

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

Schmeckvermögen bei Sinusitis maxillaris

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

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

Doctor medicinae dent (Dr. med. dent)

Vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Mareen Rudolph

aus Leipzig

Dresden 2021

1. Gutachter

2. Gutachter

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungsprüfung):

gez.: Vorsitzender der Promotionskommission

Inhalt

1. Einleitung.....	1
1.1 Geschmacksknospen	1
1.2 Geschmackspapillen	3
1.2 Geschmacksrichtungen und orale Schmeckrezeptoren.....	4
1.2.1 Sauer.....	5
1.2.2 Salzig.....	6
1.2.3 Süß.....	6
1.2.4. Bitter.....	7
1.2.5 Umami	7
1.3 Geschmackstransduktion	8
1.4 extraorale Schmeckrezeptoren und ihre physiologische Bedeutung	9
1.5 chronische Rhinosinusitis	12
1.5.1 Definition und Einteilung der CRS	12
1.5.2 Schmeckverhalten	14
1.5.3 Genetischer Hintergrund der Geschmackspräferenzen.....	14
2. Material und Methoden	16
2.1 Probandenauswahl und Zielstellung	16
2.2 Anamnesebogen und ADS-L-Fragebogen.....	17
2.3 Einstufung von Parosmie und Phantosmie	18
2.4 Methoden.....	18
2.4.1 Riechtests	18
2.4.2 Schmecktest	25
2.4.3 Statistische Auswertung.....	26
3. Ergebnisse.....	28
3.1 ADS-L Fragebogen und der Dauer der Erkrankung	30
3.2 Olfaktorische Testung.....	32
3.3 Gustatorische Testung.....	36
4. Diskussion.....	39
4.1 ADS-L-Fragebogen, Dauer der Erkrankung, Alter und Geschlecht der Probanden.....	39
4.2 Riech- und Schmecktestung	40
5. Zusammenfassung.....	45
6. Ausblick.....	45

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
Abb.	Abbildung
ADS-L	Allgemeine Depressionsskala – Langform
AMP	Adenosinmonophosphat
ANOVA	analysis of variance
ASIC	acid sensing ion channels
ASM	airway smooth muscle
ATP	Adenosintriphosphat
AVI	Ala, Val und Ile
BC	brush cells
BKCa	BK Channel
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium
CALHM	Calcium homeostasis modulator
CD	cluster of differentiation
CRS	chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	chronische Rhinosinusitis sans Nasal Polyps
CRSwNP	chronische Rhinosinusitis with Nasal Polyps
d.h.	das heißt
ENaC	epithelial Natrium channel
Glut	Glucosetransporter
GPCR	G protein-coupled receptor
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
H ⁺	Wasserstoff

HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
i.d.R.	in der Regel
IgE	Immunglobulin-E
IMP	Inosinmonophosphat
IP ₃	Inositoltrisphosphat
K ⁺	Kalium
K _{ATP}	ATP-sensitive K ⁺ channel
KG	Kontrollgruppe
Kir	Inwardly rectifying K ⁺
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
mGluR	metabotropic glutamate receptor
N.	Nervus
Na ⁺	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
o.g.	oben genannt
OP	Operation
OTOP1	Otopetrin 1
P2X-Rezeptoren	purinerge Rezeptoren
Pat.	Patient
PAV	Pro, Ala und Val
PDE	Phosphodiesterase
PDGF	Platelet-derived growth factor
PKD	polyzystische Nierenerkrankung
PLC	Phospholipase
PROP	6-n-Propylthiouracil

PTC	Phenylthiocarbamid
SCC's	solitäre chemosensorische Zellen
SCN	sodium channel
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
SGLT	sodium glucose transporter
SNARE	soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SUR	sulfonylurea receptor
TASR/TSR	taste receptor
TRC	Geschmacksrezeptorzellen
TRPM	transient receptor potential channels
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zelltypen in Geschmacksknospen	2
Abbildung 2: Geschmackweiterleitung von der Zunge zum gustatorischen Cortex	3
Abbildung 3: Die Umami-Geschmackstransduktion des T1R1/T1R3-Rezeptors	9
Abbildung 4: Geschmackstransduktion von sauer, süß, bitter und umami	10
Abbildung 5: T2R38 in der angeborenen Immunität der Nasennebenhöhlen	11
Abbildung 6: Endoskopiebefund einer CRS mit Nasenpolypen im mittleren Nasengang ..	15
Abbildung 7: ADS-L-Fragebogen	20
Abbildung 8: Sniffin Sticks des Schwellentestes – mit schwarzer Markierung	23
Abbildung 9: Sniffin Sticks des Schwellentestes – mit grüner Markierung	24
Abbildung 10: Testaufbau des Identikationstests	25
Abbildung 11: Schmeckpulver in Gläschen mit Antwortkatalog.....	27
Abbildung 12: Schmecksprays sortiert nach süß, salzig, sauer, bitter und umami	29
Abbildung 13: Histogramm vom Alter der Probanden	31
Abbildung 14: Histogramm vom Probandenalter der CRS-Gruppe 1	32
Abbildung 15: Histogramm vom Probandenalter der CRS-Gruppe 2	32
Abbildung 16: Histogramm vom Probandenalter der CRS-Gruppe 3	33
Abbildung 17: Boxplot des ADS-L-Fragebogens	34
Abbildung 18: Boxplot der Erkrankungsdauer	35
Abbildung 19: Boxplot des SDI	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Antwortmöglichkeiten des ADS-L-Fragebogens	20
Tabelle 2: Beispiel einer Schwellentestung	23
Tabelle 3: Antwortmöglichkeiten des Identifikationstestes mit Markierung der richtigen Antwort	25
Tabelle 4: Normwerte des SDI am 10. Perzentil eingeteilt nach Altersgruppen	26
Tabelle 5: Grenzwerte des SDI für Hyposmie und Anosmie	26
Tabelle 6: Antwortmöglichkeiten des Schmeckpulvertests mit Markierung der richtigen Antwort	28
Tabelle 7: Konzentrationen der Lösungen für die Schmecksprays	28
Tabelle 8: Alter und Geschlecht der einzelnen CRS-Gruppen	33
Tabelle 9: Mittelwerte und Konfidenzintervall des ADS-L-Fragebogens und der Erkrankungsdauer	34
Tabelle 10: Mittelwerte und Konfidenzintervall der Gruppen (mit Probandenzahl) in Bezug auf den SDI, die einzelnen Tests des SDI sowie das retronasale Riechen	36
Tabelle 11: Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse des Gesamt-SDI sowie der Einzeltests Schwelle, Diskrimination und Identifikation der CRS-Gruppen	38
Tabelle 12: Parosmie und Phantosmie der CRS-Gruppen	39
Tabelle 13: Auswertung der Geschmackspraytestung der CRS-Gruppen	40
Tabelle 14: p-Werte der Geschmacksrichtungen salzig, sauer, bitter, süß, umami für die Altersgruppen 1, 2 und 3 der CRS-Gruppen KG und CRSsNPG	41

1. Einleitung

Geruchs- und Geschmackssinn beeinflussen den Alltag der Menschen enorm. Sie schützen einerseits vor Gefahren, andererseits bestimmen sie das soziale Umfeld mit, da der Geruch unseres Gegenübers über Sympathie oder Antipathie entscheidet. Der Geschmackssinn lässt uns zudem beurteilen, ob wir eine Speise schmackhaft oder unangenehm empfinden. Doch wie werden diese beiden Sinne beeinflusst, wenn der Mensch durch einen Virusinfekt oder eine chronische Rhinosinusitis erkrankt? Verändert sich das Riechempfinden? Tritt Geschmacksverlust einzelner Geschmacksrichtungen auf? Erste Studien lassen vermuten, dass bei Pat. mit einer chronischen Sinusitis die Wahrnehmung des Bittergeschmacks beeinträchtigt ist. (Workman et al., 2018a; Lin et al., 2020)

In dieser Arbeit wird der Einfluss von postviralen und sinonasalen Erkrankungen auf das Riech- und Schmeckempfinden untersucht. Es wird die Anfangshypothese aufgestellt, dass Pat., die an einer chronischen Rhinosinusitis erkrankt sind, ein eingeschränktes Schmeckempfinden haben und dies speziell auf die Geschmacksrichtung bitter zutrifft.

1.1 Geschmacksknospen

Die Geschmacksknospen stellen die primären Geschmacksorgane dar und bestehen aus 50-100 neuroepithelialen Zellen. (Witt, 2020) Sie befinden sich hauptsächlich in der Mundschleimhaut, in den zirkumvallaten und pilzförmigen Papillen der Zunge (dort bedecken ca. 5000 Geschmacksknospen die Oberfläche), auf dermalen Papillen sowie am Gaumen, der Epiglottis und dem Kehlkopf. (Suzuki, 2007; Khan et al., 2019; Witt, 2020) Die linguale Geschmacksknospen sind ausschließlich in den gustatorischen Papillen angesiedelt, zu denen die pilz-, wall- und blattförmigen Papillen zählen. Die wallförmigen Papillen enthalten die meisten Geschmacksknospen (ca. 48%), danach folgen die blattförmigen (28%), und zum Schluss die pilzförmigen Papillen (ca. 24%). (Witt, 2020)

Geschmacksknospen stellen die peripheren Geschmacksorgane dar und überprüfen Lebensmittel und Getränke bezüglich ihrer chemischen Zusammensetzung auf Schmackhaftigkeit, Nährstoffgehalt und Toxizität. (Roper und Chaudhari, 2017) Sie haben ein eiförmiges Aussehen mit einer Größe von ca. 50-70 μm und bestehen aus 50-100 spezialisierten Geschmacksrezeptorzellen (TRCs). (Ishimaru, 2009; Khan et al., 2019) Bei den Geschmackszellen handelt es sich um spezialisierte Epithelzellen, zu denen auch signalübertragende Zellen und gliaähnliche Stützzellen zählen. (Kinnamon und Finger, 2019)

Jede Geschmacksknospe besteht aus 4 unterschiedlichen Zelltypen. Typ I – Zellen zeichnen sich durch hohe Dunkelheit aus, Typ II durch geringe Helligkeit, Typ III haben eine mittlere Dichte und die Typ IV – Zellen sind Merkel-ähnliche Geschmacksbasalzellen. Die Typ I- und

IV- Zellen scheinen keine Geschmacksfunktion zu haben. (Suzuki, 2007) Typ I – Zellen ähneln den Astrozyten, die zu den Gliazellen zählen und ragen mit langen büstenartigen Mikrovilli (Länge 1-2 mm) in die Geschmackspore. (Kinnamon und Finger, 2019; Witt, 2020) Die Geschmacksknospe wird während ihres normalen Zellumsatzes durch Vorläuferzellen (Typ IV – basale Zellen) aufgefüllt. (Roper, 2006) Die Geschmackszellen der Geschmacksknospen, die eine Reaktion auf jede der Geschmacksqualitäten zeigen können, sind chemisch aufeinander abgestimmt. (Kinnamon und Finger, 2019)

Abbildung 1: Zelltypen in Geschmacksknospen - vier molekularbiologisch und morphologisch verschiedene Zelltypen befinden sich in Geschmacksknospen: Typ I sind gliaähnlich, Typ IV unreife Vorläuferzellen, Typ II und III sorgen für die Weiterleitung von Geschmacksrichtungen (Quelle: Kinnamon und Finger 2019 - Zelltypen in Geschmacksknospen.png) (Kinnamon und Finger, 2019)

Die Geschmacksrezeptorzellen haben im apikalen und lateralen Bereich der Zellmembran Transmembranrezeptoren und/oder Ionenkanäle, die Geschmacksreize erkennen. (Witt, 2020)

Typ-II-Zellen sind über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren für die Erkennung des süßen (T1R2 + T1R3), bitteren (T2Rs) oder Umami (T1R1 + T1R3) - Geschmacks verantwortlich. Die Zellen vom Typ III erkennen mit Hilfe von Ionenkanälen die sauren und salzigen Geschmacksrichtungen. (Kinnamon und Finger, 2019) Die Typ II-Zellen sind schlank und lang und befinden sich meistens in der Peripherie der Geschmacksknospe. Zellen vom Typ III haben als einzige Zellen synaptische Kontakte. Sie verfügen über unverzweigte apikale und basale Fortsätze sowie einen einzigen großen bis in die Geschmackspore ragenden Mikrovillus. (Witt, 2020) Die beiden Zelltypen unterscheiden sich in der Transduktion sowie der Freisetzung von Neurotransmittern, aber schließlich erfolgen alle Geschmacksübertragungen durch die Aktivierung von purinergen P2X-Rezeptoren an den afferenten Nerven. (Kinnamon und Finger, 2019) Weitere Informationen sind im Punkt 1.3 Geschmackstransduktion zu finden.

