 5.3).

Eine weitere wichtige Rolle spielt TRPV4 bei Patienten mit CRS. Diese Kanäle sind hier überexprimiert (Bhargava et al., 2008) und können durch hohe Temperaturen und Arachidonsäure-Metaboliten aktiviert werden (Lawhorn et al., 2020). Zusätzlich vermitteln sie die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen aus T-Zellen (Majhi et al., 2015). Daher wird TRPV4 eine Rolle bei der Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses zugeschrieben (Backaert et al., 2021). Auch die Zilienschlagfrequenz und somit eine verbesserte mukoziliäre Clearance als Prophylaxe gegen gramnegative Infektionen wird TRPV4 zugeschrieben (Chen et al., 2006; Alenmyr et al., 2014; Alpizar et al., 2017).

In der Pathophysiologie der Polypenbildung scheinen TRPC5/6-Kanäle eine entscheidende Rolle zu spielen. TRPC6-Kanäle sind bei Patienten mit CRSwNP überexprimiert und induzieren IL-1 β , IL-5 und IL-25, welche wiederum Eosinophile rekrutieren (Tang et al., 2018). Direkt im Polypengewebe sind TRPC5-Kanäle hochreguliert (Fu et al., 2018); sie reduzieren die proinflammatorische T-Helferzellaktivität (Bertin and Raz, 2016). Dies wirkt möglicherweise der ständigen Entzündung entgegen (Backaert et al., 2021).

Anknüpfend an die reduzierte trigeminale Sensitivität ist zu erwähnen, dass beispielsweise auch Patienten mit einer Septumdeviation verminderte trigeminale Sensitivitäten zeigen. In einer Studie von Scheibe et al. wurden Patienten mit Septumdeviation vor und nach nasalen Operationen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf die Sensitivität des trigeminalen Systems untersucht. Dabei wurde eine psychophysische Messmethode von Müller et al. (Müller et al., 2007) angewandt, bei der sich die Patienten selbst CO₂-Stimuli von 40, 50 und 60 Prozent v/v mit einem Fluss von 2,5 l/min verabreichten. Dies wurde mehrfach wiederholt und die Zeitdauer von der Stimulusbeginn bis zur Empfindungsschwelle gemittelt. In einem zweiten Schritt wurden mithilfe eines Olfaktometers CO₂-Reize in ansteigenden Konzentrationen nasal appliziert um eine Empfindungsschwelle sowie eine Schmerzschwelle zu bestimmen. Zudem wurden die Reize nach der Erkennungsschwelle auf einer VAS in ihrer Intensität bewertet. Im Sensitivitätstest zeigte sich, dass die Patienten weniger

empfindlich auf hohe CO₂-Konzentrationen reagieren. Bei der Empfindungs- und Schmerzschwelle zeigten sich für die Patienten höhere Schwellenwerte. In der VAS fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen (Scheibe et al., 2014).

Es scheint also eine multifaktorielle Genese der herabgesetzten trigeminalen Sensitivität bei Patienten mit CRS zu geben. Lokale Entzündungsprozesse und der indirekte Einfluss des olfaktorischen auf das trigeminale System stehen hier an erster Stelle. Die vorliegende Studie konnte jedoch bei den 10 gemessenen Patienten mit CRSwNP keine signifikanten Unterschiede in den Latenzzeiten bzw. den Amplitudendifferenzen der negativen Mukosa Potentiale im Vergleich zu einer Kontrollgruppe finden. In der zentralen trigeminalen Ableitung konnten jedoch signifikante Unterschiede gefunden werden. Hier sind weitere Studien mit mehr Patienten indiziert, um die lokalen Prozesse und Auswirkungen auf die trigeminale Funktion weiter zu ergründen. Die herabgesetzte olfaktorische Funktion der Patienten konnte in der vorliegenden Studie synchron zu vorherigen Studien bestätigt werden. Auch die trigeminale Funktion zeigte sich in der subjektiven Reizeinschätzung via NRS signifikant vermindert, konform zu vorherigen Studien.

5.3 Hypothetischer Vergleich AR und CRSwNP

Nach intensivem Vergleich der Entzündungsprozesse von AR und CRSwNP scheinen sich hier nur kleinste Unterschiede zu finden. Auch die Autoren eines sehr aktuellen Reviews beschreiben die beiden Krankheitsprozesse als schwer differenzierbar und sehen noch einigen Forschungsbedarf (Backaert et al., 2021). Es zeigt sich, dass die wichtigsten TRP-Kanäle (TRPV1 und TRPA1) bei der AR mit erhöhter trigeminaler Sensitivität wie zu erwarten eher heraufreguliert und bei CRSwNP eher herunterreguliert sind. Diese Überlegung ist sinnvoll, doch die Frage bleibt, warum die unterschiedliche trigeminale Sensitivität besteht, wenn beide Krankheiten doch ziemlich ähnliche Entzündungsprozesse zeigen (bei eher TH2-Antworten, gleiche Entzündungsmediatoren, etc.)? Ich glaube, dass die Arbeit von Benoliel et al. im Jahre 2006 hier einen grundlegenden hypothetischen Ansatz geliefert hat, den ich gerne ein wenig erweitern möchte. In dieser Studie wurde die Dauer der Entzündung, und mit Steigerung dieser, eine beginnende trigeminale Hyposensitivität ins Spiel gebracht. Im Gegensatz dazu soll bei kurzen Entzündungsprozessen, wie beispielsweise der AR einer trigeminale Hypersensibilisierung stattfinden (Benoliel et al., 2006). Um noch weiter zu gehen sind folgende Überlegungen interessant: Man könnte annehmen, dass bei anhaltender Entzündung immer mehr körpereigene Regulationsmechanismen aktiviert werden, die diese Entzündung verhindern sollen. Mit zunehmender Gegenregulation nimmt auch die Aktivierung lokaler trigeminaler Rezeptoren

ab, da bekannt ist, dass diese vor allem durch proinflammatorische Entzündungsmediatoren aktiviert und vor allem sensibilisiert werden (Backaert et al., 2021). Bei kurzen und saisonalen Entzündungsreaktionen wie beispielsweise der allergischen Rhinitis kann nicht „schnell genug“ gegenreguliert werden, sodass die Patienten sensibler auf alle möglichen Umwelttoxinen und auch sensitiver auf trigeminale Reize reagieren. Die Schwelle trigeminaler Reize vermindert sich. Im Gegensatz dazu ist die Entzündung bei CRSwNP-Patienten daueraktiv, sodass der Körper „die Zeit hat“ gegen zu regulieren und z.B. TRPC5-Kanäle hochreguliert, welche wiederum antiinflammatorische Prozesse anregen. Dies würde bedeuten, dass nicht unbedingt, wie zu Anfang dieser Studie angenommen, die Art der Entzündung den Unterschied der trigeminalen Aktivierung in beiden Krankheitsbildern ausmacht, sondern vielmehr die Dauer der Entzündung und damit verbunden der Grad der Entzündungsaktivität die entscheidende Rolle im Prozess der trigeminalen Aktivierung spielt. Um dies zu prüfen wäre eine Studie an Patienten mit AR während der symptomatischen Saison und außerhalb dieser denkbar.

5.4 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die trigeminale Sensitivität

In der vorliegenden Studie konnte ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Bewertung trigeminaler Reize festgestellt werden. Dabei fand sich in der subjektiven Bewertung der trigeminalen CO₂-Reize bezüglich Empfindung und Intensität ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Männern und Frauen. Frauen schätzten die CO₂-Reize als deutlich unangenehmer und stärker ein als Männer. Dies steht im Einklang mit früheren Studien, welche ebenfalls bei Frauen eine höhere trigeminale Sensibilität feststellten (Cometto-Muiniz and Noriega, 1984; Hummel et al., 2016).

Bezüglich des Alters zeigt sich auch bei der subjektiven Einschätzung von CO₂-Reizen in der NRS, dass Personen unter 50 Jahre die Reize als deutlich intensiver und unangenehmer einschätzten als Personen über 50 Jahre. Die Ergebnisse im T-Test waren hier signifikant ($p < 0,05$) und decken sich mit Erkenntnissen vorheriger Studien, die eine Abnahme der trigeminalen Sensitivität mit steigendem Lebensalter beschreiben (Stuck et al., 2006; Hummel et al., 2016). Jedoch muss hier kritisch auf eine ungleiche Verteilung in beiden Gruppen hingewiesen werden, da die Gruppe der Personen unter 50 Jahren ca. 70 % der Gesamtstudienteilnehmer beinhaltete.

5.5 Diskussion der Testmethodik

5.5.1 Elektrophysiologische NMP-Messung

Die Aufzeichnung von Negativen Mukosa Potentialen war bei 73 von 75 Testpersonen erfolgreich (97 %). Hier sollte jedoch erwähnt werden, dass die Erstableitung der Potentiale in vielen Fälle nicht möglich war und viele Testpersonen ein zweites Mal einbestellt werden mussten. Damit liegt die Rate erfolgreicher NMP-Erstableitungen bei ca. 75 Prozent, was in etwa den angegebenen Werten in der Literatur entspricht (Frasnelli et al., 2007b; Scheibe et al., 2008). Zwei mögliche Störfaktoren wurden vermehrt beobachtet. Zum einen war bei den Patienten mit CRSwNP die nasale Schleimhaut teilweise sehr trocken und verkrustet, sodass eine Ableitung erst nach vielen Positionsversuchen der NMP-Elektrode oder an einem anderen Tag möglich war. Zum anderen wurde bei den Patienten mit AR teilweise eine extrem hohe lokale Empfindlichkeit beim Einführen der Elektrode in die Nase festgestellt, sodass eine Messung durch ständige Niesattacken nicht möglich war. Auch diese Patienten wurden an einem anderen Tag erneut gemessen. In 4 Fällen (5 %) war die Potentialableitung aufgrund der vielen Artefakte dennoch nicht auswertbar. Unter anderem sind hier auch die durchaus schmerzhaften CO₂-Reize ein nicht zu vernachlässigender Faktor gewesen, der in vielen Fällen zu einer Bewegung der Testperson führte. Bei Potentialableitungen in einer vorherigen Studie wurden bei gesunden Probanden NMP-Latenzen um die 1500 ms und Amplitudenmittelwerte von 100-200 μ V gefunden (bei 50 % CO₂ und 500 ms Reizdauer) (Frasnelli et al., 2007a). In der vorliegenden Studie wurde mit 40 % CO₂ für 200 ms gereizt und Amplitudendifferenzen zwischen 100-150 μ V sowie Latenzzeiten für N1 und P2 von ca. 1000 ms bis ca. 2000 ms für gesunde Probanden gefunden. Dies entspricht in etwa den zuvor berichteten Werten. Bezüglich der Amplitudendifferenzen und Latenzzeiten bei Patienten mit AR und CRSwNP gibt es keine vergleichbaren Studien.