An dem apikalen Teil der Geschmacksknospenzellen findet die molekulare Erkennung von Geschmacksstoffen statt, die schlussendlich zur sensorischen Wahrnehmung (wie z.B. sauer, salzig, usw.) führt. (Roper und Chaudhari, 2017) Die Ganglienzellen, welche die Geschmacksknospen innervieren, reagieren primär, aber nicht ausschließlich auf eine Geschmacksqualität. Sie scheinen in molekulare und funktionelle Subtypen unterteilt zu sein. (Kinnamon und Finger, 2019)

Die Übertragung des Ausgangssignales der Geschmacksknospen an das zentrale Nervensystem erfolgt über Synapsen zwischen Geschmacksrezeptorzellen und primären

sensorischen afferenten Fasern. (Kohno et al., 2005) Die Geschmackssinnesnerven N. facialis, N. glossopharyngeus und N. vagus (versorgt den Rachen) leiten das Signal über den Nucleus tractus solitarii des Hirnstamms via Thalamus (in der parvocellulären Region des ventralposteromedialen Kerns) letztlich an den gustatorischen Cortex weiter. (Kinnamon und Finger, 2019; Ahmad und Dalziel, 2020; Witt, 2020) Die Chorda tympani, ein Ast des N. facialis, innerviert die vorderen zwei Drittel der Zunge. (Pfaffmann, 1955) Den hinteren Teil der Zunge versorgt der N. glossopharyngeus. (Frank, 1991)

Abbildung 2: Geschmacksweiterleitung von der Zunge zum gustatorischen Cortex (Quelle: Ahmad und Dalziel 2020 - Schematische Darstellung der Geschmackssignalübertragung zwischen Zunge und Gehirn.png) (Ahmad und Dalziel, 2020)

1.2 Geschmackspapillen

Die pilzförmigen Papillen sind hauptsächlich im Bereich der Zungenspitze angesiedelt, die Wallpapillen befinden sich im hinteren Teil der Zunge vor dem v-förmigen Sulcus terminalis. (Witt, 2020) Die Geschmacksknospen sind in den Papillen unterschiedlich lokalisiert, bei den zirkumvallaten Papillen liegen ungefähr 100 Geschmacksknospen in den Seitenwänden, im Gegensatz dazu sind diese bei den pilzförmigen Papillen an der Oberfläche lokalisiert. Die fadenförmigen Papillen haben keine Geschmacksknospen. Sie sind winzig und über die restliche Zungenoberfläche verteilt. (Khan et al., 2019)

Die zirkumvallaten Papillen verfügen über einen Durchmesser zwischen 2-8 mm und haben einen runden Querschnitt. Der Mensch besitzt zwischen 4 und 18 Papillen dieser Art. (Witt, 2020)

Pilzförmige Papillen befinden sich auf den vorderen zwei Drittel des Zungenrückens. Geschätzt weist jeder Mensch 200 pilzförmige Papillen auf, die in der mittleren Region weniger dicht als an der Zungenspitze vorkommen. Sie sind als rötliche Punkte wegen ihrer Größe und fleckigen Verteilung sowie des ausgeprägten Kapillarnetzes im Gegensatz zu den fadenförmigen Papillen leicht erkennbar, die kleiner und zahlreicher sind. Jede pilzförmige Papille besitzt 0-20 Geschmacksknospen (durchschnittlich 2 -4 Knospen), d.h. nicht jede muss Geschmacksknospen aufweisen. Insgesamt befinden sich ca. 2500 Geschmacksknospen auf den vorderen zwei Dritteln der Zunge. (Khan et al., 2019)

Entsprechend ihrer Morphologie lassen sich die pilzförmigen Papillen in 4 Typen einteilen. Typ 1 ist am gesündesten, weist eine eiförmige oder lange und elliptische Form auf und hat keine Oberflächendicke. Die Typ 2-Papillen sind etwas dicker. Eine unregelmäßige Oberfläche und

eine große Oberflächendicke entsprechen den Eigenschaften für Typ 3. Den pathologischsten Zustand stellt Typ 4 dar, diese pilzförmigen Papillen besitzen eine atrophierte Oberfläche und sind flach. (Khan et al., 2019)

1.2 Geschmacksrichtungen und orale Schmeckrezeptoren

Die 5 grundlegenden Geschmacksrichtungen salzig, sauer, bitter, süß und umami (würzig) sind von großer Bedeutung für den menschlichen Körper: süß und umami dienen der Beurteilung des Kaloriengehaltes, salzig der ausreichenden Elektrolytzufuhr. (Behrens und Meyerhof, 2013; Kinnamon und Finger, 2019) Bitter erkennt mögliche Gefahren durch giftige Substanzen, sauer hingegen verdorbene bzw. unreife Lebensmittel. (Behrens und Meyerhof, 2013)

Die Wahrnehmung der Geschmacksrichtungen bitter, süß und umami erfolgt über G-Proteingekoppelte Rezeptoren (GPCR-Rezeptoren). Heterotrimere GPCRs stellen die größte Rezeptorfamilie bei den Säugetieren. Die Geschmacks-GPCRs, die in spezialisierten Geschmacksrezeptorzellen (TRCs) innerhalb der Geschmacksknospen lokalisiert sind, unterscheiden sich in Typ I und II. (Ahmad und Dalziel, 2020) Typ I (TAS1R) sind obligate Heterodimere, die als Süß- (TAS1R2/TAS1R3) oder Umami- (TAS1R1/TAS1R3) Geschmacksrezeptoren fungieren. (Li et al., 2002; Ahmad und Dalziel, 2020) Typ II-Geschmacksrezeptoren (TAS2R) hingegen sind monomere Bitter- oder kokumi-/kalziumempfindliche Rezeptoren. (Ahmad und Dalziel, 2020) Bemerkenswert ist, dass eine einzige Geschmacksrezeptorzelle eine Vielzahl an T2Rs exprimiert. Das könnte bedeuten, dass jede Zelle mehrere Geschmacksstoffe erkennt. (Adler et al., 2000)

Die T1Rs, welche zur Superfamilie der GPCRs gehören, sind durch eine große N-terminale Domäne gekennzeichnet. (Hoon et al., 1999)

Die Rezeptoren für süß und umami weisen strukturelle Gemeinsamkeiten auf, da sie mehrere Agonisten-Bindungsstellen mit ausgeprägter Selektivität enthalten. (Roper und Chaudhari, 2017; Ahmad und Dalziel, 2020) Im Gegensatz dazu verfügen die meisten Bitterrezeptoren über nur eine einzige Bindungsstelle, die auf viele Bitter-Liganden nicht-selektiv abgestimmt ist. Bindet ein Geschmacksstoff an den Rezeptor, werden nachgeschaltete sekundäre Botenstoffe aktiviert, was zu einer Depolarisierung und Anstieg von intrazellulärem Kalzium in den TRCs führt, welche den Geschmackskortex innervieren. (Ahmad und Dalziel, 2020) Es wird geschätzt, dass ungefähr 800 GPCRs im menschlichen Genom vorhanden sind, von denen eine relativ große Anzahl durch Geruchsrezeptoren repräsentiert wird. Für viele Geruchsrezeptoren und auch einige nicht Nicht-Geruchsrezeptoren sind die Liganden noch unbekannt (es wird von etwa 100 ausgegangen), sie werden dementsprechend als Orphan-Rezeptoren bezeichnet. (Lundstrom, 2009)

Für die Aktivierung afferenter Nerven müssen die Typ-II- und Typ-III-Zellen, unabhängig von der Art der Transduktion, letztlich einen oder mehrere Neurotransmitter freisetzen. (Kinnamon und Finger, 2019) ATP wurde dabei als entscheidender Neurotransmitter für alle Geschmacksrichtungen identifiziert. (Finger et al., 2005) ATP wirkt auf neuronale P2X-Rezeptoren (purinerge Rezeptoren). (Kinnamon und Finger, 2019) Die Freisetzung von ATP aus den Typ-II-Zellen ist nachgewiesen (Murata et al., 2010), ebenso wie die von Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) aus Typ-III-Zellen. (Larson et al., 2015) ATP aus den Typ-II-Zellen wird nichtvesikulär freigesetzt. (Taruno et al., 2013) 5-HT, welches direkt auf saure und indirekt auf süße und bittere Geschmacksreize durch die Typ-III-Zellen exprimiert wird, aktiviert die Geschmacksnervenfasern über 5-HT₃-Rezeptoren, welche an der neuronalen Geschmacksreaktion einen großen Anteil haben. (Larson et al., 2015) Es ist bisher noch nicht gelungen, die direkte Abgabe von ATP aus den Typ-III-Zellen nachzuweisen, eine intakte purinerge Signalübertragung an P2X-Rezeptoren ist für die Übertragung der Geschmacksqualität jedoch unerlässlich. (Finger et al., 2005; Kinnamon und Finger, 2019) Ob weitere Transmitter wie z. B. Glutamat oder Acetylcholin beteiligt sind, ist unklar. (Kinnamon und Finger, 2019) Zusätzlich sind die Geschmackszellen in der Lage, Peptide wie das Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) direkt freizusetzen. GLP-1 wird bei Kontakt mit süßen Verbindungen ausgeschüttet, aber nicht bei anderen Geschmacksreizen. (Takai et al., 2015) Phospholipase C (PLC) vermittelt die Signalkaskade der Typ-II-Zellen, welche letztlich mit der Aktivierung der Calcium-vermittelten Kanäle TRPM5 und TRPM414 für eine Depolarisierung der Zelle endet. Über spannungsgesteuerte Natriumkanäle (SCN2A, SCN3A und SCN9A15) wird schließlich ein Aktionspotenzial erzeugt. (Kinnamon und Finger, 2019)

1.2.1 Sauer

Die säuresensitiven Ionenkanäle ASICs und die PKDs (polyzystische Nierenerkrankung) sind für die Sauer-Geschmackswahrnehmung von Bedeutung. Die Mechanismen für den Säuregeschmack scheinen artspezifisch und spezifisch für bestimmte Zungenregionen beim Menschen zu sein. (Huque et al., 2009)

Die Übertragung von saurem Geschmack beinhaltet die Permeation von H⁺-Ionen durch einen apikalen Ionenkanal (Chang et al., 2010). Einige Jahre später wurde dieser als OTOX1 identifiziert (siehe Abb. 4). (Teng et al., 2019) Der Einstrom der H⁺-Ionen verursacht einerseits die direkte Depolarisierung der Geschmackszellen, andererseits aber auch die Blockierung der Kir2.1 K⁺-Kanäle, was die Depolarisierung der einströmenden H⁺-Ionen verstärkt. (Ye et al., 2016; Kinnamon und Finger, 2019) Dies aktiviert spannungsabhängige Na⁺-Kanäle (SCN2A15), welche Aktionspotenziale erzeugen, die wiederum spannungsabhängige Ca²⁺-

Kanäle auslösen und synaptische Vesikel freisetzen. (Vandenbeuch et al., 2010; Kinnamon und Finger, 2019)

1.2.2 Salzig

Das Verständnis des Salzgeschmackes ist aus zweierlei Sicht nicht ganz einfach. (Kinnamon und Finger, 2019) Einerseits wirken niedrige Salzkonzentrationen appetitanregend und hohe Konzentrationen hingegen aversiv. Die Ursache des zuletzt genannten liegt wahrscheinlich in Überlebensmechanismen wie Schutz vor Dehydrierung und Hybernatriämie. (Roper und Chaudhari, 2017; Kinnamon und Finger, 2019) Andererseits ist Na^+ für die Erkennung von Salz wichtig. Es gibt aber auch Substanzen, die salzig schmecken, aber kein Na^+ enthalten. (Kinnamon und Finger, 2019) Der Weg der niedrigen NaCl -Konzentrationen, gekennzeichnet durch die appetitanregenden Eigenschaften von Natrium, reagiert selektiv auf Natrium und wird durch Amilorid gehemmt. Der aversive Weg hingegen zeigt eine Reaktion auf ein breites Spektrum von Salzen als nicht-selektiver Detektor. (Chandrashekar et al., 2010; Kinnamon und Finger, 2019) ENaC, ein epithelialer Natriumkanal, ist verantwortlich für die Wahrnehmung von NaCl und wird durch Amilorid stark gehemmt. (Chandrashekar et al., 2010)

Bei hohen Natriumkonzentrationen hingegen wird amilorid-unempfindliches Salz durch eine Untergruppe der auf Bitterstoffe ansprechenden Typ-II-Zellen und einer Unterpopulation der auf Säure ansprechenden Typ-III-Zellen wahrgenommen. (Sukumaran et al., 2017)

1.2.3 Süß

Die Erkennung von süßen Substanzen erfolgt über verschiedene Mechanismen. Der bisher am besten untersuchte Rezeptor ist wie schon beschrieben ein Heterodimer, welches aus 2 GPCRs gebildet wird: TAS1R2 und TAS1R3. (Roper und Chaudhari, 2017) Die Reaktion dieser GPCR-Kombination ist sehr selektiv. Sie reagieren als breit abgestimmter L-Aminosäure-Sensor, der auf einen Großteil der 20 Standard-Aminosäuren anspricht. (Nelson et al., 2001)

Neuere Erkenntnisse deuten allerdings darauf hin, dass bei glukosehaltigen Zuckern (aber nicht bei künstlichen Süßstoffen) auch andere Mechanismen von Bedeutung sind. (Kinnamon und Finger, 2019) Yee et al. erkannten, dass beim süßen Geschmack neben den schon bekannten Typ 1-GPCR's T1R2 und T1R3 die Rezeptoren GLUT4, SGLT1, SUR1 und K_{ATP} eine Rolle spielen und diese hauptsächlich in den T1R3-positiven Geschmackszellen exprimiert sind. In den Geschmackszellen allgemein sind die K_{ATP} -Untereinheiten Kir6.1 und SUR1 zu finden, wobei wie beschrieben SUR1 insbesondere in den T1R3-exprimierenden Geschmackszellen vorkommen. (Yee et al., 2011) Glukosetransporter und der K_{ATP} -Rezeptor

sind in der kephalen Phase an der Insulinausschüttung beteiligt. Der genaue Mechanismus ist noch nicht abschließend geklärt, die Vermutungen gehen aber eher in Richtung eines neuronalen als einen humoralen Mechanismus. (Glendinning et al., 2017)

1.2.4. Bitter

Die TAS2R-Rezeptoren, die für die Wahrnehmung von Bittergeschmack verantwortlich sind, gehören zu der Familie der GPCR-Rezeptoren. (Adler et al., 2000) Die TAS2R-Familie ist die Vielfältigste und bindet im Vergleich zu anderen Geschmacks-GPCRs eine Vielzahl von Agonisten. (Ahmad und Dalziel, 2020)

Die Expression von T2R's findet ausschließlich in Geschmacksrezeptorzellen statt, die die G-Protein-Alpha-Untereinheit Gustducin enthalten, sie funktionieren also als Gustducin-gebundene Rezeptoren und unterscheiden sich dadurch von den prototypischen GPCR-Rezeptoren. (McLaughlin et al., 1992; Adler et al., 2000) Die T2R's besitzen nur einen kurzen extrazellulären N-Terminus (im Gegensatz zu den T1R's, die durch eine große N-terminale Domäne gekennzeichnet sind). (Adler et al., 2000) Sie werden in die Klasse A der GPCRs eingeordnet. (Ahmad und Dalziel, 2020) Adler et. al waren noch der Ansicht, dass eine große Anzahl von Bitterstoffen erkannt wird, aber nicht zwischen ihnen unterschieden werden kann. (Adler et al., 2000) Dies wurde kurze Zeit später widerlegt, da Caicedo und Roper erkannten, dass eine begrenzte Anzahl von Bitterstoffen die meisten Geschmackszellen aktivieren, also einzelne Geschmackszellen in der Lage sind, unterschiedliche Bitterreize zu unterscheiden. (Caicedo und Roper, 2001) Manche T2R sprechen nur auf einen oder wenige Bitterstoffe an, andere hingegen sind auf mehrere Bitterstoffe abgestimmt. Bestes Beispiel für letzteres ist Diphenidol, welches 15 verschiedene Rezeptoren aktivieren kann. Darauf folgt Chinin mit 9 Rezeptoren und Denatoniumbenzoat stimuliert 8 Rezeptoren. Dennoch aktiviert die Mehrheit der Verbindungen nur einen, zwei oder drei Rezeptoren. Ein Beispiel hierfür ist Acetaminophen, ein Antibiotikum, welches nur einen Rezeptor stimuliert. (Meyerhof et al., 2010) Dies stellt sicher, dass diese Rezeptorfamilie auf eine große Vielfalt an bitter schmeckenden Substanzen reagiert. (Roper und Chaudhari, 2017)

1.2.5 Umami

Die Wahrnehmung des Umami-Geschmacks wird durch L-Glutamat ausgelöst. (Kinnamon, 2009) Die TAS1R1/TAS1R3-Geschmacksrezeptoren sind verantwortlich für die Erkennung von umami, welche in Anwesenheit von 5'-Ribonukleotiden (Inosin-5'-Monophosphat; IMP) deutlich verstärkt wird. (Kinnamon, 2009; Ahmad und Dalziel, 2020) Bindet ein Ligand an den Rezeptor, wird die G β 3 γ 13-Untereinheit aktiviert, was wiederum zur Aktivierung der PLC β 2

(Phospholipase C β_2) führt. Diese spaltet Inositoltrisphosphat (IP_3) und Diacylglycerin aus der Membran, das IP_3 aktiviert den IP_3R3 -Rezeptor, was zur Calcium-Freisetzung aus intrazellulären Speichern führt und die Stimulation des TRPM5-Kanals zur Folge hat. Dieser depolarisiert Geschmackszellen, woraufhin ATP produziert und freigesetzt wird und letztlich ionotrope Rezeptoren von gustatorischen afferenten Nervenfasern aktiviert. (Kinnamon, 2009) Dies ist auf Abbildung 3 zu erkennen.

Die Phosphodiesterase (PDE) wird in den fungiformen Papillen oder Gaumengeschmacksknospen durch α -Gustducin oder α -Transducin aktiviert, was eine Abnahme der intrazellulären cAMP-Konzentration zur Folge hat. Wird das Geschmacksgewebe mit umami stimuliert, sinkt somit der zyklische AMP-Spiegel. (Kinnamon, 2009)

Abbildung 3: Die Umami-Geschmackstransduktion des T1R1/T1R3-Rezeptors (Quelle: Kinnamon 2009 - Modell zur Veranschaulichung der Signalgeber, die dem Umami-Rezeptor T1R1/T1R3 nachgeschaltet sind) (Kinnamon, 2009)

Neben dem bereits erwähnten Rezeptor gibt es weitere Rezeptoren, die an der Umami-Geschmackswahrnehmung beteiligt sind: die mGluR1- und mGluR4-Rezeptoren. (Chaudhari et al., 2000; San Gabriel et al., 2005) Der mGluR4-Rezeptor wurde ursprünglich im Gehirn identifiziert. Der von den Autoren entdeckte Rezeptor im Geschmacksgewebe („Geschmacks-mGluR4“) ist kürzer als der im Gehirn. Exakter erklärt fehlen ihm ca. 50 % des extrazellulären N-Terminus, was eine geringere Affinität zu L-Glutamat nach sich zieht, da der N-Terminus die glutamatbindende Domäne enthält. (Chaudhari et al., 2000) Ein ähnliches Ergebnis wurde für den mGluR1-Rezeptor gefunden, d.h. er wurde auch zuerst im Gehirn entdeckt. Diese Variante ist länger als der der Geschmackspapillen. Der Unterschied besteht darin, dass der mGluR1 einen erregenden und der mGluR4 ein inhibitorischen Rezeptor darstellt. (San Gabriel et al., 2005)

1.3 Geschmackstransduktion

Sowohl die Typ-II- als auch die Typ-III-Zellen benötigen für die Freisetzung ihrer Neurotransmitter Aktionspotenziale, jedoch gibt es Unterschiede in dem Mechanismus der Freisetzung. (Kinnamon und Finger, 2019)

Abbildung 4: Geschmackstransduktion von sauer, süß, bitter und umami (Quelle: Kinnamon und Finger 2019 - Kaskaden der Geschmackstransduktion) (Kinnamon und Finger, 2019)

Binden süße, bittere oder umami Geschmacksstoffe an den GPCR-Rezeptor der Typ-II-Geschmacksknospenzellen, wird ein Aktionspotenzial ausgelöst. (Ma et al., 2018) Dies aktiviert einen spannungsgesteuerten nicht-selektiven großporigen Ionenkanal, den CALHM1, der für die Freisetzung von ATP eine wichtige Rolle spielt. (Taruno et al., 2013; Ma et al., 2018) Wie einige Zeit später festgestellt wurde, stimmten die untersuchten biophysikalischen Eigenschaften von CALHM1 nicht mit der Beschaffenheit des Freisetzungskanals der Geschmacksknospen überein. (Kinnamon und Finger, 2019) Der Kanal in den Geschmacksknospen besteht aus zwei Teilen, dem hexameren CALHM1/CALHM3-Kanal, wobei CALHM1 die porenbildende Untereinheit von CALHM3 bildet. Diese sind ausschließlich in den Typ-II-Zellen exprimiert. (Ma et al., 2018)

Um die Freisetzung synaptischer Vesikel zu gewährleisten, nutzen die Typ-III-Zellen eine konventionelle Synapse mit spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen und SNARE-Mechanismen (SNAP-25). (Yang et al., 2000; Vandenbeuch et al., 2010) Vandenbeuch et al. erkannten, dass diese Zellart (im Gegensatz zu Typ-I- und II-Zellen) eine depolarisationsinduzierte regulierte Exozytose durchführen, um Transmitter freizusetzen und afferente Geschmacksnervenfasern zu aktivieren. Die Exozytose ist ein Vorgang, bei der die Vesikel und Plasmamembran fusionieren. Durch diesen Mechanismus geben viele kernhaltige Zellen ihren Vesikelinhalt frei. (Vandenbeuch et al., 2010)

1.4 extraorale Schmeckrezeptoren und ihre physiologische Bedeutung

Auch extraoral haben sich Geschmacksrezeptoren in einigen physiologischen Systemen adaptiert. Dazu gehören dermale, hämatopoetische, zirkulatorische, gastrointestinale und respiratorische Systeme. (Nayak et al., 2019)

Hierbei werden die Bittergeschmacksrezeptoren TAS2Rs besonders oft im Darm, Hoden und Lunge gefunden. (Sternini et al., 2008; Deshpande et al., 2010; Xu et al., 2013). Im zuletzt genannten Organ erkannte man die Expression von TAS2Rs in mehreren Typen von Atemwegszellen. Hierzu zählen neben den glatten Muskelzellen der Atemwege verschiedene Epithelzell-Subtypen sowie residente (Makrophagen) und wandernde hämatopoetische (Neutrophile, Mastzellen, Lymphozyten) Entzündungszellen. (Shah et al., 2009; Deshpande et al., 2011; Maurer et al., 2015; Tran et al., 2018)

T2R38, eine Art der Bittergeschmacksrezeptoren, wird durch Acyl-Homoserin-Lacton aktiviert. Dies ist ein Quorum Sensing-Molekül, welches von gramnegativen Bakterien, wie zum Beispiel *Pseudomonas aeruginosa*, abgesondert wird. (Lee et al., 2012) Nach der Aktivierung folgt eine

Reaktionskaskade: die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) sorgt für eine Erhöhung der mukoziliären Clearance und besitzt bakterizide Eigenschaften im Schleim. (Adappa et al., 2014; Adappa et al., 2016)

Abbildung 5: T2R38 in der angeborenen Immunität der Nasennebenhöhlen - durch bakterielle Quorum-Sensing-Moleküle aktivierte T2R38-Rezeptoren lösen Signalkaskade aus Calcium-vermittelter Stickstoffmonoxidfreisetzung und erhöhter Zilienschlagfrequenz aus, was zur Bakterienelimination führt
 ACL = Acyl-Homoserin-Lactone, Ca^{2+} = Calcium, CBF = Zilienschlagfrequenz, NO = Stickstoffmonoxid, NOS = Stickstoffmonoxid-Synthase, PKG = Proteinkinase G

(Quelle: Lee and Cohen 2015 - T2R38 in der angeborenen Immunität der Nasennebenhöhlen.png) (Lee und Cohen, 2015)

TAS2R dienen in Immun- und Epithelzellen der Identifizierung mikrobieller Substanzen sowie der Verstärkung bestimmter immunologischer Reaktionen, wie antimikrobielle Stickoxidproduktion, Schleim-Clearance und erhöhte Zilienschlagfrequenz. Die Epithelzellen der oberen Atemwege spielen eine wichtige Rolle bei der angeborenen Abwehr und somit Immunität, da sie eindringende schädliche Substanzen abstoßen. (Nayak et al., 2019)

Zu den Epithelzell-Subtypen gehören die spezialisierten Flimmerepithelzellen, solitäre chemosensorische Zellen (SCC), spezialisierte chemosensorische Zellen, die sogenannten Bürstenzellen (BC), sowie bewegliche Zilien der menschlichen Atemwegsepithelzellen. (Shah et al., 2009; Saunders et al., 2013; Nayak et al., 2019) Diese exprimieren unterschiedliche TAS2R-Isoformen. (Nayak et al., 2019) TAS2R38, ein Bittergeschmacksrezeptor, ist auf den Flimmerepithelzellen und auf den solitären chemosensorischen Zellen lokalisiert. (Lee et al., 2012; Lee et al., 2014a) Die SCCs verfügen über Bitter- und Süßgeschmacksrezeptoren und modulieren durch diese das angeborene Immunsystem in den oberen Atemwegen. (Tizzano et al., 2010; Tizzano et al., 2011; Barham et al., 2013) Bei Stimulation des Bittergeschmacksrezeptors T2R kommt es zu einer intrazellulären Calciumantwort, was eine unverzügliche Freisetzung von antimikrobiellen Peptiden aus benachbarten Epithelzellen auslöst. (Lee et al., 2014b; Lee und Cohen, 2014; Lee et al., 2017) Die Süßgeschmacksrezeptoren (T1R) wirken durch entsprechende süße Liganden auf die Immunabwehr ein, indem sie die eben genannte Reaktion der Bittergeschmacksrezeptoren unterdrücken. (Lee et al., 2017) Die SCCs nehmen Kontakt zu den Trigeminalsensornfasern über Synapsen auf, geben Acetylcholin an diese ab, was schließlich zur Auslösung eines schützenden Apnoereflexes führt. (Finger et al., 2003; Saunders et al., 2014)

Bezüglich der Immunzellen erkannten Orsmark-Pietras et. al, dass die Expression der TAS2R in Lymphozyten höher als in Monozyten und Neutrophilen sowie der Rezeptor TAS2R10 in

den Lymphozyten relativ hoch im Gegensatz zu anderen Subtypen exprimiert ist. (Orsmark-Pietras et al., 2013) Aufgrund der Unterstützung der antimikrobiellen Wirkung sind die TAS2R in den Neutrophilen von verschiedenen Forschern untersucht worden. (Maurer et al., 2015; Gaida et al., 2016) Sowohl in den CD4+ - als auch in den CD8+ - Zellen der T-Lymphozyten sind T2R38 exprimiert, wobei CD4+-Zellen höhere Konzentrationen aufweisen. Des Weiteren berichteten Tran et al. über zahlenmäßig mehr T2R38 in zentralen und Gedächtnis-T-Zell-Populationen als in naiven Zellen. (Tran et al., 2018) Auch in humanen Mastzellen sind TAS2R exprimiert. Es wurde heraus gefunden, dass insgesamt neun unterschiedliche TAS2R-Subtypen in diesen zu finden sind. Insbesondere sind dabei die TAS2R 4, 46 und 14 durch hohe Konzentrationen aufgefallen. Die Freisetzung von Histamin und Prostaglandin D2 aus den IgE-Rezeptor-aktivierten primären humanen Mastzellen wird durch TAS2R-Agonisten gehemmt. (Ekoff et al., 2014) Die Stoffe Denatonium und Chloroquin (beides TAS2R-Agonisten) sorgen im menschlichen Bluteukozyten für eine Hemmung der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Eicosanoiden. Dies deutet auf eine entzündungshemmende und bronchienerweiternde Funktion hin. (Orsmark-Pietras et al., 2013)