5.5.2 CO₂-Schwellen-Test

Bei dem CO₂-Schwellen-Test zeigt sich unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit bei ca. 20 % aller Studienteilnehmer der Maximalwert von 2000 ms. Der durchschnittliche Wert gesunder Kontrollen lag bei 1300 ms, was deutlich über dem Wert vorheriger Studien liegt. Auch die Probanden mit Maximalwerten lagen in den Studien nur bei ca. sechs Prozent (Hummel et al., 2016; Masala et al., 2019). Es ist nicht auszuschließen, dass das Gerät teilweise Messfehler hatte oder sich die Einstellungen verändert haben. Interessant zu beobachten war jedoch, dass Patienten mit AR oft bereits bei geringer Stimulusdauer Schmerzen empfanden. Dies spricht für eine sehr hohe Empfindlichkeit während der Allergiesaison. Bei den CRSwNP Patienten fiel auf, dass fast alle Patienten überhaupt keine

Stimuli wahrnahmen. Hier ist jedoch wie oben beschrieben nicht auszuschließen, dass es einen Fehler im CO₂-Schwellenmessgerät gab, der eine gewisse Unsicherheit in der Interpretation der CO₂-Schwellen zulässt.

5.5.3 Weitere Einflussfaktoren und Testgeräte

In der vorliegenden Studie konnten nur 10 Patienten mit CRSwNP rekrutiert werden. Durch diese geringe Anzahl der Patienten sind die Ergebnisse des CRSwNP-Kontrollgruppen-Vergleichs natürlich kritisch zu betrachten. Während der Rekrutierungsphase der Patienten, zeigten sich Probleme, vor allem Patienten mit CRSwNP zu finden. Diese wurden meistens stationär aufgenommen, um am nächsten Tag eine funktionell endoskopische Nasennebenhöhlenoperation (FES) zu erhalten. Diese Patienten hatten meist keine Zeit für eine ungefähr zweieinhalb-stündige Testung, da noch einige Termine am Abend vor der Operation anstanden. Dadurch war es deutlich schwerer Patienten mit CRSwNP zu rekrutieren als AR Patienten. Generell muss man festhalten, dass Dauer der Untersuchung mit durchschnittlich zwei Stunden und maximal drei Stunden grenzwertig lang war, gerade wenn die NMP-Elektrode einige Male neu platziert werden musste, damit ein Signal abgeleitet werden konnte. Bei vielen Patienten war eindeutig die Belastungsgrenze erreicht, was dazu führte, dass die Studie manchmal vorzeitig abgebrochen wurde. Bei den Patienten mit AR war besonders die Herausforderung, die Patienten genau in ihrem allergischen Symptomzeitraum zu testen. Die Zeitspanne dafür war oft kurz, sodass auch manche Patienten mit ganzjähriger Rhinitis durch Hausstaubmilben oder Patienten mit nur leichten allergischen Symptomen in die Studie eingeschlossen und getestet wurden.

Dazu kam, dass nach ca. 25 Patienten das genutzte Olfaktometer einen technischen Defekt hatte und erst nach einiger Zeit an einem anderen Olfaktometer, nach identischer Einstellung der Parameter wie zuvor, weitergetestet werden konnte. Dieser Gerätewechsel kann, trotz identischer Reizbedingungen, zu erhöhter Varianz in den Messergebnissen geführt haben.

5.6 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten einen vermuteten Einfluss der AR auf die trigeminale Sensitivität bestätigen. In objektiven sowie subjektiven Testmethoden zeigte sich bei Patienten mit AR eine gesteigerte trigeminale Sensitivität und erhöhte Empfindsamkeit gegenüber trigeminalen Reizen. Im Vergleich der CRSwNP Gruppe mit einer Kontrollgruppe konnten die objektiven Messungen teils eine verminderte trigeminale Sensitivität bestätigen (TERPs). Die subjektive Empfindlichkeit gegenüber trigeminalen Reizen und die olfaktorische Funktion zeigte sich bei Patienten mit CRSwNP signifikant vermindert. Ein grundlegender Unterschied der Entzündungsprozesse in beiden Krankheitsbildern konnte

unter Einbezug aktueller Literatur nicht gefunden werden. Daher könnte die unterschiedliche trigeminale Sensitivität in den Patientengruppen vom Grad der Entzündungsaktivität, der Dauer der Entzündung sowie weiteren Faktoren abhängen, welche in zukünftigen Studien untersucht werden müssen.

6 Ausblick

In Anbetracht der Ergebnisse der vorliegenden Studie stellt sich die Frage, warum Patienten mit akuten Rhinitiden der oberen Atemwege trigeminale Reize empfindlicher wahrnehmen als gesunde Kontrollpersonen. Neben weiteren Studien, die diese Ergebnisse bestätigen, ist hier vor allem die Erforschung der lokalen Entzündungsprozesse und deren Einfluss auf trigeminale Rezeptoren notwendig, um weiter Licht ins Dunkel der komplizierten pathophysiologischen Prozesse zu bringen und um die Grundlage für Behandlungskonzepte zu schaffen. Gerade hier liegt großes Potential in der Behandlung allergischer und anderer Rhinitiden sowie der subjektiven nasalen Obstruktion bei CRS Patienten. Die Blockade verschiedener Rezeptoren, trigeminales Training oder andere Therapiemaßnahmen könnten zu einer deutlichen Symptomverbesserung sowie Inhibition lokaler Entzündungsprozesse führen, wie verschiedene Studien im Ansatz zeigen. Dafür bedarf es jedoch eines grundlegenden Verständnisses der pathophysiologischen Prozesse, wie beispielsweise der Entstehung nasaler Polypen. Gerade in Anbetracht der großen Prävalenz von Allergien in der Bevölkerung sowie des hohen Leidensdruckes bei Rhinitiden sind weitere Erkenntnisse hier wegweisend. Denkbar wären weiterführende Studien, in denen neben der objektiven und subjektiven Messung von trigeminalen Reizen auch nasale Biopsien entnommen und Entzündungsmediatoren sowie die Expression von TRP-Kanälen bestimmt werden. In einem anderen Ansatz könnten in klinischen Studien lokale Substanzen mit Einfluss auf spezifische TRP-Kanäle verabreicht werden.

7 Zusammenfassung

Die allergische Rhinitis (AR) und die chronische Rhinosinusitis mit Polypen (CRSwNP) sind zwei Krankheiten, die durch ihre Häufigkeit und dem großen Spektrum an teils schwer zu therapierbaren Symptomen einen großen Stellenwert in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde innehaben. Vermutet wird, dass ein Teil dieser Symptome durch Veränderungen an den trigeminalen Rezeptoren der Nasenschleimhaut zustande kommen. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von trigeminalen Reizen und deren Verarbeitung bei Patienten mit AR und CRSwNP zu untersuchen.

Insgesamt 75 Testpersonen, davon 42 weiblich und 33 männlich, im Alter von 19 – 78 Jahren nahmen an der Studie teil. Diese gliederten sich in drei Gruppen auf: 34 Patienten mit AR, 10 Patienten mit CRSwNP und 31 Kontrollpersonen. Es wurde die olfaktorische Funktion mithilfe der Sniffin' Sticks und die trigeminale Schwelle mit einem CO₂-Schwellenmessgerät bestimmt. Weiterhin wurden im elektrophysiologischen Testverfahren Negative Mukosa Potentiale (NMPs) peripher von der Regio respiratoria der Nasenschleimhaut und synchron dazu trigeminal ereigniskorrelierte Potentiale (TERPs) zentral mithilfe eines EEGs aufgezeichnet. Gereizt wurde mit Kohlenstoffdioxid (CO₂) und als Kontrolle mit Rosenduft (PEA).

In den Ergebnissen zeigten sich für die AR-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verkürzte Latenzzeiten im NMP und TERP. Auch die durchschnittliche CO₂-Schwelle der AR-Patienten war signifikant vermindert. Im Vergleich der CRSwNP-Gruppe mit der Kontrollgruppe zeigten sich neben einer bereits vermuteten Verschlechterung des olfaktorischen Systems auch in der elektrophysiologischen Untersuchung im TERP signifikant verkürzte Latenzzeiten. Weiterhin war das subjektive Empfinden der trigeminalen Reize der CRSwNP-Patienten signifikant unempfindlicher als in der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten einen Einfluss der AR und CRSwNP auf die trigeminale Sensitivität bestätigen. Jedoch konnte ein grundlegender Unterschied in der Pathophysiologie der Entzündungsprozesse in beiden Krankheitsbildern auch unter Einbezug aktueller Literatur nicht gefunden werden. Daher ist die Vermutung, dass die unterschiedliche trigeminale Sensitivität in beiden Patientengruppen möglicherweise von dem Grad der Entzündungsaktivität, der Entzündungsdauer sowie weiteren Faktoren abhängt, welche in zukünftigen Studien untersucht werden sollten.

8 Summary

Allergic rhinitis (AR) and chronic rhinosinusitis with polyps (CRSwNP) are two diseases that are of great importance in the otolaryngology due to their frequency and the wide range of symptoms, some of which are difficult to treat. It is believed that some of these symptoms are caused by changes in the trigeminal receptors of the nasal mucosa. The aim of this study was to investigate the influence of trigeminal stimuli and their processing in patients with AR and CRSwNP.

In this study a total of 75 participants, 42 female and 33 male, aged between 19 and 78 years were included. These were divided into three groups: 34 patients with AR, 10 patients with CRSwNP and 31 control persons. The olfactory function was determined with Sniffin Sticks and the trigeminal threshold with a CO₂ threshold measuring device. Furthermore, in the electrophysiological test procedure, negative mucosal potentials (NMPs) were recorded peripherally from the respiratory region of the nasal mucosa and synchronously with this, trigeminal event-related potentials (TERPs) were recorded centrally with an EEG. The stimuli were delivered with carbon dioxide (CO₂) and, as a control, with rose (PEA).

The results showed significantly shorter latency times in the NMP and TERP for the AR group compared to the control group. The average CO₂ threshold of the AR patients was also significantly reduced. In a comparison of the CRSwNP group with the control group, in addition to an already suspected reduction of the olfactory system, the electrophysiological examination in the TERP showed significantly reduced latency times. Furthermore, the subjective perception of the trigeminal stimuli in the CRSwNP patients was significantly less sensitive than in the control group.

The results of the present study were able to confirm an influence of AR and CRSwNP on trigeminal sensitivity. However, a fundamental difference in the pathophysiology of the inflammatory processes in both clinical pictures could not be found, even with reference to current literature. It is therefore assumed that the different trigeminal sensitivity in the two patient groups may depend on the degree of inflammatory activity, the duration of the inflammation and other factors that must be discussed in future studies.

9 Abkürzungsverzeichnis

AON	Nucleus olfactorius anterior
AR	allergische Rhinitis
ASIC	säureempfindlicher Ionenkanal (acid-sensing ion channel)
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Polypen
EOG	Elektro-Olfaktogramm
HNO	Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
NHR	nasale Hyperreaktivität
NNH	Nasennebenhöhlen
NMP	Negatives Mukosa Potential
NRS	numerische Bewertungsskala
ORN	Olfaktorische Rezeptorneuronen
PEA	Phenylethylalkohol (Rosenduft)
SCC	solitäre chemosensorische Zellen (solitary chemosensory cells)
SCIT	subkutane Immuntherapie
SD	Standardabweichung
SDI-Wert	Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert („Sniffin’ Sticks“)
SIT	spezifische Immuntherapie
SLIT	sublinguale Immuntherapie
TERP	Trigeminal Ereigniskorreliertes Potential
TRP	Transiente Kationenkanäle (transient receptor potential)
TRPA-1	Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1
TRPM-8	Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8
TRPV-1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schemazeichnung des olfaktorischen Epithels (modifiziert gezeichnet nach Lüllmann-Rauch und Paulsen, 2012).

Abbildung 2: Schemazeichnung der Vorgänge in einem ORN (modifiziert gezeichnet nach Witt und Hansen, 2008).

Abbildung 3: Clusteranalyse der CRS (aus Bachert und Hotappels, 2015).

Abbildung 4: Stark vereinfachte schematische Darstellung der Unterschiede in der Pathophysiologie von AR und CRSwNP (Modifiziert gezeichnete Abbildung aus Backaert et al., 2021).

Abbildung 5: Ablauf der Studie.

Abbildung 6: „Durchführung und Reaktion eines positiven PRICK-Tests. Quelle: <https://www.gesundheitsinformation.de/welche-allergietests-gibt-es.2967.de.html> (10.04.2021).

Abbildung 7: Sniffin'-Sticks der Firma Burghart, Testperson mit vorbereitetem EEG und CO₂-Stimulator.

Abbildung 8: Schemazeichnung zum Choridierungsvorgang der Elektrode, Schemazeichnung der Nasenelektrode und Bild der fertig vorbereiteten NMP-Elektrode.

Abbildung 9: Schemazeichnung Funktionsprinzip des Olfaktometers (modifiziert gezeichnet nach Kobal und Hummel, 2001) und Bild eines Olfaktometers mit Computer.

Abbildung 10: Schemazeichnung einer NMP-Antwort.

Abbildung 11: Schemazeichnung einer TERP-Antwort.

Abbildung 12: Säulendiagramm: Verteilung der SDI-Testergebnisse im Vergleich der Allergieguppe (orange) mit der Kontrollgruppe (grau).

Abbildung 13: Säulendiagramm: Verteilung der SDI-Testergebnisse im Vergleich der CRSwNP-Gruppe (blau) mit der Kontrollgruppe (grau).

Abbildung 14: Säulendiagramme: Vergleich der CO₂-Schwellen von Allergieguppe (orange) mit der Kontrollgruppe (grau) und CRSwNP-Gruppe (blau) mit der Kontrollgruppe (grau).

Abbildung 15: Säulendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Amplitudendifferenzen |P1-N1| und |N1-P2| in μ V der Allergieguppe (orange) und der Kontrollgruppe (grau).

Abbildung 16: Säulendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Amplitudendifferenzen |P1-N1| und |N1-P2| in μ V der CRSwNP-Gruppe (blau) und der Kontrollgruppe (grau).

Abbildung 17: Balkendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Latenzzeiten in Millisekunden der Allergieguppe (orange) und der Kontrollgruppe (grau).

Abbildung 18: Balkendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Latenzzeiten in Millisekunden der CRSwNP-Gruppe (blau) und der Kontrollgruppe (grau).

Abbildung 19: Balkendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Latenzzeiten der TERPs in Position CZ in Millisekunden der Allergieguppe (orange) und der Kontrollgruppe (grau).

Abbildung 20: Balkendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen Latenzzeiten der TERPs in Position CZ in Millisekunden der CRSwNP-Gruppe (blau) und der Kontrollgruppe (grau).

Abbildung 21: Säulendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen subjektiven Empfindungs- und Intensitätseinschätzung der CO₂- und PEA-Reize. Dargestellt ist die Allergieguppe (orange) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (grau).

Abbildung 22: Säulendiagramm: Verteilung der durchschnittlichen subjektiven Empfindungs- und Intensitätseinschätzung der CO₂- und PEA-Reize. Dargestellt ist die CRSwNP-Gruppe (blau) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (grau).

11 Tabellenverzeichnis

*Tabelle 1: Mögliche Abkürzungen und Begrifflichkeiten der Potentialverarbeitung. **CSSEP**: chemo-somatosensorisch ereigniskorreliertes Potential, **TERP**: trigeminales ereigniskorreliertes Potential, **OEP**: olfaktorisch evoziertes Potential, **OERP**: olfaktorisch ereigniskorreliertes Potential, **NMP**: negatives Mukosapotentia, **EOG**: Elektroolfaktogramm.*

Tabelle 2: Erfassung des Lund-Kennedy-Scores. Bepunktet wurden Polypen, Sekretion, Ödem, Krusten und Narben. Maximal waren 10 Punkte pro Nasenseite möglich, insgesamt 20 Punkte.

Tabelle 3: Endoskopische Erfassung der Lildholdt-Scale. Bepunktet wurden Größe und Ausbreitung der Polypen der beiden Nasenseiten. Maximal waren drei Punkte pro Seite möglich.

Tabelle 4: Gesamtverteilung der Testpersonen mit Altersdurchschnitt und Standardabweichung

Tabelle 5: Vergleich von Allergiegruppe mit der Kontrollgruppe bezüglich des Durchschnittsalters mit Standardabweichung.

Tabelle 6: Vergleich von CRSwNP-Gruppe mit der reduzierten Kontrollgruppe bezüglich des Durchschnittsalters mit Standardabweichung.

12 Literaturverzeichnis

- Ahmed MK, Takumida M, Ishibashi T, Hamamoto T, Hirakawa K. 2009. Expression of transient receptor potential vanilloid (TRPV) families 1, 2, 3 and 4 in the mouse olfactory epithelium. *Rhinology*, 47:242–247 DOI: 10.4193/Rhin.
- Albrecht J, Kopietz R, Frasnelli J, Wiesmann M, Hummel T, Lundström JN. 2010. The neuronal correlates of intranasal trigeminal function-An ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Bone*, 23(1):1–7 DOI: 10.1016/j.bone.2009.11.001.
- Alenmyr L, Greiff L, Andersson M, Sterner O, Zygmunt PM, Högestätt ED. 2012. Effect of Mucosal TRPV1 Inhibition in Allergic Rhinitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 110(3):264–268 DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00803.x.
- Alenmyr L, Herrmann A, Högestätt ED, Greiff L, Zygmunt PM. 2011. TRPV1 and TRPA1 stimulation induces MUC5B secretion in the human nasal airway in vivo. *Clin Physiol Funct Imaging*, 31(6):435–444 DOI: 10.1111/j.1475-097X.2011.01039.x.
- Alenmyr L, Högestätt ED, Zygmunt PM, Greiff L. 2009. TRPV1-mediated itch in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 64(5):807–810 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01937.x.
- Alenmyr L, Uller L, Greiff L, Högestätt ED, Zygmunt PM. 2014. TRPV4-Mediated Calcium Influx and Ciliary Activity in Human Native Airway Epithelial Cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 114(2):210–216 DOI: 10.1111/bcpt.12135.
- Alpizar YA, Boonen B, Sanchez A, Jung C, López-Requena A, Naert R, Steelant B, Luyts K, Plata C, De Vooght V, Vanoirbeek JAJ, Meseguer VM, Voets T, Alvarez JL, Hellings PW, Hoet PHM, Nemery B, Valverde MA, Talavera K. 2017. TRPV4 activation triggers protective responses to bacterial lipopolysaccharides in airway epithelial cells. *Nat Commun*, 8(1) DOI: 10.1038/s41467-017-01201-3.
- Anton F, Peppel P. 1991. Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: A horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*, 41(2–3):617–628 DOI: 10.1016/0306-4522(91)90354-Q.
- Bachert C, Borchard U, Wedi B et al. 2003. Allergische Rhinokonjunktivitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI).
- Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso J V, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. 2019. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet (London, England)*, 394(10209):1638–1650 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
- Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, Hellings P, Jiao L, Wang L, Evans RR, Pirozzi G, Graham NM, Swanson B, Hamilton JD, Radin A, Gandhi NA, Stahl N, Yancopoulos GD, Sutherland ER. 2016. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(5):469–479 DOI: 10.1001/jama.2015.19330.
- Backaert W, Steelant B, Hellings PW, Talavera K, Gerven L Van. 2021. A TRiP Through the Roles of

Transient Receptor Potential Cation Channels in Type 2 Upper Airway Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*.

- Balemans D, Boeckstaens GE, Talavera K, Wouters MM. 2017. Transient receptor potential ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades underlying visceral hypersensitivity. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*, 312(6):G635–G648 DOI: 10.1152/ajpgi.00401.2016.
- Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, Earley TJ, Patapoutian A. 2004. Three other TRPV ion channels with distinct thresholds (mTRPA1) show a sharp increase in intracellular calcium. *Neuron*, 41:849–857 URL: <http://www.neuron.org/cgi/content/full/>.
- Baraniuk JN, Kim D. 2007. Nasonasal reflexes, the nasal cycle, and sneeze. *Curr Allergy Asthma Rep*, 7(2):105–111 DOI: 10.1007/s11882-007-0007-1.
- Bareille P, Murdoch RD, Denyer J, Bentley J, Smart K, Yarnall K, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P, Horak F. 2013. The effects of a TRPV1 antagonist, SB-705498, in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 51(7):576–584 DOI: 10.5414/CP201890.
- Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, Yamoah EN, Basbaum AI, Julius D. 2006. TRPA1 Mediates the Inflammatory Actions of Environmental Irritants and Proalgesic Agents. *Cell*, 124(6):1269–1282 DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.023.
- Bautista DM, Movahed P, Hinman A, Axelsson HE, Sterner O, Högestätt ED, Julius D, Jordt SE, Zygmunt PM. 2005. Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(34):12248–12252 DOI: 10.1073/pnas.0505356102.
- Bautista DM, Pellegrino M, Tsunozaki M. 2013. TRPA1: A Gatekeeper for Inflammation. *Annu Rev Physiol*, 75:181–200 DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183811.TRPA1.
- Behrbohm, H., Kaschke, O., Nawka T. 2009. *Kurzlehrbuch Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde*. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag (ed).
- Benoliel R, Biron A, Quek SYP, Nahlieli O, Eliav E. 2006. Trigeminal neurosensory changes following acute and chronic paranasal sinusitis. *Quintessence Int*, 37(6):437–443.
- Bertin S, Aoki-nonaka Y, Jong PR De, Nohara LL, Xu H, Stanwood SR, Srikanth S, Lee J, To K, Yu T, Han T, Touma R, Li X, González- JM, Herdman S, Corr M, Fu G, Dong H, Gwack Y. 2014. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory. *Nat Immunol*, 15(11):1055–1063 DOI: 10.1038/ni.3009.The.
- Bertin S, Raz E. 2016. Transient Receptor Potential (TRP) channels in T cells. *Semin Immunopathol*, 38(3):309–319 DOI: 10.1007/s00281-015-0535-z.Transient.
- Bhargava G, Woodworth BA, Xiong G, Wolfe SG, Antunes MB, Cohen NA. 2008. Transient receptor potential vanilloid type 4 channel expression in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*, 22(1):7–12 DOI: 10.2500/ajr.2008.22.3125.
- Biedermann, Tilo; Heppt, Werner; Renz, Harald; Röcken M. 2016. *Allergologie*. , Heidelberg DOI: 10.1016/s0768-9179(07)90074-7.
- Bíró T, Maurer M, Modarres S, Lewin NE, Brodie C, Ács G, Ács P, Paus R, Blumberg PM. 1998. Characterization of functional vanilloid receptors expressed by mast cells. *Blood*, 91(4):1332–1340 DOI: 10.1182/blood.v91.4.1332.
- Boari L, de Castro NP. 2005. Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography. *Braz J Otorhinolaryngol*, 71(6):705–710 DOI: 10.1016/s1808-8694(15)31236-2.