Mehrere Bittergeschmacksstoffe, wie zum Beispiel Saccharin, Denatonium und Cloroquin, lösen eine erhöhte Calciumkonzentration in der glatten Muskulatur der menschlichen Atemwege aus, die ähnlich hoch ist wie die durch bronchokonstriktive GPCR-Agonisten (z.B. Histamin, Bradykinin) Am häufigsten von den TAS2R-Transkripten sind die TAS2R-Subtypen TAS2R10, TAS2R14 und TAS2R 31 exprimiert. (Deshpande et al., 2010)

Im Gegensatz zu den Geschmackszellen, wo die Aktivierung von TAS2R zu einer Bittergeschmackswahrnehmung führt, zeigen TAS2R in anderen Zelltypen eine andere Wirkungsweise. In der glatten Muskulatur der Atemwege (ASM) induzieren diese eine Bronchodilatation, Relaxation (Deshpande et al., 2010) und eine Zellproliferation-Hemmung. (Kim et al., 2019) Die Relaxation ist reversibel und nicht-AMP-abhängig. Erwartet wurde in der Studie hingegen eine Kontraktion der ASM, da die durch Bitterstoffe erhöhte Calciumfreisetzung vergleichbar ist mit der durch Histamin und Bradykinin verursachten Gq-gekoppelten Bronchokonstriktion. (Deshpande et al., 2010) Die glatten Muskelzellen der Atemwege besitzen Calcium-aktivierte Kaliumkanäle, die sogenannten BKCa-Kanäle. (Martin et al., 2008) Im Rahmen der Studie wurde allerdings herausgefunden, dass das Calcium die BKCa-Kanäle (Kaliumkanäle mit großer Leitfähigkeit) an der Zellmembran öffnet und somit eine Hyperpolarisation der ASM-Zellmembran verursacht. Außerdem kamen Desphande et al. in ihrer Studie zu dem Schluss, dass Agonisten der TAS2R-Rezeptoren (hier Chinin und Chloroquin) die Kontraktion, die durch Acetylcholin und Serotonin verursacht wird, umkehren können. (Deshpande et al., 2010) 5 Jahre später erkannten andere Forscher, dass der durch

Histamin verursachte Calciumanstieg durch Chloroquin gehemmt wird und die Aristolochiasäure die durch Endothelin-1 verursachte Calciumerhöhung blockiert. (Camoretti-Mercado et al., 2015) Beides sind Bitterstoffe. (Nayak et al., 2019) Die eben genannten Stoffe hemmen nur den Anstieg der jeweiligen Substanz, aber nicht den der anderen (z.B. hemmt Chloroquin nicht den Anstieg durch Endothelin-1). (Camoretti-Mercado et al., 2015)

Die Proliferation der ASM-Zellen, induziert durch den Wachstumsfaktor PDGF, wird durch Bittergeschmacksrezeptor-Agonisten wie Saccharin, Chinin und Chloroquin in vitro gehemmt. (Sharma et al., 2016)

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass durch gewisse Bitterstoffe die Bittergeschmacksrezeptoren auf den ASM-Zellen aktiviert werden und dies zu einem intrazellulären Calciumanstieg führt. (Deshpande et al., 2010) Durch die durch TAS2R-Agonisten verursachte Hemmung der Kontraktion und Proliferation werden somit zwei Hauptmerkmale vom Asthma bewältigt und bieten somit eine Möglichkeit der Behandlung dieser Erkrankung. (Nayak et al., 2019)

1.5 chronische Rhinosinusitis

1.5.1 Definition und Einteilung der CRS

Entzündliche Erkrankungen der Nase bzw. der Nasennebenhöhle sind mit einer Prävalenz von 53% die häufigste Ursache für Riechstörungen, postvirale Erkrankungen haben einen Anteil von 11%. (Damm et al., 2004)

Werden Riechstörungen betrachtet, die an HNO-Kliniken pro Jahr behandelt werden, haben sinonasale Erkrankungen einen Anteil von 67%. Danach folgen postinfektiöse Riechstörungen (14%). (Damm et al., 2019)

Die chronische Rhinosinusitis ist definiert als eine symptomatische Entzündung der Nasenschleimhaut, die über 12 Wochen anhält und sowohl bei der Untersuchung als auch Bildgebung Anzeichen einer Entzündung zeigt. (Lin et al., 2020) Um die Diagnose einer CRS zu stellen, müssen mindestens 2 der folgenden 4 Leitsymptome vorliegen: nasale Obstruktion, Hypersekretion (anterior, Postnasal-Drip-Syndrom), Gesichtsdruck/-schmerz, Riechstörung. (Cuevas und Zahnert, 2015) Laut Hopkins klagen Erkrankte zudem häufig über Schlafstörungen. (Hopkins, 2019)

Die chronische Rhinosinusitis bewirkt eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität (Othieno et al., 2018a) sowie eine erhebliche soziökonomische Belastung. (Civantos et al., 2020) Die Einschränkung der Lebensqualität wird hauptsächlich durch Symptome wie Atemwegsobstruktion und postnasaler Tropf verursacht, aber auch Hyposmie und

Kopfschmerzen spielen subjektiv eine Rolle. (Damm et al., 2002) Sie hat im europäischen Raum eine Prävalenz von 10%. (Cuevas und Zahnert, 2015)

Ein bekanntes Kardinalsymptom der CRS ist die olfaktorische Dysfunktion. Sowohl der Geschmacks- als auch der Geruchssinn spielen zusätzlich zu ihrer Bedeutung beim Essen eine wichtige Rolle bei der Arbeit als Torwächter zur Steuerung der Nahrungsaufnahme sowie bei der Alarmierung vor gefährlichen Substanzen. (Othieno et al., 2018a)

Die Behandlung mit Antibiotika führt meist nicht zur Ausrottung dieser Erkrankung, sondern fördert vielmehr eine Zunahme der Antibiotika-Resistenz durch wiederholte Verläufe. (Lin et al., 2020)

Die Einteilung der CRS erfolgt in

- a) chronisch lokalisiert (Sinusitis), dazu zählen z.B. eine dentogene Sinusitis oder Mukozele
- b) chronisch generalisiert (Rhinosinusitis), unterteilt in chronische nicht polypöse (CRSsNP: „chronic rhinosinusitis without nasal polyps“; s = sans [ohne]) und chronisch polypöse Rhinosinusitis (CRSwNP: „chronic rhinosinusitis with nasal polyps“)
- c) systemisch (bei hereditären Erkrankungen), wie z.B. Mukoviszidose
- d) sonstige, u.a. Syndrome und Systemerkrankungen (wie z.B. Morbus Wegener). (Cuevas und Zahnert, 2015)

Das Verhältnis von Pat. mit CRSwNP zu CRSsNP beträgt in etwa 1:2. (Cuevas und Zahnert, 2015)

Die Definition der CRSwNP ergibt sich aus den Kriterien für einer chronischen Rhinosinusitis und einen Polypen-Befund bei der endoskopischen Untersuchung. Erkennbar ist eine „Ausstülpung“ der chronisch entzündeten und ödematösen Schleimhaut, die sich gestielt oder breitbasig in das Lumen einer Nasennebenhöhle oder aus dieser hinaus in die Nasenhaupthöhle vorwölbt“ (siehe Abb. 6). (Cuevas und Zahnert, 2015) Nasenpolypen kommen i.d.R. in beiden Nasengängen vor, wobei die Größe nicht identisch sein muss. (Hopkins, 2019)

Abbildung 6: Endoskopiebefund einer CRS mit Nasenpolypen im mittleren Nasengang

Die CRSwNP ist schwieriger in der Behandlung und es treten hauptsächlich Typ-2-Entzündungen auf, die gekennzeichnet sind durch Eosinophilie und erhöhte Zytokin-Werte von Interleukin-4, Interleukin-5 und Interleukin-13. Weiterhin treten schlechtere Ergebnisse auf und

es zeigt eine stärkere Inzidenz komorbider Erkrankungen wie Asthma und Atopie. (Banerji et al., 2007; Toros et al., 2007; Hopkins, 2019)

1.5.2 Schmeckverhalten

Pat. mit CRS klagen häufig über Veränderungen des Geschmackssinnes. Diese Gruppe zeichnet sich in der Studie tatsächlich durch eine schlechtere Geschmacksfunktion als die gesunden Kontrollen aus. In der Vergangenheit wurden diese Probleme mit einer olfaktorischen Dysfunktion in Verbindung gebracht. (Xie et al., 2021)

Nach Lin et al. schmecken Pat. mit CRS im Vergleich zu gesunden Kontrollen die Bitterstoffe Denatoniumbenzoat und Chinin weniger intensiv, allerdings bewerten sie Saccharose (Süßstoff) als intensiver. Der Bitterstoff Phenylthiocarbamid (PTC) wird ebenso weniger intensiv wahrgenommen von den kranken Pat., allerdings ist der Unterschied nicht so stark ausgeprägt wie bei den beiden oben genannten Stoffen. Bezüglich des Schmeckens von Salz gibt es keine Unterschiede zwischen CRS - Pat. und der Kontrollgruppe. Dies bedeutet, dass CRS-Patienten bittere Geschmacksstoffe weniger intensiv empfinden, jedoch süße Reize intensiver als die Kontrollgruppe. (Lin et al., 2020)

1.5.3 Genetischer Hintergrund der Geschmackspräferenzen

Laut Diószegi gibt es einen Zusammenhang zwischen den TAS2R38-Varianten (rs713598, rs1726866, rs10246939) sowie der Präferenz für süßen und bitteren Geschmack. Des Weiteren korrelieren rs1761667 (CD36) und Fettgeschmack. (Diószegi et al., 2019)

Die Ermittlung des Ausmaßes der genetischen Prädisposition für die wahrgenommene Präferenz und Intensität verschiedener Verbindungen erfolgt durch Familien- und Zwillingsstudien, dargestellt durch die Heritabilität, d.h. den Grad, indem genetische Unterschiede zu individuellen Unterschieden in der Geschmackswahrnehmung und -präferenz beitragen. (Diószegi et al., 2019) Die Heritabilitätsschätzungen für bitter reichen von hoch bis mäßig, d.h. explizit 0,71 für Phenylthiocarbamid (PTC) (Knaapila et al., 2012), 0,72 für 6-n-Propylthiouracil (PROP) und 0,34 für Chininhydrochlorid. (Hansen et al., 2006)

Verschiedene Studien untersuchten die Geschmacksqualität bitter hinsichtlich des genetischen Hintergrundes, seitdem Fox 1932 den PTC-Verkosterstatus (Fox, 1932) entdeckte. (Diószegi et al., 2019) Grund für die Variation der menschlichen Bittergeschmackswahrnehmung sind drei Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) in der kodierenden Region des TAS2R38-Gens, welche zu Aminosäureveränderungen führen. Das TAS2R38-Gen ist das am häufigsten untersuchte, jedoch sind auch weitere

Geschmacksrezeptor-Typ-2-Gene (T2Rs) an der Bittergeschmackwahrnehmung beteiligt. (Diószegi et al., 2019) Laut Melis et al. stehen die Polymorphismen im Gen TAS2R38 sowie die Unterschiede in der Dichte der pilzförmigen Papillen in Zusammenhang mit der durch die Population unterschiedlich wahrgenommenen Geschmacksempfindlichkeit von PROP. Außerdem spielt der Genotyp Gustin (ein zinkabhängiges Speichelprotein) neben TAS2R38 bezüglich der PROP-Schwelle eine wichtige Rolle, der Genotyp TAS2R38 bestimmt jedoch hauptsächlich die Intensität der Bitterkeit. Gustin ist auch bekannt als Kohlendioxidanhydrase VI (CA6). Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen den TAS2R38-Polymorphismen rs713598, rs1726866, rs10246939 mit PROP- und PTC-Phänotypen und der unterschiedlich wahrgenommenen Bitterkeit von bitter schmeckenden Lebensmitteln wie Wein (Alkohol), Beeren, Gemüse, Salicin- sowie Thioamidverbindungen. (Melis et al., 2013)

2. Material und Methoden

2.1 Probandenauswahl und Zielstellung

Alle Probanden waren Pat. im interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Abteilung für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden von Juli 2004 bis Februar 2021.

Die Probandendaten wurden hauptsächlich aus dem Patientenverwaltungsprogramm des Universitätsklinikums Dresdens, dem sogenannten „Orbis“, rekrutiert. Es gibt allerdings auch Pat., die im interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken vorstellig waren, bevor Orbis im Universitätsklinikum eingeführt wurde. Die Daten dieser Pat. sind aus Aktenordnern entnommen, die alphabetisch sortiert sind. Die Einwilligung zur Verwendung ihrer Daten liegt von allen Pat. vor.

Insgesamt nahmen 675 Probanden an der Studie teil. Die Einteilung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen. Auf der einen Seite die Pat. mit sinonasalen Riechstörungen mit insgesamt 324 Teilnehmern und auf der anderen Seite die Kontrollgruppe, die postinfektiöse Riech- und Schmeckstörungen aufweisen, hier wurden 351 Probanden rekrutiert. Die CRS-Gruppe besteht aus 159 Frauen und 165 Männern, die postvirale Gruppe aus 245 Frauen und 106 Männer (siehe Tab. 8)

In die Hauptgruppe sind Pat. eingeschlossen, die eine Sinusitis maxillaris haben und Nasenpolypen (CRSwNP) oder keine Nasenpolypen (CRSsNP) aufweisen. Zu der CRSwNP-Gruppe gehören 190 Teilnehmer und 134 zu der CRSsNP-Gruppe.