Boonen B, Alpizar YA, Meseguer VM, Talavera K. 2018. TRP channels as sensors of bacterial endotoxins. *Toxins (Basel)*, 10(8):1–19 DOI: 10.3390/toxins10080326.

Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, Anto JM, Bachert C, Bateman ED, Bedbrook A, Bennoor K, Bewick M, Bindeslev-Jensen C, Bosnic-Anticevich S, Bosse I, Brozek J, Brussino L, Canonica GW, Cardona V, Casale T, Cepeda Sarabia AM, Chavannes NH, Cecchi L, Correia de Sousa J, Costa E, Cruz AA, Czarlewski W, De Carlo G, De Feo G, Demoly P, Devillier P, Dykewicz MS, El-Gamal Y, Eller EE, Fonseca JA, Fontaine JF, Fokkens WJ, Guzmán MA, Haahtela T, Illario M, Ivancevich JC, Just J, Kaidashev I, Khaitov M, Kalayci O, Keil T, Klimek L, Kowalski ML, Kuna P, Kvedariene V, Larenas-Linnemann D, Laune D, Le LTT, Carlsen KL, Lourenço O, Mahboub B, Mair A, Menditto E, Milenkovic B, Morais-Almeida M, Mösges R, Mullol J, Murray R, Naclerio R, Namazova-Baranova L, Novellino E, O'Hehir RE, Ohta K, Okamoto Y, Okubo K, Onorato GL, Palkonen S, Panzner P, Papadopoulos NG, Park HS, Paulino E, Pawankar R, Pfaar O, Plavec D, Popov TA, Potter P, Prokopakis EP, Rottem M, Ryan D, Salimäki J, Samolinski B, Sanchez-Borges M, Schunemann HJ, Sheikh A, Sisul JC, Rajabian-Söderlund R, Sooronbaev T, Stellato C, To T, Todo-Bom AM, Tomazic PV, Toppila-Salmi S, Valero A, Valiulis A, Valovirta E, Ventura MT, Wagenmann M, Wang DY, Wallace D, Wasserman S, Wickman M, Yorgancioglu A, Zhang L, Zhong N, Zidarn M, Zuberbier T, Aberer W, Akdis CA, Akdis M, Alberti MR, Almeida R, Angles R, Arnavielle S, Asayag E, Asarnoj A, Arshad H, Avolio F, Bacci E, Baiardini I, Barbara C, Barbagallo M, Baroni I, Barreto BA, Basagana X, Bedolla-Barajas M, Beghé B, Bel EH, Bergmann KC, Benson M, Bertorello L, Białoszewski AZ, Bieber T, Bialek S, Bjermer L, Blain H, Blasi F, Blua A, Bochenska Marciniak M, Bogus-Buczynska I, Boner AL, Bonini M, Bonini S, Bouchard J, Boulet LP, Bourret R, Braido F, Briedis V, Brightling CE, Bucca C, Buhl R, Buonaiuto R, Panaitescu C, Burguete Cabañas MT, Burte E, Bush A, Caballero-Fonseca F, Caillot D, Caimmi D, Calderon MA, Camargos PAM, Camuzat T, Canfora G, Carreiro-Martins P, Carriazo AM, Carr W, Cartier C, Castellano G, Chen Y, Chiron R, Chivato T, Chkhartishvili E, Chuchalin AG, Chung KF, Ciaravolo MM, Ciceran A, Cingi C, Ciprandi G, Carvalho Coehlo AC, Colas L, Colgan E, Coll J, Conforti D, Cortés-Grimaldo RM, Corti F, Costa-Dominguez MC, Courbis AL, Cox L, Crescenzo M, Custovic A, Dahlen SE, Dario C, da Silva J, Dauvilliers Y, Darsow U, De Blay F, Dedeu T, de Fátima Emerson M, De Vries G, De Martino B, de Paula Motta Rubini N, Deleanu D, Denburg JA, Di Capua Ercolano S, Di Carluccio N, Didier A, Dokic D, Dominguez-Silva MG, Douagui H, Dray G, Dubakiene R, Durham SR, Du Toit G, Eklund P, Emuzyte R, Farrell J, Farsi A, Ferreira de Mello J, Ferrero J, Fink-Wagner A, Fiocchi A, Forti S, Fuentes-Perez JM, Gálvez-Romero JL, Gamkrelidze A, Garcia-Aymerich J, García-Cobas CY, Garcia-Cruz MH, Gemicioğlu B, Genova S, George C, Gereda JE, Gerth van Wijk R, Gomez RM, Gómez-Vera J, González Diaz S, Gotua M, Grisle I, Guidacci M, Guldemond NA, Gutter Z, Hajjam J, Hernández L, Hourihane JO, Huerta-Villalobos YR, Humbert M, Iaccarino G, Jares EJ, Jassem E, Johnston SL, Joos G, Jung KS, Jutel M, Kalyoncu AF, Karjalainen J, Kardas P, Keith PK, Khaltaev N, Kleine-Tebbe J, Kuitunen M, Kull I, Kupczyk M, Krzych-Fałta E, Lacwik P, Lauri D, Lavrut J, Lessa M, Levato G, Li J, Lieberman P, Lipiec A, Lipworth B, Lodrup Carlsen KC, Louis R, Luna-Pech JA, Maciej K, Magnan A, Maier D, Majer I, Malva J, Mandajieva E, Manning P, De Manuel Keenoy E, Marshall GD, Masjedi MR, Maspero JF, Mathieu-Dupas E, Matta Campos JJ, Matos AL, Maurer M, Mavale-Manuel S, Mayora O, Medina-Avalos MA, Melén E, Melo-Gomes E, Meltzer EO, Mercier J, Miculinic N, Mihaltan F, Moda G, Mogica-Martinez MD, Mohammad Y, Momas I, Montefort S, Monti R, Mora Bogado D, Morato-Castro FF, Mota-Pinto A, Moura Santo P, Münter L, Muraro A, Nadif R, Nalin M, Napoli L, Neffen H, Niedeberger V, Nekam K, Neou A, Nieto A, Nogueira-Silva L, Nogues M, Nyembue TD, Odzhakova C, Ortega Cisneros M, Ouedraogo S, Pali-Schöll I, Papi A, Passalacqua G, Pedersen S, Pépin JL, Pereira AM, Persico M, Phillips J, Picard R, Pigearias B, Pin I, Pitsios C, Pohl W, Portejoie F, Pozzi AC, Price D, Puy R, Pugin B, Pulido Ross RE, Przemacka M, Rabe KF, Raciborski F, Reitsma S, Ribeirinho I, Rimmer J, Rivero-Yeverino D, Rizzo JA, Rizzo MC, Robalo-Cordeiro C, Rodenas F, Rodo X, Rodriguez Gonzalez M, Rodriguez-Mañas L, Rolland C, Rodrigues Valle S, Roman Rodriguez M, Romano A, Rodriguez-Zagal E, Rolla G, Roller-Wirnsberger RE, Romano M, Rosado-Pinto J, Rosario N, Sagara H, Sastre-Dominguez J, Scadding GK, Scichilone N,

- Schmid-Grendelmeier P, Serpa FS, Shamai S, Sierra M, Simons FER, Siroux V, Skrindo I, Solé D, Somekh D, Sondermann M, Sova M, Sorensen M, Sorlini M, Spranger O, Stelmach R, Stukas R, Sunyer J, Stozek J, Szylling A, Tebyrićá JN, Thibaudon M, Trama U, Triggiani M, Suppli Ulrik C, Urrutia-Pereira M, Valenta R, van Eerd M, van Ganse E, van Hague M, Vandenplas O, Vezzani G, Vasankari T, Vatrella A, Verissimo MT, Viart F, Viegi M, Vicheva D, Vontetsianos T, Walker S, Werfel T, Westman M, Williams DM, Williams S, Wilson N, Wright J, Wroczyński P, Yakovliev P, Yawn BP, Yiallourous PK, Yusuf OM, Zar HJ, Zernotti ME, Zubrinich C, Zurkühlen A. 2019. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol*, 143(3):864–879 DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.049.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Canonica GW, Weel C Van, Agache I, Bachert C. 2008. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. , 63:8–160.
- Boyle JA, Heinke M, Gerber J, Frasnelli J, Hummel T. 2007. Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. *Chem Senses*, 32(4):343–353 DOI: 10.1093/chemse/bjm004.
- Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1):175–187 DOI: 10.1016/0092-8674(91)90418-x.
- C. Bachert; G. Holtappels. 2015. Pathophysiologie der chronischen Rhinosinusitis, konservative Therapieoptionen. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 94.
- Cain WS. 1974. Contribution of the trigeminal nerve to perceived odor magnitude. *Museum*, 49(1):1–2.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. 1997. The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 389(6653):816–824 DOI: 10.1038/39807.
- Chaker A, Wagenmann M. 2016. Allergische Rhinitis. *Allergo J* DOI: 10.1007/s15007-016-1041-x.
- Chen B, Shaari J, Claire SE, Palmer JN, Chiu AG, Kennedy DW, Cohen NA. 2006. Altered sinonasal ciliary dynamics in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*, 20(3):325–329 DOI: 10.2500/ajr.2006.20.2870.
- Chuang HH, Neuhausser WM, Julius D. 2004. The super-cooling agent icilin reveals a mechanism of coincidence detection by a temperature-sensitive TRP channel. *Neuron*, 43(6):859–869 DOI: 10.1016/j.neuron.2004.08.038.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M, Canonica GW. 1995. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 96(6):971–979 DOI: 10.1016/S0091-6749(95)70235-0.
- Coffey CS, Mulligan RM, Schlosser RJ. 2009. Mucosal expression of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 23(6):571–574 DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3412.
- Cometto-Muñiz JE, Noriega G. 1984. Gender differences in the perception of Pungency. *Physiol Behav*, 34:385–389 DOI: 10.1016/j.ajp.2019.09.011.
- Cometto-muñiz JE, Cain WS. 1984. Temporal integration of pungency. *Chem Senses*, 8(4):315–327 DOI: 10.1093/chemse/8.4.315.
- Cuevas M, Zahnert T. 2015. Chronische Rhinosinusitis. *Laryngorhinootologie*, 94(6):395–417 DOI:

10.1055/s-0035-1549891.

- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtas S, van Roon-Mom WMC, Bjork-Eriksson T, Nordborg C, Frisen J, Dragunow M, Faull RLM, Eriksson PS. 2007. Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. *Science* (80-), 315(5816):1243–1249 DOI: 10.1126/science.1136281.
- Damm M, Eckel HE, Jungeholsing M, Hummel T. 2003. Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 112(1):91–97 DOI: 10.1177/000348940311200117.
- Damm M, Eckel HE, Streppel M, Jungehülsing M, Stennert E. 2000. Abhängigkeit des uni- und bilateralen riechvermögens von der nasalen stromung bei patienten mit chronischer rhinosinusitis. *HNO*, 48(6):436–443 DOI: 10.1007/s001060050594.
- Dear J. 1996. Novel treatments for allergic rhinitis: An investigation into the role of bradykinin in the human nasal airway. *Inflammopharmacology*, 4(3):225–239 DOI: 10.1007/BF02731873.
- Delank KW, Stoll W. 1994. [Sense of smell before and after endonasal surgery in chronic sinusitis with polyps]. *HNO*, 42(10):619–623.
- DeYoung K, Wentzel JL, Schlosser RJ, Nguyen SA, Soler ZM. 2014. Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 28(2):145–150 DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4019.
- Doerfler H, Hummel T, Klimek L, Kobal G. 2006. Intranasal trigeminal sensitivity in subjects with allergic rhinitis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 263(1):86–90 DOI: 10.1007/s00405-005-0954-x.
- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. 1978. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav*, 20(2):175–185 DOI: 10.1016/0031-9384(78)90070-7.
- Doulaptsi M, Steelant B, Prokopakis E, Ierodiakonou D, Tsinaslanidou Z, Cools L, Pugin B, Milioni A, Van Gerven L, Fokkens WJ, Constantinidis J, Hellings PW. 2020. Prevalence and impact of nasal hyperreactivity in chronic rhinosinusitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 75(7):1768–1771 DOI: 10.1111/all.14199.
- Dutta R, Dubal PM, Eloy JA. 2015. The connection between seasonal allergies, food allergies, and rhinosinusitis: What is the evidence? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 23(1):2–7 DOI: 10.1097/MOO.000000000000123.
- Dux M, Rosta J, Messlinger K. 2020. TRP channels in the focus of trigeminal nociceptor sensitization contributing to primary headaches. *Int J Mol Sci*, 21(1) DOI: 10.3390/ijms21010342.
- Dykewicz MS, Hamilos DL. 2010. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2 SUPPL. 2):S103–S115 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.989.
- Eccles R, Jones AS. 1983. The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *J Laryngol Otol*, 97(8):705–709 DOI: 10.1017/S002221510009486X.
- Fan HC, Zhang X, McNaughton PA. 2009. Activation of the TRPV4 ion channel is enhanced by phosphorylation. *J Biol Chem*, 284(41):27884–27891 DOI: 10.1074/jbc.M109.028803.
- Feijen J, Seys SF, Steelant B, Bullens DMA, Dupont LJ, García-Cruz M, Jimenez-Chobillón A, Larenas-Linnemann D, Van Gerven L, Fokkens WJ, Agache I, Hellings PW. 2020. Prevalence and triggers of self-reported nasal hyperreactivity in adults with asthma. *World Allergy Organ J*, 13(6):100132 DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100132.

- Firestein S. 2001. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, 413(6852):211–218 DOI: 10.1038/35093026.
- Firestein S, Darrow B, Shepherd GM. 1991. Activation of the sensory current in salamander olfactory receptor neurons depends on a G protein-mediated cAMP second messenger system. *Neuron*, 6(5):825–835 DOI: 10.1016/0896-6273(91)90178-3.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-salmi S, Bernal-sprekelsen M, Mullol J, Alobid I, Anselmo-lima WT, Baroody F, Cervin A, Constantinidis J, Gabory L De, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, Knill A, Kocks JH, Landis BN, Limpens J, Lebeer S, Lourenco O, Matricardi PM, Meco C, Philpott M, Ryan D, Schlosser R, Senior B, Timothy L, Teeling T, Tomazic PV, Wang DY, Wang D, Zhang L, Agius AM, Albu S, Alhabash S, Aleksic A, Al-qudah M, Alsaleh S, Baban MA, Balvers T, Battaglia P, Bedoya JD, Bofares KM, Braverman I, Brozek-madry E, Callejas C, Carrie S, Caulley L, Corso E De, Coste A, Hadi U El, Elfarouk A, Eloy PH, Farrokhi S, Felisati G, Ferrari MD, Fishchuk R, Grayson JW, Goncalves PM, Grdnic B, Grgic V, Hamizan AW, Heinichen J V, Husain S, Ping I, Ivaska J, Jakimovska F, Jovancevic L, Kamel R, Karpischenko S, Kariyawasam HH, Kawauchi H, Kjeldsen A, Klimek L, Krzeski A, Barsova GK, Kim SW, Lal D, Lopatin A, Mahdjoubi A, Mesbahi A, Okano M, Onerci M, Ong YK, Orlandi R, Otori N, Ouennoughy K, Ozkan M, Plzak J, Prokopakis E, Prepageran N, Psaltis A, Pugin B, Raftopoulos M, Rombaux P, Riechelmann H, Sahtout S, Sarafoleanu C, Rhee C, Shi J, Shkoukani M, Arthur K, Sicak M, Smyth D, Snidvongs K, Kosak S, Sutikno B, Thanaviratnanich S, Tran T, Urbancic J, Valiulis A, Aparicio CV De, Vicheva D, Virkkula M, Vicente G, Voegels R, Wagenmann M, Wardani S, Welge-lussen A, Witterick I, Wright E, Zsolt B, Zwetsloot CP. 2020. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyyps 2020.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N. 2012. EPOS 2012 - A summary. :1–12 DOI: 10.4193/Rhino12.000.
- Frasnelli J, Heilmann S, Hummel T. 2004. Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation. *Neurosci Lett*, 362(1):65–69 DOI: 10.1016/j.neulet.2004.02.059.
- Frasnelli J, Hummel T, Berg J, Huang G, Doty RL. 2011. Intranasal localizability of odorants: Influence of stimulus volume (b). *Chem Senses*, 36(4):405–410 DOI: 10.1093/chemse/bjr001.
- Frasnelli J, Hummel T, Shustermann D. 2014. Clinical Disorders of the Trigeminal System. In: Welge-Luessen A, Hummel T (eds) *Management of Smell and Taste Disorders*. , Stuttgart ; New York, pp. 138–146.
- Frasnelli J, Manescu S. 2017. The Intranasal Trigeminal System. In: Buettner A (ed) *Springer Handbooks*. , München, pp. 881–891 DOI: 10.1007/978-3-319-26932-0_28.
- Frasnelli Johannes, Schuster B, Hummel T. 2007. Interactions between olfaction and the trigeminal system: What can be learned from olfactory loss (b). *Cereb Cortex* DOI: 10.1093/cercor/bhl135.
- Frasnelli J., Schuster B, Hummel T. 2007. Subjects with congenital anosmia have larger peripheral but similar central trigeminal responses (a). *Cereb Cortex*, 17(2):370–377 DOI: 10.1093/cercor/bhj154.
- Frasnelli J, Schuster B, Zahnert T, Hummel T. 2006. Chemosensory specific reduction of trigeminal sensitivity in subjects with olfactory dysfunction. *Neuroscience* DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.06.005.
- Freichel M, Almering J, Tsvilovskyy V. 2012. The role of TRP proteins in mast cells. *Front Immunol*, 3(JUN):1–15 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00150.

- Fu Z, Gu L, Li N, Ma Z, Ling M, Wang Y. 2018. Upregulated TRPC5 plays an important role in development of nasal polyps by activating eosinophilic inflammation and NF- κ B signaling pathways. *Int J Clin Exp Pathol*, 11(4):1935–1945 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31938299> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6958183>.
- Garn H, Bahn S, Baune BT, Binder EB, Bisgaard H, Chatila TA, Chavakis T, Culmsee C, Dannlowski U, Gay S, Gern J, Haahtela T, Kircher T, Müller-Ladner U, Neurath MF, Preissner KT, Reinhardt C, Rook G, Russell S, Schmeck B, Stappenbeck T, Steinhoff U, van Os J, Weiss S, Zemlin M, Renz H. 2016. Current concepts in chronic inflammatory diseases: Interactions between microbes, cellular metabolism, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 138(1):47–56 DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.046.
- Gees M, Colsoul B, Nilius B. 2010. The role of transient receptor potential cation channels in Ca²⁺ signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2(10):1–31 DOI: 10.1101/cshperspect.a003962.
- Geißler K, Guntinas-Lichius O. 2015. Allergic rhinitis in the context of chronic rhinosinusitis. *Laryngorhinootologie*, 94(4):250–269 DOI: 10.1055/s-0035-1547290.
- Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, Van Drunen C, Garas G, Prokopakis E. 2014. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 69(7):828–833 DOI: 10.1111/all.12413.
- Gerhold KA, Bautista DM. 2009. Molecular and cellular mechanisms of trigeminal chemosensation. *Ann N Y Acad Sci*, 1170:184–189 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.03895.x.
- Van Gerven L, Alpizar YA, Steelant B, Callebaut I, Kortekaas Krohn I, Wouters M, Vermeulen F, Boeckxstaens G, Talavera K, Hellings PW. 2017. Enhanced chemosensory sensitivity in patients with idiopathic rhinitis and its reversal by nasal capsaicin treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 140(2):437-446.e2 DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.014.
- Van Gerven L, Alpizar YA, Wouters MM, Hox V, Hauben E, Jorissen M, Boeckxstaens G, Talavera K, Hellings PW. 2014. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 133(5) DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.026.
- Van Gerven L, Boeckxstaens G, Hellings PW. 2012. Up-date on neuro-immune mechanisms involved in allergic and non-allergic rhinitis (a). *Rhinology*, 50(3):227–235 DOI: 10.4193/Rhino.11.152.
- Van Gerven L, Boeckxstaens G, Jorissen M, Fokkens W, Hellings PW. 2012. Short-time cold dry air exposure: A useful diagnostic tool for nasal hyperresponsiveness (b). *Laryngoscope*, 122(12):2615–2620 DOI: 10.1002/lary.23495.
- Van Gerven L, Steelant B, Cools L, Callebaut I, Backaert W, de Hoon J, Ampe E, Talavera K, Hellings PW. 2020. Low-dose capsaicin (0.01 mM) nasal spray is equally effective as the current standard treatment for idiopathic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 147(1):397-400.e4 DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.054.
- Van Gerven L, Steelant B, Hellings PW. 2018. Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 73(9):1784–1791 DOI: 10.1111/all.13453.
- Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, De Ruyck N, Blomme K, Sousa AR, Marshall RP, Bachert C. 2011. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, 128(5):989-995.e8 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.056.
- Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer

- D, Van Cauwenberge P, Bachert C. 2013. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 131(1):110-116.e1 DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.047.
- Gliklich RE, Metson R. 1995. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*, 113(1):104–109 DOI: 10.1016/s0194-5998(95)70152-4.
- Gottfried JA, Winston JS, Dolan RJ. 2006. Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neuron*, 49(3):467–479 DOI: 10.1016/j.neuron.2006.01.007.
- Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gall-Ianotto C, Sakka M, Buhé V, Plée-Gautier E, Carré JL, Lefeuvre L, Misery L, Le Garrec R. 2017. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell*, 8(9):644–661 DOI: 10.1007/s13238-017-0395-5.
- Graziadei PPC, Monti Graziadei AG. 1983. Regeneration in the olfactory system of vertebrates. *Am J Otolaryngol Neck Med Surg*, 4(4):228–233 DOI: 10.1016/S0196-0709(83)80063-5.
- Greiff L, Svensson C, Andersson M, Persson CGA. 1995. Effects of topical capsaicin in seasonal allergic rhinitis. *Thorax*, 50(3):225–229 DOI: 10.1136/thx.50.3.225.
- De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. 2017. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy*, 7(1):1–14 DOI: 10.1186/s13601-017-0157-8.
- Gudziol H, Schubert M, Hummel T. 2001. Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *Orl*, 63(2):72–75 DOI: 10.1159/000055713.
- Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlén SE, Forsberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Kasper L, Krämer U, Kowalski ML, Lange B, Lundbäck B, Salagean E, Todo-Bom A, Tomassen P, Toskala E, Van Drunen CM, Bousquet J, Zuberbier T, Jarvis D, Burney P. 2011. Chronic rhinosinusitis in Europe - An underestimated disease. A GA 2LEN study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 66(9):1216–1223 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x.
- Hatt H. 2007. Molecular and Cellular Basis of Human Olfaction. *Perspect Flavor Fragr Res*, 1:1–13 DOI: 10.1002/9783906390475.ch1.
- Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz De Loos D, Gevaert P, Hox V, Kalogjera L, Lund V, Mullol J, Papadopoulos NG, Passalacqua G, Rondón C, Scadding G, Timmermans M, Toskala E, Zhang N, Bousquet J. 2013. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Where do we stand today? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 68(1):1–7 DOI: 10.1111/all.12040.
- Hilberg O. 2002. Objective measurement of nasal airway dimensions using acoustic rhinometry: Methodological and clinical aspects. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol Suppl*, 57(70):5–39 DOI: 10.1046/j.0908-665x.2001.all.doc.x.
- Hummel T. 2000. Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol*, 36(2):147–155 DOI: 10.1016/S0167-8760(99)00108-7.
- Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G. 1998. Chemosensory event-related potentials change with age (A). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108(2):208–217 DOI: 10.1016/s0168-5597(97)00074-9.
- Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink KB. 2003. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: A study based on the lateralization of chemosensory

- stimuli (A). *Toxicol Lett*, 140–141:273–280 DOI: 10.1016/S0378-4274(03)00078-X.
- Hummel T, Kaehling C, Grosse F. 2016. Automated assessment of intranasal trigeminal function. *Rhinology* DOI: 10.4193/Rhino15.002.
- Hummel T., Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G. 2000. Chemosensorisch evozierte potentiale zur klinischen diagnostik von riechstorungen. *HNO*, 48(6):481–485 DOI: 10.1007/s001060050602.
- Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G. 2000. Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO*, 48(6):481–485 DOI: 10.1007/s001060050602.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. “Sniffin” sticks’. Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22(1):39–52 DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.
- Hung C-Y, Tan C-H. 2018. TRP Channels in Nociception and Pathological Pain. In: Shyu B-C, Tominaga M (eds) *Advances in Pain Research: Mechanisms and Modulation of Chronic Pain*. Springer Singapore, Singapore, pp. 13–27 DOI: 10.1007/978-981-13-1756-9_2.
- Iannilli E, Wiens S, Arshamian A, Seo HS. 2013. A spatiotemporal comparison between olfactory and trigeminal event-related potentials. *Neuroimage*, 77:254–261 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.12.057.
- Immke DC, McCleskey EW. 2003. Protons open acid-sensing ion channels by catalyzing relief of Ca²⁺ blockade. *Neuron*, 37(1):75–84 DOI: 10.1016/S0896-6273(02)01130-3.
- Jafek BW. 1983. Ultrastructure of human nasal mucosa.
- Johansson L, Åkerlund A, Holmberg K, Melén I, Stierna P, Bende M. 2000. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*, 120(1):72–76 DOI: 10.1080/000164800760370873.
- Jones DT, Reed RR. 1988. G(olf); An Olfactory Neuron Specific-G Protein. *Science* (80-), 244:790–795.
- Julius D, Basbaum AI. 2001. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852):203–210 DOI: 10.4324/9780203022634-8.
- Karashima Y, Damann N, Prenen J, Talavera K, Segal A, Voets T, Nilius B. 2007. Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1. *J Neurosci*, 27(37):9874–9884 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2221-07.2007.
- Keh SM, Facer P, Yehia A, Sandhu G, Saleh HA, Anand P. 2011. The menthol and cold sensation receptor TRPM8 in normal human nasal mucosa and rhinitis. *Rhinology*, 49(4):11 DOI: 10.4193/Rhino11.089.
- Kelly J DJ. 1991. Trigeminal System. *Principles of Neural Sciences*. 3. Auflage. E Kandel, J Schwartz, T Jess, New York.
- Kelsey; C. Martin; Mhatre V. Ho J-AL. 2012. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*, 23(1):1–7 DOI: 10.1002/alr.21217.Chronic.
- Kern RC. 2000. Chronic sinusitis and anosmia: Pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*, 110(7):1071–1077 DOI: 10.1097/00005537-200007000-00001.
- Khalil M, Alliger K, Weidinger C, Yerinde C, Wirtz S, Becker C, Engel MA. 2018. Functional role of transient receptor potential channels in immune cells and epithelia. *Front Immunol*, 9(FEB):1–7 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00174.

- Kichko TI, Neuhuber W, Kobal G, Reeh PW. 2018. The roles of TRPV1, TRPA1 and TRPM8 channels in chemical and thermal sensitivity of the mouse oral mucosa. *Eur J Neurosci* DOI: 10.1111/ejn.13799.
- Kim J-H, Lee J-S, Jang Y-S, Park JY, Hwang Y Il, Park S, Jang S-H, Jung K-S. 2018. The expression of TRPV1 and innate Th2-cytokines in patients with chronic rhinosinusitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 141(2):AB115 DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.365.
- Kirsche H, Klimek L. 2015. ASS-Intoleranz-Syndrom und persistierende Rhinosinusitis: Differentialdiagnostik und Therapie. *HNO*, 63(5):357–363 DOI: 10.1007/s00106-015-0008-7.
- Kjaergaard SK, MOLHAVE L, PEDERSEN OF. 1991. HUMAN REACTIONS TO A MIXTURE OF INDOOR AIR VOLATILE ORGANIC COMPOUNDS. *Atmos Environ*, 25(8).
- Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. 1999. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52:3–6 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590970>.
- Klimek, Ludger; Vogelberg, Christian; Werfel T. 2019. *Weißbuch Allergie in Deutschland*. DOI: 10.1007/978-3-89935-313-6.
- Klimek L, Böttcher I. 2008. Was passiert bei der allergischen rhinitis in der nasenschleimhaut? Viele gute gründe für eine sorgfältige therapie. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*, 133(30):88–94 DOI: 10.1055/s-2008-1067327.
- Knecht M, Hummel T. 2004. Recording of the human electro-olfactogram. *Physiol Behav*, 83(1):13–19 DOI: 10.1016/S0031-9384(04)00344-0.
- Kobal G. 1981. *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Thieme, Stuttgart ; New York URL: <http://files/64/Kobal - 1981 - Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlic.pdf>.
- Kobal G. 1985. Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain* DOI: 10.1016/0304-3959(85)90175-7.
- Kobal G, Hummel C. 1988. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 71(4):241–250 DOI: 10.1016/0168-5597(88)90023-8.
- Kobal G, S. T Van, T. H. 1988. Is there directional smelling? *Experientia*, 45.
- Kollndorfer K, Kowalczyk K, Frasnelli J, Hoche E, Unger E, Mueller CA, Krajnik J, Trattng S, Schöpf V. 2015. Same same but different. Different trigeminal chemoreceptors share the same central pathway. *PLoS One*, 10(3):1–12 DOI: 10.1371/journal.pone.0121091.
- Kortekaas Krohn I, Callebaut I, Alpizar YA, Steelant B, Van Gerven L, Skov PS, Kasran A, Talavera K, Wouters MM, Ceuppens JL, Seys SF, Hellings PW. 2018. MP29-02 reduces nasal hyperreactivity and nasal mediators in patients with house dust mite-allergic rhinitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 73(5):1084–1093 DOI: 10.1111/all.13349.
- Kowalski ML, Dietrich-Miłobędzki A, Majkowska-Wojciechowska B, Jarzębska M. 1999. Nasal reactivity to capsaicin in patients with seasonal allergic rhinitis during and after the pollen season. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 54(8):804–810 DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00897.x.
- Kume H, Tsukimoto M. 2019. TRPM8 channel inhibitor AMTB suppresses murine T-cell activation induced by T-cell receptor stimulation, concanavalin A, or external antigen re-stimulation. *Biochem Biophys Res Commun*, 509(4):918–924 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.004.

- Kweon HJ, Suh BC. 2013. Acid-sensing ion channels (ASICs): Therapeutic targets for neurological diseases and their regulation. *BMB Rep*, 46(6):295–304 DOI: 10.5483/BMBRep.2013.46.6.121.
- Lapid H, Hummel T. 2013. Recording Odor-Evoked Response Potentials at the Human Olfactory Epithelium. *Chem Senses*, 38(1):3–17 DOI: 10.1093/chemse/bjs073.
- Larsen PL, Tos M. 1991. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope*, 101(3):305–312 DOI: 10.1288/00005537-199103000-00015.
- Lawhorn BG, Brnardic EJ, Behm DJ. 2020. Recent advances in TRPV4 agonists and antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 30(8):127022 DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127022.
- Lee K, Lee SH, Kim TH. 2020. The biology of prostaglandins and their role as a target for allergic airway disease therapy. *Int J Mol Sci*, 21(5) DOI: 10.3390/ijms21051851.
- Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* DOI: 10.1097/00005537-200003000-00016.
- Li L, Guan K, Zhou Y, Wu J, Wang Y, Wang W. 2019. Prostaglandin E2 signal inhibits T regulatory cell differentiation during allergic rhinitis inflammation through EP4 receptor. *World Allergy Organ J*, 12(12):100090 DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100090.
- Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. 1997. Glucocorticoid treatment for nasal polyps: The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 123(6):595–600 DOI: 10.1001/archotol.1997.01900060037006.
- Lindemann J, Tsakiropoulou E, Scheithauer MO, Konstantinidis I, Wiesmiller KM. 2008. Impact of menthol inhalation on nasal mucosal temperature and nasal patency. *Am J Rhinol*, 22(4):402–405 DOI: 10.2500/ajr.2008.22.3194.
- Linte RM, Ciobanu C, Reid G, Babes A. 2007. Desensitization of cold- and menthol-sensitive rat dorsal root ganglion neurones by inflammatory mediators. *Exp Brain Res*, 178(1):89–98 DOI: 10.1007/s00221-006-0712-3.
- Litvack JR, Fong K, Mace J, James KE, Smith TL. 2008. Predictors of Olfactory Dysfunction in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 118(12):2225–2230 DOI: 10.1038/jid.2014.371.
- Liu SC, Lu HH, Cheng LH, Chu YH, Lee FP, Wu CC, Wang HW. 2015. Identification of the cold receptor TRPM8 in the nasal mucosa. *Am J Rhinol Allergy*, 29(4):e112–e116 DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4202.
- Liu SC, Lu HH, Fan HC, Wang HW, Chen HK, Lee FP, Yu CJ, Chu YH. 2017. The identification of the TRPM8 channel on primary culture of human nasal epithelial cells and its response to cooling. *Med (United States)*, 96(31):4–10 DOI: 10.1097/MD.0000000000007640.
- López-Requena A, Boonen B, Van Gerven L, Hellings PW, Alpizar YA, Talavera K. 2017. Roles of Neuronal TRP Channels in Neuroimmune Interactions. In: Emir TLR (ed) *Neurobiology of TRP Channels*. Boca Raton (FL), pp. 277–294 DOI: 10.4324/9781315152837-15.
- LUDGER KLIMEK CB, PFAAR O, SVEN BECKER, THOMAS BIEBER RB, BUHL R, INGRID, CASPER AC, WOLFGANG CZECH JF, THOMAS FUCHS MG, HÖRMANN K, THILO JAKOB, KIRSTEN JUNG, MATTHIAS V. KOPP, VERA MAHLER HM, NORBERT MÜLLENEISEN KN, RABE U, JOHANNES RING JS, SCHLENTER W, SCHMIDT-WEBER C, SEYFARTH H, ANNETTE SPERL TS, STAUBACH P, STRIETH S, TREUDLER R, VOGELBERG C, WALLRAFEN A, WEHRMANN W, HOLGER WREDE, TORSTEN ZUBERBIER, ANNA BEDBROOK GWC, CARDONA V, CASALE TB, CZARLEWSKI W, FOKKENS WJ, ECKARD HAMELMANN PWH, JUTEL M, LARENAS-LINNEMANN D, JOAQUIM MULLOL NIKOLAOS G. PAPADOPOULOS, SANNA TOPPILA-SALMI TW, BOUSQUET J. 2019. ARIA-Leitlinie 2019 : Behandlung der allergischen Rhinitis im deutschen Gesundheitssystem. :20–46.