Die Einschlusskriterien waren: 18 Jahre und älter (nach oben gab es keine Altersgrenze), Diagnose postviral bzw. sinonasal und eine diagnostizierte Riech- und Schmeckstörung.

Mit eingeschlossen waren auch Probanden, die sich einer Nasennebenhöhlen-OP unterzogen haben.

Ausschlusskriterien waren: Probanden, die nicht eines der o.g. Kriterien erfüllten, fehlende Schmecktestung und der Fall, dass keine sichere Zuordnung der Diagnose sinonasal zu einer CRS möglich war (z.B. bei einer sinonasalen Problematik aufgrund einer Allergie).

Alle Pat. unterzogen sich einem Riechtest in Form von sogenannten Sniffin Sticks und einem Schmecktest mit Schmecksprays. Einige Pat. wurden außerdem mit Schmeckstreifen und Schmeckpulvern untersucht. Aufgrund der geringen Anzahl durchgeführter Schmeckstreifen-Tests bei den Probanden wurden die Daten wegen der ungenügenden Aussagekraft nicht mit in die Studie aufgenommen. Manche Probanden waren mehr als einmal in der Sprechstunde vorstellig, auch diese Daten wurden erfasst.

Ziel der Studie ist der Vergleich von Probanden mit postviralen und sinonasalen Ursachen von Riechstörungen bzgl. des Schmeckverhaltens, also ob CRS-Pat. eine eingeschränkte Bitterfunktion aufweisen, was durch eine einfache und schnelle Messung der gustatorischen Funktion geprüft wird.

2.2 Anamnesebogen und ADS-L-Fragebogen

Jeder Proband, der in die Sprechstunde des Riech- und Schmeckzentrums kommt, muss zuerst einen Anamnesebogen ausfüllen. Es werden allgemeine Informationen aufgenommen wie Medikamenteneinnahme, chronische Krankheiten, Operationen im Kopfbereich, Raucherstatus und Alkoholaufnahme. Außerdem wird die spezifische Anamnese, bezogen auf das Riechen und Schmecken, abgefragt. In meine Arbeit wurden folgende Daten des Anamnesebogens einbezogen:

- Alter (in Jahren)
- Geschlecht
- welche Form der subjektiven Beeinträchtigung vorliegt: Riechen, Feingeschmack, Schmecken
- wie stark die Beeinträchtigung empfunden wird: mäßig, mittel, stark, extrem stark
- Beginn: plötzlich, allmählich, weiß nicht
- Dauer der Störung (in Monaten)

Als weiterer Fragebogen wurde der ADS-L-Bogen den Probanden unserer Sprechstunde ausgehändigt. ADS-L steht für „Allgemeine Depressionsskala – Langform“. Grundlage ist „The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population“, das 1977 von Lenore Sawyer Radloff veröffentlicht wurde. Hautzinger & Bailer übersetzten dieses Schriftstück, publiziert wurde diese Übersetzung 1988. Die ADS ist die am weitesten verbreitete deutsche Fassung. 2012 wurde eine Neuauflage veröffentlicht.

Der Fragebogen besteht aus 20 Fragen, die die Beeinträchtigung des Probanden in der letzten Woche durch depressive Symptome betreffen. Es werden dabei emotionale, motivationale, kognitive, somatische und motorische Probleme einbezogen. Bis auf vier Fragen, welche „Positivfragen“ sind, sind alle „Negativfragen“. Man hat hierbei 4 Antwortmöglichkeiten (0-3).

0	selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag)
1	manchmal (1 bis 2 Tage lang)
2	öfters (3 bis 4 Tage lang)
3	meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)

Tabelle 1: Antwortmöglichkeiten des ADS-L-Fragebogens

Abbildung 7: ADS-L-Fragebogen

Bei den „Negativfragen“ zählt man die Zahlenwerte so wie es aus der Mathematik bekannt ist, d.h. z.B. entspricht ein Punkt gleich 1. Bei den „Positivfragen“ wird genau anders rum gezählt (0 = 3 Punkte, 1 = 2 Punkte, 2 = 1 Punkt, 3 = 0/kein Punkt).

Bei der Auswertung zählt man alle Punkte wie oben beschrieben zusammen. Je höher die Punktzahl liegt, umso stärker ist die Depressivität ausgeprägt. Es können Punktwerte zwischen 0 und 60 erreicht werden.

2.3 Einstufung von Parosmie und Phantosmie

Die Einstufung von Parosmie (verzerrte Gerüche) und Phantosmie (Phantomgeruch) wird durch den Arzt auf einer Skala von 0-3 vorgenommen. Grad 0 heißt, dass das Symptom zwar vorhanden ist, aber nicht täglich auftrat, nicht intensiv wahrgenommen und ohne größere Konsequenzen war. Der Grad wurde um jeweils einen Punkt erhöht bei täglichem Auftreten, starker Ausprägung oder schwerwiegenden Folgen wie z.B. Gewichtsverlust.

2.4 Methoden

2.4.1 Riechtests

2.4.1.1 Sniffin Sticks

Die Durchführung des Tests mit Sniffin Sticks dient der Untersuchung des orthonasalen Riechvermögens. Orthonasales Riechvermögen ist das Riechen, was sich durch Schnüffeln und Inspiration ergibt. (Rombaux et al., 2006) Eine Bemerkung von Dr. Donald A. Leopold, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD veranlasste die Namensgebung als „Sniffin Sticks“. (Hummel et al., 1997) Die von uns verwendeten Stifte werden von der Firma Burghart Messtechnik GmbH hergestellt.

Die Stifte sind ungefähr 14 cm lang und haben einen Innendurchmesser von 1,3 cm. (Hummel et al., 1997) Sie werden dem Probanden im Abstand von 2 cm für 3 Sekunden unter die Nase gehalten und der Pat. wird gebeten mit verbundenen Augen, bevorzugt durch Einmal-Mundschutz (Göktas et al., 2018), daran zu riechen.

Die Testung besteht aus 3 Teilen: dem Schwellenwert, der Diskrimination und der Identifikation. Die 3 Teile zusammen ergeben den SDI-Wert, auf dem im Verlauf noch genauer eingegangen wird. Die Reihenfolge Schwelle, Diskrimination, Identifikation sollte möglichst einbehalten werden, da anderenfalls insbesondere bei den Schwellenwerten die Riechempfindlichkeit beeinflusst werden kann.

Als Erstes erfolgt der **Schwellentest**. Hierbei wird getestet, ab welcher Stärke der Proband sicher Gerüche wahrnehmen kann. Es stehen 16 Stifte-Triplets zur Verfügung, also insgesamt 48 Stifte, wobei von den drei Stiften jeweils nur einer riecht. In den anderen beiden ist Lösungsmittel enthalten. (Göktas et al., 2018) Als Duftstoff wird Phenylethylalkohol (Rosenduft) verwendet. (Kühn et al., 2016) Die 16 mit Duftstoff gefüllten Stifte unterscheiden sich in ihrer Konzentration, die Teilnehmer müssen den richtigen Stift mit Hilfe einer Straircase-Methode erkennen. Der Stift mit der Nummer 16 enthält die niedrigste Konzentration, dementsprechend der Stift 1 die höchste Konzentration. Die Testung erfolgt mit verbundenen Augen, um eine visuelle Zuordnung zur richtigen Farbmarkierung (in dem Fall rot) auszuschließen. Außerdem sollte der Untersuchende geruchslose Handschuhe tragen (Göktas et al., 2018), damit keine Geruchsirritationen für den Riechenden auftreten. Nach Anwendung des jeweiligen Stiftes wird dieser sofort wieder verschlossen. Gründe sind ein Verhindern des Austrocknens des Stiftes sowie die Verlängerung der Haltbarkeit. (Hummel, 2007, Benzien)

Bevor die eigentliche Testung beginnt, wird zunächst der Stift mit der höchsten Konzentration präsentiert, um dem Probanden ein Gefühl für den Duft zu vermitteln. (Göktas et al., 2018) Die eigentliche Testung beginnt mit der niedrigsten Konzentration, d.h. mit dem Stift Nummer 16. Dies verhindert eine Gewöhnung an den Duft. (Göktas et al., 2018) Dazu werden alle Stifte des Triplets in frei gewählter Reihenfolge dem Probanden unter die Nase gehalten, dabei wird er aufgefordert daran zu schnüffeln. Anschließend muss sich der Proband auf einen der Stifte festlegen, welcher seiner Meinung nach riecht, auch wenn er keinen Geruch wahrgenommen hat. In der Regel wird der Duft bei dieser Konzentration nicht erkannt. Als Vorlage für den Test gibt es eine Tabelle, in der die Ergebnisse eingetragen werden. (siehe Tab. 2) Insgesamt sind 7 Spalten vorhanden. In jedem Fall wird getestet bis die letzte Spalte erreicht wurde. Bei falschem Ergebnis wird in Zweierschritten nach oben gegangen, also zunächst zu Stift 14. Dieses Vorgehen wird solange beibehalten, bis der Proband zweimal hintereinander den richtigen Stift identifiziert hat. Hierbei ist wichtig, dass nach dem ersten richtigen Ergebnis die

3 Stifte in nun geänderter Reihenfolge dem Probanden präsentiert werden, damit ein Zufall ausgeschlossen werden kann. Diese Konzentration markiert somit den ersten Umkehrpunkt. Anschließend wird das Stiftetriplett mit der nächst niedrigeren Konzentration gewählt. Ab hier wird nun nur noch in Einerschritten vorgegangen. Wenn der Fall eintreten sollte, dass erneut beide Stifte erkannt werden, kann wieder eine Stufe in Richtung der niedrigeren Konzentration gegangen werden. Dies wird solange wiederholt bis der Proband einen Stift nicht mehr erkennt. Dies ist erneut ein Wendepunkt. Dann wählt der Untersuchende wieder die nächst höhere Konzentration. Der Proband muss zweimal in Folge den Stift richtig benennen können, um wieder eine höhere Konzentration zu wählen. Ist dies nicht der Fall, muss zur niedrigeren Konzentration zurückgekehrt werden. Dieses Vorgehen wird solange beibehalten bis die letzte Spalte der Tabelle erreicht wird. Zum Schluss muss die erreichte Punktzahl berechnet werden. Das Vorgehen ist wie folgt: es werden lediglich die Punkte der letzten 4 Spalten zur Auswertung herangezogen. Die Zahlen werden zunächst addiert (sind in der ersten Spalte aufgeführt) und dann wird das Ergebnis durch 4 dividiert. In Tabelle 2 ist ein Beispiel für eine Testung dargestellt, das Ergebnis für die Schwelle ist in dem Fall 5,25 $((6+5+6+4) / 4)$.



Abbildung 8: Sniffin Sticks des Schwellentestes – mit schwarzer Markierung

1							
2							
3							
4							XX
5			XX		XX		-
6	XX		-	-		X -	
7		XX	X -				

8	-	X -					
9							
10	x -						
11							
12	-						
13							
14	-						
15							
16	-						
Punkte				6	5	6	4

Tabelle 2: Beispiel einer Schwellentestung

Danach wird der **Diskriminationstest** durchgeführt. Auch hier stehen 16 Stiftetriplets zur Auswahl. Bei diesem Test riechen im Gegensatz zum Schwellentest alle Stifte, 2 davon haben den gleichen Duft, der Dritte riecht anders. Der Grundgedanke hierbei war, dass die ausgewählten Gerüche ähnlich intensiv sein sollten. (Hummel et al., 1997) Da die Stifte farblich markiert sind, in diesem Fall ist der grün markierte Stift der Richtige, müssen die Augen des Probanden wieder geschlossen bzw. verbunden sein. Es werden dem Probanden alle 3 Stifte eines Tripletts wie oben beschrieben vor die Nase gehalten und er muss sich dann entscheiden, welcher Stift einen anderen Geruch hat als die anderen beiden. Hier muss ebenfalls eine Entscheidung getroffen werden, auch wenn kein Geruch wahrgenommen wird. In vorgegebener Reihenfolge von 1-16 werden die Stiftetriplets durchgegangen und das jeweilige Ergebnis in der Tabelle notiert (Tab. 2). Am Ende werden die richtig erkannten Ergebnisse addiert und in den vorgegebenen Bereich eingetragen. Um den Zeitaufwand des Tests möglichst gering zu halten, darf der Proband jeden Stift nur einmal probieren. (Hummel et al., 1997)



Abbildung 9: Sniffin Sticks des Schwellentestes – mit grüner Markierung

Der letzte Test ist die **Identifikation**. Hierbei geht es darum, den Geruch des Stiftes den richtigen Begriff zuzuordnen. Im Gegensatz zu den anderen beiden Tests ist es hier möglich, dass der Proband mehrfach an dem Stift riechen darf. Die Augen sind nicht verbunden. Aus einem Heft, das die Auswahl eingrenzen soll, muss der richtige Begriff identifiziert werden. Die Begriffe stehen in Bild- und Wortform zur Verfügung. Es stehen jeweils 4 Möglichkeiten zur Auswahl, von denen nur eine korrekt ist. Hier muss ebenso eine Entscheidung getroffen werden, auch für den Fall, dass kein Geruch wahrgenommen wird. Bei den 16 Düften wurde Wert darauf gelegt, dass sie für die Allgemeinheit vertraut sind, eine möglichst gleiche Geruchsintensität haben und ein hoher Prozentsatz der gesunden Probanden die einzelnen Geruchsstoffe korrekt erkennt. (Hummel et al., 1997) Damit sich der Untersuchende die richtigen Begriffe gut merken kann, wurde ein Stufenschema entwickelt (siehe Tab. 3).



Abbildung 10: Testaufbau des Identifikationstests

1	Ananas	Brombeere	Erdbeere	Orange
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Zimt	Schokolade	Vanille
4	Pfefferminze	Schnittlauch	Fichte	Zwiebel
5	Banane	Kokos	Walnuss	Kirsche
6	Pfirsich	Zitrone	Apfel	Grapefruit
7	Kaugummi	Gummibärchen	Lakritz	Kekse

8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin
9	Zwiebel	Sauerkraut	Möhren	Knoblauch
10	Zigarette	Wein	Kaffee	Kerzenrauch
11	Melone	Apfel	Orange	Pfirsich
12	Gewürznelke	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Ananas	Pflaume	Pfirsich	Birne
14	Kamille	Rose	Himbeere	Kirsche
15	Honig	Rum	Anis	Fichte
16	Brot	Schinken	Käse	Fisch

Tabelle 3: Antwortmöglichkeiten des Identifikationstestes mit Markierung der richtigen Antwort

Der Schwellentest zählt zu den unterschwelligen Messmethoden, die Diskrimination und die Identifikation hingegen zu den überschwelligen Tests. Am Ende der Testung werden die jeweils erreichten Punkte der 3 Einzeltests addiert und das Ergebnis entsprechend eingeordnet. Die maximal erreichbare Punktzahl entspricht 48 Punkten. Es gilt folgende Einteilung nach Kobal et al. (siehe Tab. 4) (Kobal et al., 2000):

Altersgruppen (in Jahren)	SDI-Wert
16-35	30,3
36-55	28,8
Über 55	27,5

Tabelle 4: Normwerte des SDI am 10. Perzentil eingeteilt nach Altersgruppen

Diagnose	SDI-Wert
Hyposmie	16 < 31
Anosmie	< 16

Tabelle 5: Grenzwerte des SDI für Hyposmie und Anosmie

In Tab. 4 sind die Normwerte (entspricht der Diagnose Normosmie) nach Altersgruppen aufgeführt. In der darauffolgenden Tab. 5 sind die Werte für eine Hyposmie und eine Anosmie aufgelistet. Sie sind nicht altersspezifisch getrennt. Wenn davon ausgegangen wird, dass die Leistung der 16–35 – Jährigen Probanden als absolute Geruchsempfindlichkeit anzusehen ist, sollten die Werte für Hyposmie und Anosmie für alle Altersgruppen an diesen orientiert werden. (Kobal et al., 2000)

2.4.1.2 Schmeckpulver/retronasales Riechen

Beim retronasalen Riechen werden Gerüche wahrgenommen, die das Riechepithel beim Essen, Trinken oder der Ausatmung durch den Rachen erreichen. (Rombaux et al., 2006) Aufgrund des Zusammenhanges mit Nahrungsmitteln verbindet ein Großteil der Bevölkerung dies mit der Geschmackswahrnehmung, weswegen bei Pat., die über „Geschmacksstörungen“ klagen, neben dem Geschmack auch das Riechen getestet werden sollte. (Hummel und Welge-Lüssen, 2009)



Abbildung 11: Schmeckpulver in Gläschen mit Antwortkatalog

Bei dieser Testung wird ebenfalls das sogenannte „forced choice“-Prinzip angewendet, d.h. bei der Entscheidung der Geschmacksempfindung hilft eine Liste aus vier Wörtern. (Heilmann et al., 2002) Es kann eine Unterscheidung zwischen Normosmie, Hyposmie und Anosmie getroffen werden. (Heilmann et al., 2002) Es stehen 20 Fläschchen mit unterschiedlichen Schmeckpulvern, wie z.B. Gewürze, Instantgetränke und Fertigsuppen, zur Verfügung. (Heilmann et al., 2002) Der retronasale Geruchsidentifikationstest ergibt eine Punktzahl zwischen 0-20 Punkten, wobei ein Cut-Off-Wert <12 für eine retronasale Geruchsstörung spricht. Bei der Auswahl wurde darauf geachtet, dass sie in der Bevölkerung einen großen Bekanntheitsgrad aufweisen und die Beschaffenheit stimmt, d.h. es sollten kleine Körner sein und beispielsweise keine klebrige Konsistenz. (Heilmann et al., 2002) Mithilfe von kleinen Löffeln wird bei geöffnetem Mund ca. 0,05 g der jeweiligen Substanz auf die Zungenmitte appliziert. (Heilmann et al., 2002) Es ist dem Probanden erlaubt, soviel des Pulvers zu probieren wie er für die Identifizierung benötigt. (Heilmann et al., 2002) Somit können

Probleme bei der Identifizierung durch Unterschiede der Zungengröße und Mundhöhle ausgeschlossen werden. (Heilmann et al., 2002) Vor Versuchsbeginn und nach jedem Versuch sollte der Mund mit Leitungswasser ausgespült werden. Dies dient der Minimierung der interindividuellen Unterschiede im Speichelfluss, um möglichst gleiche Testbedingungen für alle Probanden zu schaffen. (Heilmann et al., 2002) Jeder Teilnehmer darf das Stimulanz bis zu dreimal probieren. Bei der Entscheidungsfindung unterstützt wie bereits erwähnt ein Katalog mit vier Wahlmöglichkeiten. (siehe Tab. 6)

1	Zimt	Muskat	Kaffee	Kakao
2	Kirsche	Banane	Honig	Vanille
3	Zimt	Honig	Karamell	Kakao
4	Wacholder	Karamell	Muskat	Kakao
5	Birne	Himbeere	Ananas	Weintrauben
6	Himbeere	Erdbeere	Orange	Kirsche
7	Knoblauch	Schinken	Schnittlauch	Sellerie
8	Erdbeere	Johannisbeere	Apfel	Mandarine
9	Anis	Kümmel	Gewürnelke	Dill
10	Kakao	Zimt	Kaffee	Muskat
11	Milch	Kokosnuss	Vanille	Banane
12	Fisch	Schnittlauch	Brot	Geräuchertes
13	Senf	Curry	Käse	Gurke
14	Schnittlauch	Geräuchertes	Zwiebel	Salami
15	Sauerkraut	Knoblauch	Pizza	Gewürzbrot
16	Pilze	Brot	Fisch	Weißwein
17	Ingwer	Senf	Paprika	Curry
18	Zitrone	Sauerkirsche	Johannisbeere	Grapefruit
19	Paprika	Ingwer	Senf	Curry
20	Möhren	Petersilie	Schnittlauch	Sellerie

Tabelle 6: Antwortmöglichkeiten des Schmeckpulvertests mit Markierung der richtigen Antwort

2.4.2 Schmecktest

2.4.2.1 Schmeckspray

Die Schmecksprays enthalten überschwellige Konzentrationen der fünf Grundgeschmacksrichtungen süß, sauer, salzig, bitter und umami. Sie stehen in

Glasfläschchen mit Sprühkopf in flüssiger Form zur Verfügung. Die Lösungen enthalten folgende Konzentrationen:

Geschmacksrichtung	Lösungen + Konzentrationen
süß	10%-ige Saccharoselösung
salzig	7,5%-ige Natriumchloridlösung
sauer	5%-ige Zitronensäurelösung
bitter	0,05%-ige Chininhydrochloridlösung
umami	4%-ige Mononatriumglutamat

Tabelle 7: Konzentrationen der Lösungen für die Schmecksprays

Zur Durchführung des Testes wird der Proband gebeten, seinen Mund zu öffnen und die Zunge heraus zu strecken. Dann erfolgt das Sprühen eines Stoßes der Stimulanz möglichst auf die Zungenmitte. Ein Sprühstoß enthält ein Volumen von ca. 150µl. Der Proband sollte den Mund schließen, hin- und herspülen und vermuten, um welche Geschmacksrichtung es sich handelt. Auch hier sollte der Mund zu Beginn und nach jedem Versuch mit Leitungswasser ausgespült und bis zu dreimal probiert werden. Am Ende werden die richtigen Antworten addiert, es sind also maximal 5 Punkte zu erreichen.



Abbildung 12: Schmecksprays sortiert nach süß, salzig, sauer, bitter und umami

2.4.3 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL, USA) der Firma IBM in der Version 28.0. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Es wurden verschiedene Testverfahren verwendet.

Die deskriptive Statistik, welche im Zuge dieser Untersuchung für die Darstellung von Mittelwerten und Konfidenzintervall genutzt wird, dient der Beschreibung von Daten, sie wird auch beschreibende Statistik genannt. Sie zeigt die Anzahl der Testpersonen, den Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum und Maximum sowie das Konfidenzintervall.

ANOVA (analysis of variance, auch einfaktorielle Varianzanalyse) wird für die Prüfung von Unterschieden in den Mittelwerten verwendet. ANOVA ist eine Erweiterung des t-Testes, sie dient also dem Mittelwertvergleich für mehr als 2 Gruppen (bzw. Stichproben) und es kann geprüft werden, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gibt. Das eingesetzte Prüfverfahren ist die F-Statistik, ihr zugrunde liegt eine F-Verteilung.

Der Post-Hoc-Test mit Bonferroni Korrektur findet Anwendung, wenn bei der ANOVA ein statistisch signifikantes Ergebnis gefunden wird. Durch die ANOVA wird erkannt, dass es Unterschiede zwischen den Gruppen gibt, aber nicht, zwischen welchen Gruppen genau. Daher wird im Anschluss an diese der Post-Hoc-Test durchgeführt. Durch den Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander wird schließlich identifiziert, zwischen welchen Gruppen der Unterschied liegt. Es wurde der Post-Hoc-Test angewandt, wenn sich signifikante Unterschiede in ANOVA ergaben.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Tests dargestellt. Es erfolgte eine allgemeine Unterteilung der Probanden oder auch Pat. in zwei Gruppen, wobei die eine die Haupt- und die andere die Kontrollgruppe ist. Die Hauptgruppe wurde dann nochmals in zwei Untergruppen geteilt, sodass es insgesamt drei Gruppen zum Vergleichen gab. In der Hauptgruppe sind Probanden mit einer chronischen Rhinosinusitis vertreten, wobei bei den Probanden der einen Gruppe eine Polyposis diagnostiziert wurde, bei der anderen nicht. Die erste definierte Gruppe beinhaltet Probanden, deren Grund für die Riech- und Schmeckstörungen sinonasale Beschwerden sind und die keine Polyposis aufweisen. Die zweite Gruppe hat ebenfalls sinonasale Beschwerden, aber zudem tritt bei diesen noch eine Polyposis auf. Die dritte Gruppe entspricht der Kontrollgruppe, bei der eine postvirale Symptomatik Ursache der Erkrankung ist.

Für die Untersuchung wurden insgesamt 675 Probanden ausgewählt, wobei darauf geachtet wurde, dass die Haupt- und die Kontrollgruppe ungefähr die gleiche Personenanzahl beinhaltet.

Im weiteren Verlauf werden die 3 Gruppen mit folgenden Bezeichnungen abgekürzt:

Gruppe 1 (sinonasal ohne Polyposis - Gruppe) = CRSsNPG

Gruppe 2 (sinonasal mit Polyposis - Gruppe) = CRSwNPG

Gruppe 3 (postviral – Kontrollgruppe) = KG

Das Alter der Probanden reichte insgesamt von 18 bis 88 Jahre. Das mittlere Alter beträgt 56,73 Jahre, die Standardabweichung 13,2. (siehe Histogramm) Der Modalwert liegt bei 55, d.h. 55 Jahre ist das Alter, welches am meisten aufgetreten ist.

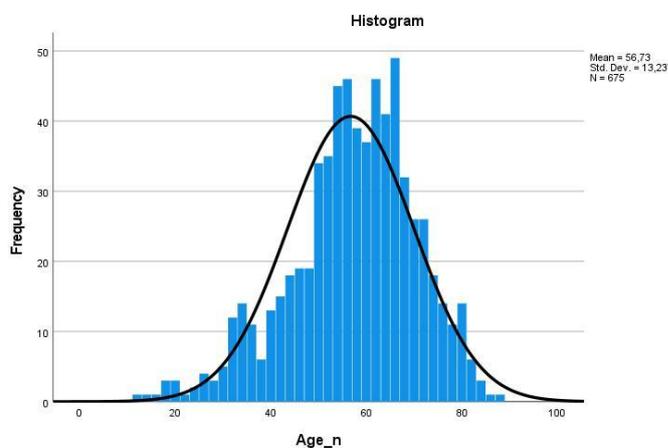
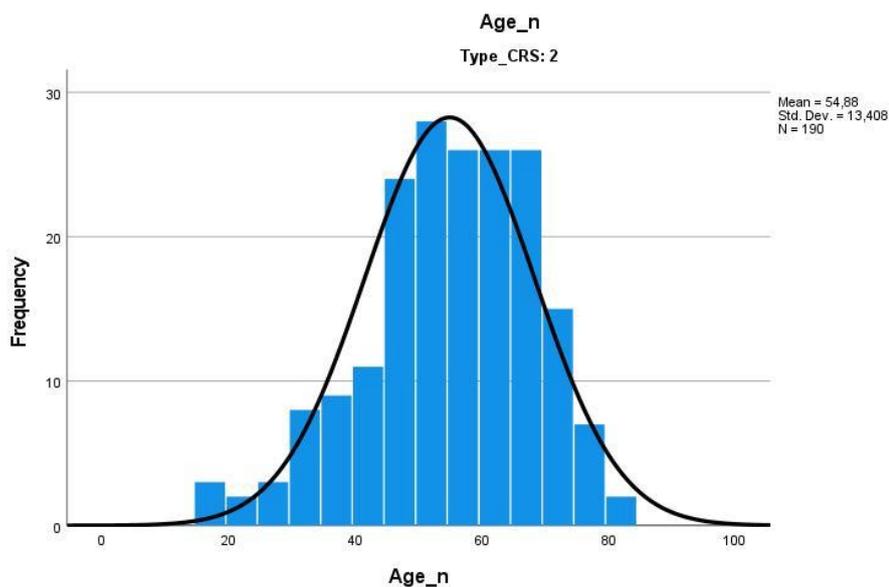
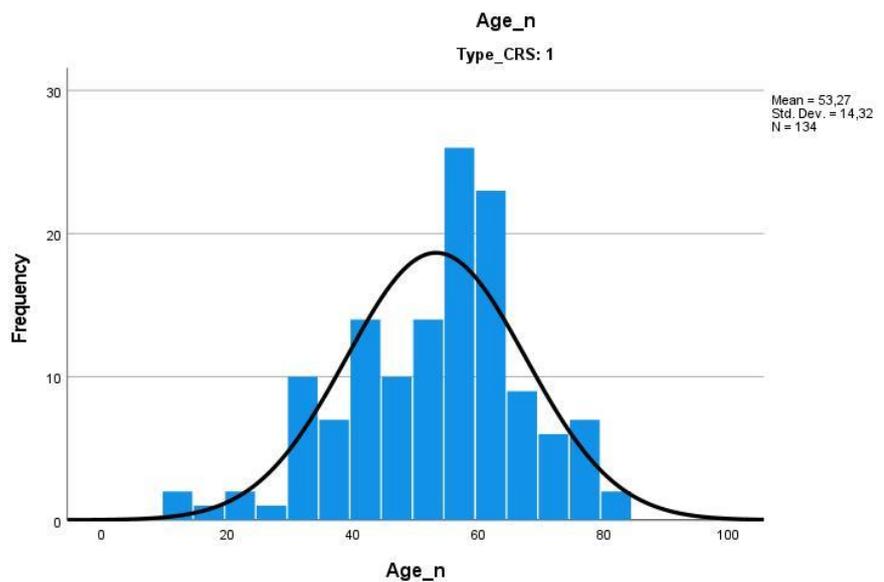