- Lund VJ, Kennedy DW. 1997. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 117:S35–S40 DOI: 10.1016/S0194-5998(97)70005-6.
- Macdonald KI, McNally JD, Massoud E. 2009. The health and resource utilization of Canadians with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 119(1):184–189 DOI: 10.1002/lary.20034.
- Mackenzie RA, Burke D, Skuse NF, Lethlean AK. 1975. Fibre function and perception during cutaneous nerve block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 38(9):865–873 DOI: 10.1136/jnnp.38.9.865.
- Maher SA, Dubuis ED, Belvisi MG. 2011. G-protein coupled receptors regulating cough. *Curr Opin Pharmacol*, 11(3):248–253 DOI: 10.1016/j.coph.2011.06.005.
- Majhi RK, Sahoo SS, Yadav M, Pratheek BM, Chattopadhyay S, Goswami C. 2015. Functional expression of TRPV channels in T cells and their implications in immune regulation. *FEBS J*, 282(14):2661–2681 DOI: 10.1111/febs.13306.
- Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. 1999. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96(5):713–723 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80581-4.
- Martinez JM, Eling TE. 2019. Activation of TRPA1 by volatile organic chemicals leading to sensory irritation. *ALTEX*, 36(4):572–582 DOI: 10.14573/altex.1811012.
- Masala C, Käehling C, Fall F, Hummel T. 2019. Correlation between olfactory function, trigeminal sensitivity, and nasal anatomy in healthy subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 276(6):1649–1654 DOI: 10.1007/s00405-019-05367-y.
- Matsuda K, Okamoto N, Kondo M, Arkwright PD, Karasawa K, Ishizaka S, Yokota S, Matsuda A, Jung K, Oida K, Amagai Y, Jang H, Noda E, Kakinuma R, Yasui K, Kaku U, Mori Y, Onai N, Ohteki T, Tanaka A, Matsuda H. 2017. Mast cell hyperactivity underpins the development of oxygen-induced retinopathy. *J Clin Invest*, 127(11):3987–4000 DOI: 10.1172/JCI89893.
- Mellert TK, Getchell ML, Sparks L, Getchell T V. 1992. Characterization of the immune barrier in human olfactory mucosa. *Otolaryngol - Head Neck Surg*, 106(2):181–188 DOI: 10.1177/019459989210600221.
- Meusel T, Negoias S, Scheibe M, Hummel T. 2010. Topographical differences in distribution and responsiveness of trigeminal sensitivity within the human nasal mucosa. *Pain*, 151(2):516–521 DOI: 10.1016/j.pain.2010.08.013.
- Minovi A, Hummel T, Ural A, Draf W, Bockmuhl U. 2008. Predictors of the outcome of nasal surgery in terms of olfactory function. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 265:57–61 DOI: 10.1007/s00405-007-0409-7.
- Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Inoue K, Numata T, Takahashi N, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T, Kaneko S. 2016. Cold sensitivity of TRPA1 is unveiled by the prolyl hydroxylation blockade-induced sensitization to ROS. *Nat Commun*, 7:1–10 DOI: 10.1038/ncomms12840.
- Mombaerts P. 2006. Axonal wiring in the mouse olfactory system. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 22:713–737 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.21.012804.093915.
- Montell C, Rubin GM. 1989. Molecular characterization of the drosophila trp locus: A putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron*, 2(4):1313–1323 DOI: 10.1016/0896-6273(89)90069-X.
- Moran DT, Rowley JC, Jafek BW, Lovell MA. 1982. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol*, 11(5):721–746 DOI: 10.1007/BF01153516.
- Mori Y, Voets T. 2018. Sensors and regulatory mechanisms of thermal physiology. *Pflugers Arch Eur J Physiol*, 470(5):703–704 DOI: 10.1007/s00424-018-2138-8.

- Müller A, Landis BN, Zahnert T, Reichmann H, Hummel T. 2005. Riechen: Normale funktion und störungen. *Aktuelle Neurol*, 32(1):15–27 DOI: 10.1055/s-2004-834578.
- Müller C, Reiter M, Renner B. 2007. Diagnostik von Riech- und Schmeckstörungen in der klinischen Routine. *Laryngorhinootologie*, 86:630–633.
- Niimura Y, Nei M. 2003. Evolution of olfactory receptor genes in the human genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(21):12235–12240 DOI: 10.1073/pnas.1635157100.
- Nilius B. 2007. TRP channels in disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*, 1772(8):805–812 DOI: 10.1016/j.bbadis.2007.02.002.
- Parenti A, De Logu F, Geppetti P, Benemei S. 2016. What is the evidence for the role of TRP channels in inflammatory and immune cells? *Br J Pharmacol*, 173(6):953–969 DOI: 10.1111/bph.13392.
- Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A. 2002. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*, 108(5):705–715 DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00652-9.
- Pellegrino R, Drechsler E, Hummel C, Warr J, Hummel T. 2017. Bimodal odor processing with a trigeminal component at sub- and suprathreshold levels. *Neuroscience*, 363:43–49 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.030>.
- Pelosi P. 2001. The role of perireceptor events in vertebrate olfaction. *Cell Mol Life Sci*, 58(4):503–509 DOI: 10.1007/PL00000875.
- Pfaar O, Bachert C, ALBRECHT BUFE4, ROLAND BUHL5, CHRISTOF EBNER6, PETER ENG7, FRANK FRIEDRICHS8, THOMAS FUCHS9, ECKARD HAMELMANN10, DORIS HARTWIG-BADE11, THOMAS HERING12, ISIDOR HUT TEGGER13, KIRSTEN JUNG14, LUDGER KLIMEK1, MAT THIAS VOLKM JK-T, KOMMENT. 2014. Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen.
- Pinto JM, Mehta N, DeTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. 2010. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 48(3):318–324 DOI: 10.4193/Rhino09.144.
- Poletti SC, Cuevas M, Weile S, Hummel T. 2017. Trigeminal sensitivity in chronic rhinosinusitis: Topographical differences and the effect of surgery. *Rhinology*, 55(1):70–74 DOI: 10.4193/Rhino16.194.
- Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Klimek L, Pitman R, Acaster S, Murray R, Bousquet J. 2015. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy*, 5(1):1–12 DOI: 10.1186/s13601-015-0083-6.
- Renz H, Becker WM, Bufe A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, Werfel T, Worm M. 2006. Positionspapier der DGAI zur in-vitro Allergiediagnostik: Arbeitsgruppe “in-vitro allergiediagnostik” der sektion immunologie der DGAI. *LaboratoriumsMedizin*, 30(4):234–249 DOI: 10.1515/JLM.2006.034.
- Renz H, Von Mutius E, Brandtzaeg P, Cookson WO, Autenrieth IB, Haller D. 2011. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nat Immunol*, 12(4):273–277 DOI: 10.1038/ni0411-273.
- Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, Hauswald B, Klimek L, Schlenter WW, Tasman AJ, Wagenmann M. 2002. Durchführung des nasalen provokationstests bei erkrankungen der oberen atemwege. *Allergo J*, 11(1):29–36 DOI: 10.1055/s-2003-38411.
- Robinson S, Douglas R, Wormald PJ. 2006. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis.

- Am J Rhinol, 20(6):625–628 DOI: 10.2500/ajr.2006.20.2907.
- Rolls ET. 2004. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*, 55(1):11–29 DOI: 10.1016/S0278-2626(03)00277-X.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Guerit J, Hummel T. 2006. Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiol Clin*, 36(2):53–62 DOI: 10.1016/j.neucli.2006.03.005.
- Rombaux P, Mouraux A, Keller T, Hummel T. 2008. Trigeminal event-related potentials in patients with olfactory dysfunction. *Rhinology*, 46(3):170–174.
- Roper SD. 2014. TRPs in taste and chemesthesis. DOI: 10.1007/978-3-319-05161-1_5.
- Rudmik L, Smith TL. 2011. Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 11(3):247–252 DOI: 10.1007/s11882-010-0175-2.
- Ruëff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. 2011. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergologie*, 34(04):212–228 DOI: 10.5414/alp34212.
- Sahoo SS, Majhi RK, Tiwari A, Acharya T, Kumar PS, Saha S, Goswami C, Chattopadhyay S. 2019. Transient Receptor Potential Ankyrin1 channel is endogenously expressed in T cells and regulates immune functions. *bioRxiv*, 0(September):1–16 DOI: 10.1101/621854.
- Saliba J, Fnais N, Tomaszewski M, Carriere JS, Frenkiel S, Frasnelli J, Tewfik MA. 2016. The role of trigeminal function in the sensation of nasal obstruction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 126(5):E174–E178 DOI: 10.1002/lary.25952.
- Samanta A, Hughes TET, Moiseenkova-Bell VY. 2018. Transient Receptor Potential (TRP) Channels. *Sebcell Biochem*, 78:141–165 DOI: 10.1007/978-981-10-7757-9.
- Sanico AM, Koliatsos VE, Stanisiz AM, Bienenstock J, Togias A. 1999. Neural hyperresponsiveness and nerve growth factor in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 118(2–4):154–158 DOI: 10.1159/000024054.
- Saunders CJ, Christensen M, Finger TE, Tizzano M. 2014. Cholinergic neurotransmission links solitary chemosensory cells to nasal inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(16):6075–6080 DOI: 10.1073/pnas.1402251111.
- Scheibe M, Schmidt A, Hummel T. 2012. Investigation of the topographical differences in somatosensory sensitivity of the human nasal mucosa. *Rhinology*, 50(3):290–293 DOI: 10.4193/Rhino11.224.
- Scheibe M, Schulze S, Mueller CA, Schuster B, Hummel T. 2014. Intranasal trigeminal sensitivity: Measurements before and after nasal surgery. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 271(1):87–92 DOI: 10.1007/s00405-013-2466-4.
- Scheibe M, Van Thriel C, Hummel T. 2008. Responses to trigeminal irritants at different locations of the human nasal mucosa. *Laryngoscope*, 118(1):152–155 DOI: 10.1097/MLG.0b013e318156599d.
- Scheibe M, Zahnert T, Hummel T. 2006. Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa. *Neuroreport*, 17(13):1417–1420 DOI: 10.1097/01.wnr.0000224764.61959.e8.
- De Schryver E, Devuyt L, Derycke L, Dullaers M, Van Zele T, Bachert C, Gevaert P. 2015. Local Immunoglobulin E in the Nasal Mucosa: Clinical Implications. , 7(4):321–331.

- Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Nondahl DM. 2011. Olfactory impairment in older adults: 5-year incidence and risk factors. *Laryngoscope*, 121(4):873–878 DOI: 10.1002/lary.21416.Olfactory.
- Schumacher, A. L.;Ledderose GJ. 2010. Facts HNO. 1. Auflage. KVM Der Medizinverlag Dr. Kolster Verlags-GmbH (ed).
- Segboer CL, Holland CT, Reinartz SM, Terreehorst I, Gevorgyan A, Hellings PW, Van Drunen CM, Fokkens WJ. 2013. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 68(11):1427–1434 DOI: 10.1111/all.12255.
- Sekizawa S ichi, Tsubone H. 1994. Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir Physiol*, 96(1):37–48 DOI: 10.1016/0034-5687(94)90104-X.
- Settipane RA, Borish L, Peters AT. 2013. Determining the role of allergy in sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy*, 27(SUPPL.1):56–58 DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3929.
- Shimizu S, Takahashi N, Mori Y. 2014. TRPs as chemosensors (ROS, RNS, RCS, gasotransmitters). *Handb Exp Pharmacol*, 223:767–794 DOI: 10.1007/978-3-319-05161-1_3.
- Shusterman D, Balmes J. 1997. Measurement of nasal irritant sensitivity to pulsed carbon dioxide: A pilot study. *Arch Environ Health*, 52(5):334–340 DOI: 10.1080/00039899709602208.
- Shusterman D, Murphy MA, Balmes J. 2003a. Differences in nasal irritant sensitivity by age, gender, and allergic rhinitis status (a). *Int Arch Occup Environ Health*, 76(8):577–583 DOI: 10.1007/s00420-003-0459-0.
- Shusterman D, Murphy MA, Balmes J. 2003b. Influence of age, gender, and allergy status on nasal reactivity to inhaled chlorine (b). *Inhal Toxicol*, 15(12):1179–1189 DOI: 10.1080/08958370390229852.
- Shusterman DJ, Murphy MA, Balmes JR. 1998. Subjects with seasonal allergic rhinitis and nonrhinitic subjects react differentially to nasal provocation with chlorine gas. *J Allergy Clin Immunol*, 101(6 II):732–740 DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70302-1.
- Silver WL, Finger TE. 2009. The anatomical and electrophysiological basis of peripheral nasal trigeminal chemoreception. *Ann N Y Acad Sci*, 1170:202–205 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.03894.x.
- Sin B, Togias A. 2011. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc*, 8(1):106–114 DOI: 10.1513/pats.201008-057RN.
- Singh U, Bernstein JA, Haar L, Luther K, Jones WK. 2014. Azelastine desensitization of transient receptor potential vanilloid 1: A potential mechanism explaining its therapeutic effect in nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*, 28(3):215–224 DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4059.
- Small P, Keith PK, Kim H. 2018. Allergic rhinitis. *Allergy, Asthma Clin Immunol* DOI: 10.1186/s13223-018-0280-7.
- Smith J, Knowlton R, Agarwal S. 1978. Human lymphocyte re- sponses are enhanced by culture at 40 degrees. *J Immunol*, 121(2):691–694.
- Sosinsky A, Glusman G, Lancet D. 2000. The genomic structure of human olfactory receptor genes. *Genomics*, 70(1):49–61 DOI: 10.1006/geno.2000.6363.
- Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, Kast JI, Akdis CA. 2012. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: The regulation of tight junctions by IFN- γ and IL-4. *J Allergy Clin Immunol*, 130(5):1087-1096.e10 DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.052.

- Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, Van Woensel M, Farré R, Wawrzyniak P, Kortekaas Krohn I, Bullens DM, Talavera K, Raap U, Boon L, Akdis CA, Boeckstaens G, Ceuppens JL, Hellings PW. 2018. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 141(3):951-963.e8 DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.039.
- Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW, Hess CW. 2005. Evozierte Potentiale. Manfred Stöhr Johannes Dichgans Ulrich W. Büttner Christian W. Hess (ed) DOI: 10.1055/s-2007-1017624.
- Stuck, Boris A.; Popert, Uwe; Beule, Achim; Jobst, Detmar; Klimek, Ludger; Laudien, MArtin; Lell Michael; Vogl TJ. 2017. Rhinosinusitis S2k-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012. Dtsch Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie eV Dtsch Gesellschaft für Allg und Fam (DEGAM), Berlin URL: www.hno.org.
- Stuck BA, Frey S, Freiburg C, Hörmann K, Zahnert T, Hummel T. 2006. Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. *Clin Neurophysiol*, 117(6):1367–1375 DOI: 10.1016/j.clinph.2006.03.004.
- Talavera K, Startek JB, Alvarez-Collazo J, Boonen B, Alpizar YA, Sanchez A, Naert R, Nilius B. 2020. Mammalian Transient Receptor Potential TRPA1 Channels: From Structure to Disease. *Physiol Rev*, 100(2):725–803 DOI: 10.1152/physrev.00005.2019.
- Tan BK, Schleimer RP, Kern RC. 2010. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 18(1):21–26 DOI: 10.1097/MOO.0b013e3283350053.
- Tang R, Li ZP, Li MX, Li DW, Ye HB, Su KM, Lin H, Zhang WT. 2018. Pro-inflammatory role of transient receptor potential canonical channel 6 in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*, 8(11):1334–1341 DOI: 10.1002/alr.22208.
- Thürauf N, Günther M, Pauli E, Kobal G. 2002. Sensitivity of the negative mucosal potential to the trigeminal target stimulus CO₂. *Brain Res* DOI: 10.1016/S0006-8993(02)02697-5.
- Thürauf N, Hummel T, Kettenmann B, Kobal G. 1993. Nociceptive and reflexive responses recorded from the human nasal mucosa. *Brain Res*, 629(2):293–299 DOI: 10.1016/0006-8993(93)91333-N.
- Toppila-Salmi S, van Drunen CM, Fokkens WJ, Golebski K, Mattila P, Joenvaara S, Renkonen J, Renkonen R. 2015. Molecular Mechanisms of Nasal Epithelium in Rhinitis and Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 15(2):1–9 DOI: 10.1007/s11882-014-0495-8.
- Torebjörk HE, Hallin RG. 1970. C-fibre units recorded from human sensory nerve fascicles in situ. A preliminary report. *Acta Soc Med Ups*, 75(1–2):81–84.
- Torebjörk HE, Hallin RG. 1973. Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves. *Exp Brain Res*, 16(3):321–332 DOI: 10.1007/BF00233334.
- Tóth E, Tornóczky T, Kneif J, Perkecz A, Katona K, Piski Z, Kemény Á, Gerlinger I, Szolcsányi J, Kun J, Pintér E. 2018. Upregulation of extraneuronal trpv1 expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. *Rhinology*, 56(3):245–254 DOI: 10.4193/Rhin17.108.
- Tourangeau LM, Christiansen SC, Herschbach J, Brooks SM, Eddleston J, Zuraw B. 2011. Nasal Mucosal TRPA1 and TRPV1 Levels in Human Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 127(2):AB52–AB52 DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.218.
- Trebak M, Kinet JP. 2019. Calcium signalling in T cells. *Nat Rev Immunol*, 19(3):154–169 DOI: 10.1038/s41577-018-0110-7.
- Trepel M. 2015. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. Urban und. , München: Elsevier.

- Vennekens R, Olausson J, Meissner M, Bloch W, Mathar I, Philipp SE, Schmitz F, Weissgerber P, Nilius B, Flockerzi V, Freichel M. 2007. Increased IgE-dependent mast cell activation and anaphylactic responses in mice lacking the calcium-activated nonselective cation channel TRPM4. *Nat Immunol*, 8(3):312–320 DOI: 10.1038/ni1441.
- Viana F. 2016. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage. *J Physiol*, 594(15):4151–4169 DOI: 10.1113/JP270935.
- Wallace H. 2017. Airway Pathogenesis Is Linked to TRP Channels. In: Emir TLR (ed) , Boca Raton (FL), pp. 251–264 DOI: 10.4324/9781315152837-13.
- Watelet JB, Van Cauwenberge P. 1999. Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol Suppl*, 54(57):14–25.
- Van Wijk RG, Terreehorst IT, Mulder PGH, Garrelds IM, Blom HM, Popering S. 2000. Intranasal capsaicin is lacking therapeutic effect in perennial allergic rhinitis to house dust mite. A placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*, 30(12):1792–1798 DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00920.x.
- Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. 2014. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*, 4(2):93–103 DOI: 10.1002/alr.21258.
- Witt M, Hansen A. 2008. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, Czesnik D (eds) *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze ; 14 Tabellen*. Thieme, Stuttgart, pp. 11–26.
- Wolfensberger M, Schnieper I. 1999. Sniffin' Sticks®: Ein neues instrument zur geruchsprüfung im klinischen alltag. *HNO*, 47(7):629–636 DOI: 10.1007/s001060050436.
- Woskie SR, Eisen EE, Wegman DH, Hu X, Kriebel D. 1998. Worker sensitivity and reactivity: Indicators of worker susceptibility to nasal irritation. *Am J Ind Med*, 34(6):614–622 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0274(199812)34:6<614::AID-AJIM10>3.0.CO;2-S.
- Wu CL, Fu CH, Lee TJ. 2021. Distinct Histopathology Characteristics in Empty Nose Syndrome. *Laryngoscope*, 131(1):E14–E18 DOI: 10.1002/lary.28586.
- Zhang D, Spielmann A, Wang L, Ding G, Huang F, Gu Q, Schwarz W. 2012. Mast-cell degranulation induced by physical stimuli involves the activation of transient-receptor-potential channel TRPV2. *Physiol Res*, 61(1):113–124 DOI: 10.33549/physiolres.932053.
- Zhao K, Blacker K, Luo Y, Bryant B, Jiang J. 2011. Perceiving nasal patency through mucosal cooling rather than air temperature or nasal resistance. *PLoS One*, 6(10) DOI: 10.1371/journal.pone.0024618.
- Zou Z, Li F, Buck LB. 2005. Odor maps in the olfactory cortex (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2005) 102, (7724-7729)). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(40):17451 DOI: 10.1073/pnas.1000897107.