Abbildung 13: Histogramm vom Alter der Probanden

Die Gruppe der CRS-Probanden ohne Polypen besteht aus 134 Personen, die zweite Gruppe umfasst 190 Probanden. Für die Kontrollgruppe wurden 351 Probanden rekrutiert. Der Anteil an Pat. mit Nasenpolypen lag somit bei 28%. Mit Hilfe des F-Testes wurde die Streuung zwischen den Stichprobenmittelwerten für das Alter der jeweiligen Gruppe ermittelt. Für die CRSsNPG ergibt sich ein Mittelwert von 53,27 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,32, der Altersdurchschnitt der CRSwNPG beträgt 54,88 Jahre (Standardabweichung 13,41) und für die KG liegt dieser bei 59,06 Jahre (Standardabweichung 12,27). Die Daten sind in den folgenden Histogrammen dargestellt.



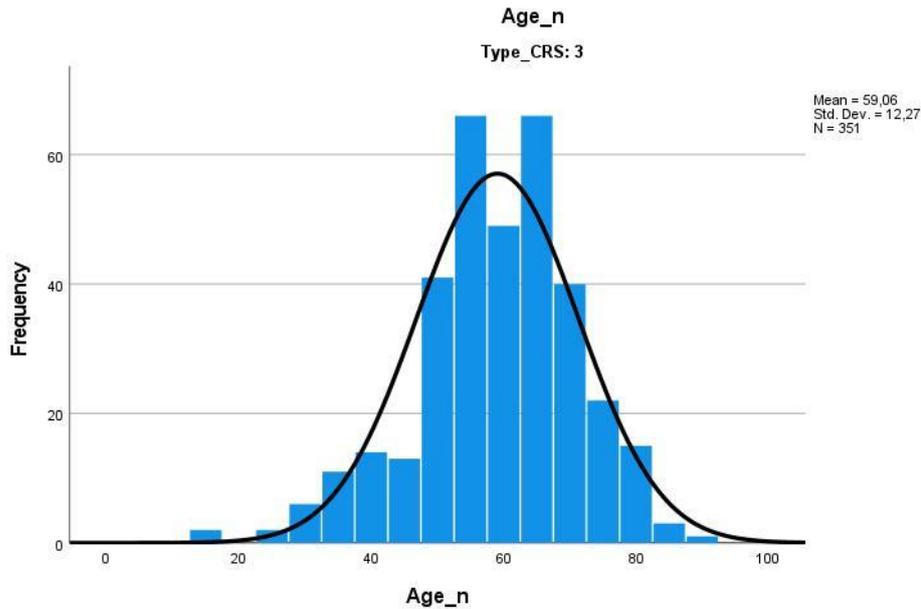


Abbildung 14-16: Histogramm vom Probandenalter sortiert nach CRS-Gruppen 1-3

In der CRSsNP- und postviralen Gruppe waren insgesamt mehr Frauen als Männer, in der CRSwNP- und kombinierten CRS-Gruppe mehr Männer vertreten. Siehe dafür auch Tab. 8.

	CRSsNPG (n=134)	CRSwNPG (n=190)	CRS kombiniert (n=324)	Postviral (n=351)
<i>Alter</i>	53.27 (95% CI: 50.82;55.72)	54.88 (95% CI: 52.97;56.80)	54.02 (95% CI: 52.5 to 55.5)	59.06 (95% CI: 57.77;60.35)
<i>Geschlecht</i>	75F, 59M	84F, 106 M	159F, 165 M	245 F, 106 M

Tabelle 8: Alter und Geschlecht der einzelnen CRS-Gruppen

3.1 ADS-L Fragebogen und der Dauer der Erkrankung

Die erreichte Punktzahl bei dem ADS-L-Fragebogen unterschied sich zwischen den Gruppen nur um wenige Punkte, sodass sich bei ANOVA kein signifikanter Unterschied gezeigt hat: (F (2) =1,217; p=0,299). In der folgenden Tab. 9 sind die Mittelwerte und das Konfidenzintervall der Gruppen bzgl. des Fragebogens dargestellt.

	CRSsNPG (N=132)	CRSwNPG (N=190)	CRS kombiniert (N=324)	KG (N=310)
ADS-L	16.59 (95% CI: 11.97;21.2)	13 (95% CI: 10.49;15.51)	14.72 (95% CI:12.14;17.3)	14.08 (95% CI: 12.17;15.99)
Dauer (Monaten)	59.11 (95% CI: 45;73.23)	75.25 (95% CI: 61.52;88.97)	68.62 (95% CI: 58.66;78.58)	10,08 (95% CI: 8.96;11.20)

Tab. 9: Mittelwerte und Konfidenzintervall des ADS-L-Fragebogens und der Erkrankungsdauer

Die Gruppe 1 hat die schlechtesten Ergebnisse, die Gruppe 2 die besten, Gruppe 3 liegt dazwischen, da je höher die Punktzahl, desto stärker ist die Depression ausgeprägt. Die Mittelwerte sind graphisch im Boxplot ersichtlich.

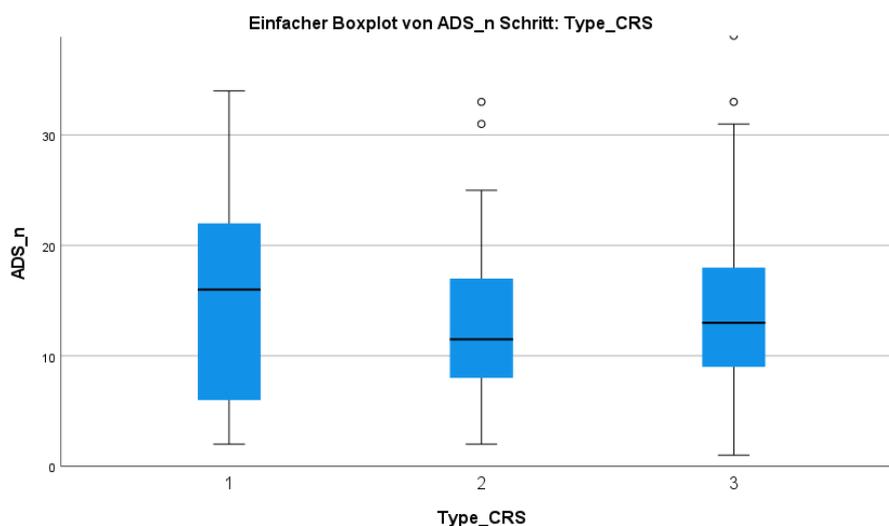


Abbildung 17: Boxplot des ADS-L-Fragebogens

Weiterhin wurden die Probanden bezüglich der Dauer ihrer Erkrankung befragt. Die Dauer ist in Monaten angegeben. Hierbei ergab sich zwischen den Gruppen in ANOVA ein signifikanter Unterschied ($F(3) = 75,184$; $p < 0,001$). Die Mittelwerte und das Konfidenzintervall sind in der Tab. 9 dargestellt.

Die KG weist eine signifikant geringere Krankheitsdauer als die anderen Gruppen auf, die durchschnittliche Dauer lag für die KG unter einem Jahr ($p < 0,001$). Im Boxplot wird besonders deutlich, dass CRSwNPG die längste Erkrankungszeit aufweist, gefolgt von CRSsNPG, die KG erreichte die kürzeste Krankheitsdauer.

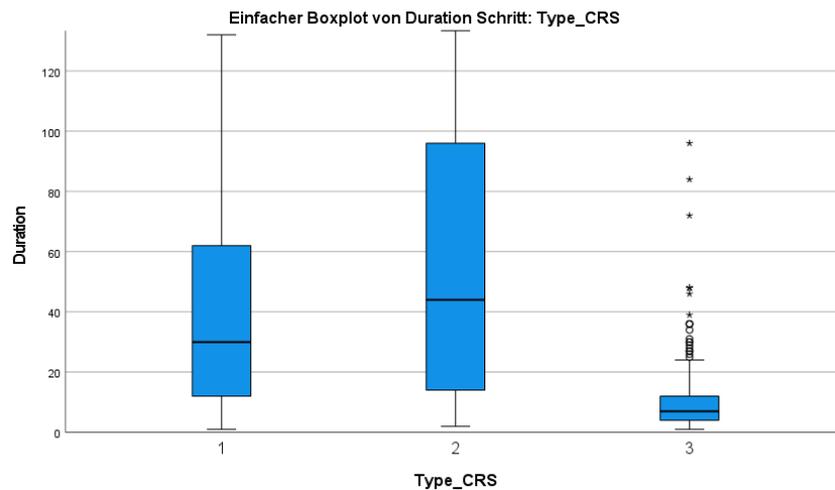


Abbildung 18: Boxplot der Erkrankungsdauer

Mittels Post-Hoc-Test wurde anschließend ermittelt, zwischen welchen Gruppen der signifikante Unterschied besteht. Die Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Erkrankungsdauer der Gruppen CRSsNPG und KG ($p < 0,001$; 95% CI: 33,68;64,39) sowie zwischen der CRSwNPG und der KG ($p < 0,001$; 95% CI: 51,53;78,81). Keinen signifikanten Unterschied ergab der Vergleich der CRS-Gruppen CRSsNPG und CRSwNPG ($p = 0,072$).

3.2 Olfaktorische Testung

Die Testung des Riechvermögens wurde mit Hilfe der Sniffin Sticks durchgeführt, bestehend aus 3 Einzeltests, die erreichten Einzelpunkte werden letztlich addiert, was das Gesamtergebnis „SDI“ ergibt.

Tabelle 10 zeigt deskriptive Informationen über Mittelwerte und das Konfidenzintervall der Gruppen (mit Probandenzahl) in Bezug auf den SDI und die einzelnen Tests des SDI sowie die retronasale Riechtestung.

Für den SDI wurde zudem ein Boxplot (Abb. 19) erstellt, wo die eben genannten Ergebnisse anschaulich dargestellt sind.

	CRSsNPG (n=132)	CRSwNPG (n=190)	CRS kombiniert (n=324)	KG (n=310)
<i>SDI gesamt</i>	18.7 (95%CI: 17.2;20.2)	15.41 (95%CI: 14.31;16.51)	16.77 (95% CI: 15.85;17.69)	20.55 (95%CI: 19.71;21.39)
<i>Schwelle</i>	2.62 (95% CI: 2.22;3.01)	1.93 (95% CI: 1.66;2.2)	2.23 (95% CI: 2;2.46)	3.07 (95% CI: 2.75;3.39)
<i>Diskrimination</i>	8.04 (95% CI: 7.41;8.66)	6.8 (95%CI: 6.32;7.28)	7.30 (95% CI: 6.92;7.7)	8.9 (95%CI: 8.54;9.25)
<i>Identifikation</i>	8.06 (95% CI: 7.35;8.77)	6.7 (95% CI: 6.15; 7.25)	7.28 (95%CI:6.83;7.72)	8.72 (95% CI: 8.33;9.1)
<i>retronasal</i>	11.88 (95%CI: 9.58;14.17)	11 (95%CI: 9.12;12.88)	11.2 (95%CI: 9.76;12.64)	13.57 (95% CI:12.79;14.35)

Tabelle 10: Mittelwerte und Konfidenzintervall der Gruppen (mit Probandenzahl) in Bezug auf den SDI, die einzelnen Tests des SDI sowie das retronasale Riechen

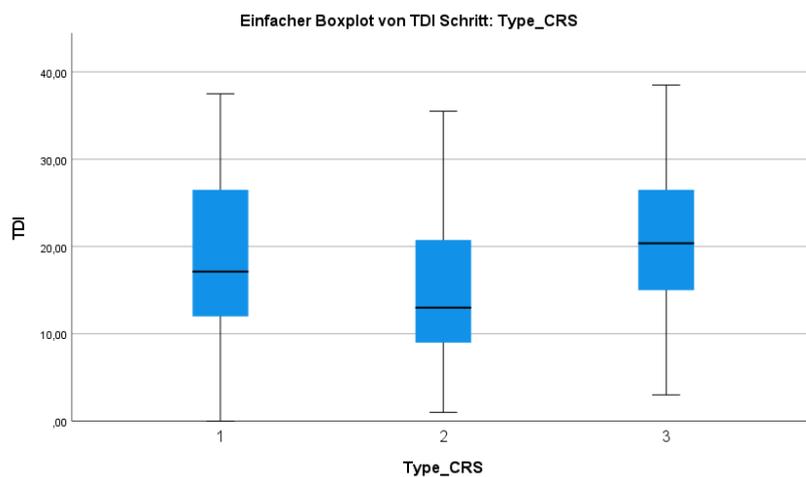


Abbildung 19: Boxplot des SDI

In ANOVA zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied sowohl beim SDI auch als bei den Einzeltests zwischen den Gruppen:

SDI: $F(3) = 26,018, p < 0,001$

S: $F(3) = 12,580, p < 0,001$

D: $F(3) = 23,336, p < 0,001$

I: $F(3) = 17,370, p < 0,001$

Das F zeigt an, dass eine F-Statistik verwendet wird, die auf einer F-Verteilung basiert. Bei ANOVA ist nur zu entnehmen, dass ein Unterschied besteht, aber nicht, zwischen welchen Gruppen genau. Daher wurde im Anschluss ein Post-hoc-Test durchgeführt, bei dem dieser Unterschied ersichtlich wird.

Die Post-hoc-Analyse, durch Bonferroni korrigiert, ergab bezüglich des SDI-Testes einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen CRSsNPG und CRSwNPG ($p = 0,001$; 95% CI: 1,22;5,48) sowie CRSwNPG und KG ($p < 0,001$; 95% CI: 3,47;6,92). Dementsprechend gab es auch signifikante Ergebnisse bei den Einzeltests Schwelle, Diskrimination und Identifikation. Die einzelnen Werte sind in der Tab. 11 dargestellt.

Die Gruppe nach der Viruserkrankung erzielte bei dem SDI als auch bei den Einzeltests sowie der retronasalen Prüfung die signifikant besseren Ergebnisse als die kombinierte CRS-Gruppe. Bei der Unterteilung in die Untergruppen war der Wert der postviralen Gruppe für die retronasale Testung nur signifikant höher als in der CRSwNPG, da die postvirale Gruppe im Vergleich zur CRSsNPG keine statistische Signifikanz aufweist ($p=0,076$). Der SDI-Wert der CRSsNPG war signifikant höher als der CRSwNPG. Am schlechtesten schnitt die CRSwNPG in allen dargestellten Tests ab.

<i>Abhängige Variable</i>	CRS-Gruppe I	CRS-Gruppe II	95% CI	Signifikanz
<i>SDI</i>	CRSsNPG	CRwNPG	1,22;5,48	0,001
<i>SDI</i>	KG	CRSwNPG	3,47;6,92	< 0,001
<i>Schwelle</i>	CRSsNPG	CRSwNPG	0,01;1,36	0,047
<i>Schwelle</i>	KG	CRSwNPG	0,60;1,70	< 0,001
<i>Diskrimination</i>	CRSsNPG	CRSwNPG	0,33;2,15	0,003
<i>Diskrimination</i>	KG	CRSsNPG	0,03;1,69	0,041
<i>Diskrimination</i>	KG	CRSwNPG	1,36;2,83	< 0,001
<i>Identifikation</i>	CRSsNPG	CRSwNPG	0,35;2,37	0,004
<i>Identifikation</i>	KG	CRSwNPG	1,19;2,83	< 0,001

Tabelle 11: Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse des Gesamt-SDI sowie der Einzeltests Schwelle, Diskrimination und Identifikation der CRS-Gruppen

Die Ergebnisse in Tab. 11 lassen rückschließen, dass sich die CRS-Gruppen CRSsNPG und CRSwNPG in allen 3 Einzeltests unterscheiden, genau wie die Gruppen KG und CRSwNPG. Einzig bei dem Einzeltest Diskrimination unterscheiden sich zusätzlich noch die KG und die CRSsNPG.

119 Probanden der postviralen Gruppe weisen eine Parosmie auf, in der kombinierten CRS-Gruppe waren es insgesamt nur 5 Probanden. Die Phantosmie hingegen betrafen 44 Probanden der CRSsNPG und nur 4 der CRSwNPG, in der KG waren es 42 Probanden.

	CRSsNPG (n=132)	CRSwNPG (n=190)	CRS kombiniert (n=324)	KG (n=310)
<i>Parosmie</i>	3 (1 Grad 1, 2 grade 2)	2, (1 Grad 1 and 1 Grad 3)	5 (2 Grad 1, 2 Grad 2, 1 Grad 3)	119 (2 Grad 0, 41 Grad 1, 70 Grad 2, 6 Grad 3)
<i>Phantosmie</i>	44 (1 Grad 0, 2 Grad 1, 1 Grad 2)	4 (Grad 1)	8 (1 Grad 0, 6 Grad 1, 1 Grad 2)	42 (9 Grad 0, 23 Grad 1, 9 Grad 2, 1 Grad 3)

Tabelle 12: Parosmie und Phantosmie der CRS-Gruppen

3.3 Gustatorische Testung

Die gustatorische Testung erfolgte mittels Schmecksprays. Es wurden die 5 Grundgeschmacksrichtungen süß, salzig, sauer, bitter und umami ausgewertet. Beim Vergleich der postviralen und der sinonasalen Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Allerdings lag die Bitterfunktion in der CRSsNPG im Vergleich zur postviralen Gruppe nahe am Signifikanzniveau ($p=0,089$).

Salzig und bitter wurde durch die Gruppe nach der Viruserkrankung besser erkannt als durch die 2 CRS-Gruppen CRSwNP und CRSsNP. Dagegen schmeckte die postvirale Gruppe süß und sauer schlechter als die CRSwNPG und CRSsNG. Umami wurde am besten von der CRSwNPG erkannt. Genaueres siehe Tabelle 13.

	Post-viral (N=351)	CRSwNP (N=190)	CRSsNP (N=134)	CRS kombiniert (N=324)
süß	0.951 (95%CI: 0.929;0.974)	0.963 (95%CI: 0.935;0.99)	0.963 (95%CI: 0.93;0.995)	0.92 (95%CI: 0.941;0.983)
salzig	0.934 (95%CI: 0.908;0.96)	0.909 (95%CI: 0.868;0.95)	0.933 (95%CI: 0.89; 0.976)	0.915 (95%CI: 0.885;0.946)
sauer	0.917 (95%CI: 0.888;0.946)	0.92 (95%CI: 0.88;0.96)	0.925 (95%CI: 0.88;0.97)	0.92 (95%CI: 0.892;0.95)
bitter	0.951 (95%CI: 0.93;0.974)	0.94 (95%CI: 0.91;0.975)	0.91 (95%CI: 0.86;0.96)	0.928 (95%CI: 0.899;0.956)
umami	0.895 (95%CI: 0.855;0.934)	0.913 (95%CI: 0.845;0.981)	0.8 (95%CI: 0.69;0.92)	0.86 (95%CI: 0.8;0.93)
Parageusie	4	0	0	0
Phantogeusie	0	0	0	0

Tabelle 13: Auswertung der Geschmackspraytestung der CRS-Gruppen

Eine weitere Einteilung der Probanden erfolgte nach dem Alter. Es wurden 3 Gruppen gebildet: Gruppe 1 umfasst das Alter 18 – 54 Jahre, Gruppe 2 55 – 64 Jahre und Gruppe 3 65 – 88 Jahre.

Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Bitterfunktion zwischen der KG und der CRSsNPG in der ältesten Altersgruppe ($p=0,012$).

Altersgruppe	Salzig	Sauer	Bitter	Süß	umami
1	0,405	0,526	0,333	0,441	0,082
2	0,888	0,932	0,888	0,909	0,740
3	0,767	0,468	0,012	0,964	0,195

Tabelle 14: p-Werte der Geschmacksrichtungen salzig, sauer, bitter, süß, umami für die Altersgruppen 1, 2 und 3 der CRS-Gruppen KG und CRSsNPG

4. Diskussion

4.1 ADS-L-Fragebogen, Dauer der Erkrankung, Alter und Geschlecht der Probanden

Die Auswertung des Fragebogens über die Stimmung der Probanden in den letzten Wochen ergab, dass die Gruppe CRSsNPG die schlechtesten Ergebnisse erzielt hat, sie im Vergleich zu den anderen Gruppen am depressivsten einzuschätzen sind (Mittelwert = 16,6). Die CRSwNPG verzeichnete die besten Ergebnisse, sie sind somit am wenigsten depressiv (Mittelwert = 13,0). An dieser Stelle sei noch einmal erwähnt, dass die Depressivität umso ausgeprägter ist, je höher die errechnete Punktzahl ist. Ein Cut-Off-Wert von 16 wurde in der Studie verwendet, um das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer Depression zu bewerten. Wenn dies als Bezugswert herangezogen wird, kann die Schlussfolgerung erlaubt werden, dass die CRSsNP-Gruppe eine Depression aufweist. Das Ergebnis liegt allerdings nur knapp über der Grenze.

Andere Ergebnisse bezüglich der CRSwNPG hätten erwartet werden können. Am schlüssigsten wäre die höchste Punktzahl bei der CRSwNPG gewesen, da davon ausgegangen werden könnte, dass sie durch ihre Erkrankung am stärksten belastet sind. Zu diesem Ergebnis kam die Studie von Banerji et al., wo die CRS-Pat. mit Nasenpolypen eine höhere Symptomlast aufweisen als die CRSsNP-Pat. (Banerji et al., 2007) Ebenso wurde in vielen anderen Studien nachgewiesen, dass die CRS die Lebensqualität der Pat. deutlich einschränkt (Damm et al., 2002; Othieno et al., 2018a). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass in den Studien nur allgemein die chronische Rhinosinusitis aufgeführt und nicht explizit nach CRSwNP und CRSsNP unterschieden wurde. Wenn also die kombinierte CRS-Gruppe betrachtet wird, bei der die CRSwNP- und CRSsNP-Gruppe zusammen aufgeführt sind, stimmen die Ergebnisse mit den zuletzt genannten Studien überein (Gruppe nach der Viruserkrankung: 14,08; kombinierte CRS-Gruppe: 14,72) Da jedoch der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant und das gewissenhafte Ausfüllen des Fragebogens durch die Probanden fraglich sind, nehmen sie aufgrund der geringeren Bedeutsamkeit einen unwesentlichen Einfluss auf das Gesamtergebnis.

Bezüglich der Dauer der Erkrankung ergab sich in ANOVA ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Die Gruppe CRSwNPG wies mit einem Mittelwert von 75,3 Monaten die längste Erkrankungsdauer auf, die Probanden der CRSsNPG mit einer mittleren Dauer von 59,1 Monaten waren nicht deutlich kürzer erkrankt. Allerdings zeigte sich ein nicht unerheblicher Unterschied zur KG: sie waren im Mittel „nur“ 10,1 Monate erkrankt. Per Definition muss eine Erkrankungsdauer von mindestens 12 Wochen gegeben sein, damit von einer chronischen Rhinosinusitis gesprochen werden kann. Dies ist mit 75 (CRSwNP) und 59 Monaten (CRSsNP) gegeben.

Die CRSsNP-Gruppe war durchschnittlich am jüngsten, sie erreichten einen Mittelwert von 53,27 Jahre und die Gruppe nach der Viruserkrankung war insgesamt am ältesten ($M = 59,06$). Bei der Betrachtung der Ergebnisse einer Studie von Workman et al., bei der es 328 CRS und 287 Kontroll-Pat. gab, kann festgestellt werden, dass dort die CRS-Gruppe älter war. (Workman et al., 2018a)

In der kombinierten CRS-Gruppe hatte das weibliche Geschlecht einen Anteil von 49% und in der Kontrollgruppe 70%. Folglich sind in der CRS-Gruppe weniger und in der Kontrollgruppe mehr Frauen vertreten. Dies war identisch bei einer anderen Studie, wo der Frauenanteil in der CRS-Gruppe bei 39% und in der Kontrollgruppe bei 58% lag. (Workman et al., 2018a)

Die Probanden nach der Viruserkrankung haben also eine kürzere Krankheitsdauer, einen höheren Frauenanteil und sind insgesamt deutlich älter als die CRS-Gruppen. Bei den depressiven Symptomen wiesen sie ähnliche Werte auf.

4.2 Riech- und Schmecktestung

Die Geruchs- und Geschmackssinne unterscheiden sich in ihrer anatomischen Lokalisation, der Innervation und den Rezeptoren, sie sind als getrennte Chemosinne anzusehen. Während das olfaktorische System für die Erkennung von Geruchsstoffen verantwortlich ist, kommt dem gustatorischen System die Identifizierung der 5 Grundgeschmacksrichtungen süß, sauer, salzig, bitter und umami zu. (Othieno et al., 2018a)

Die Gerüche wurden durch die Probandengruppen unterschiedlich gut wahrgenommen, es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied sowohl im SDI als auch den Einzeltests, aus denen er sich zusammensetzt: Schwelle, Diskrimination und Identifikation (jeweils $p < 0,001$). Im Anschluss wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt, um zu prüfen, zwischen welchen Gruppen genau der Unterschied besteht. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der CRSsNPG und CRSwNPG sowie der CRSwNPG und KG im SDI sowie den drei Einzeltests. Außerdem unterschieden sich die CRSsNPG und KG bei dem Diskriminationstest, dem zweiten Teil des SDI. Die Gruppe nach der Viruserkrankung hat im Vergleich zu den CRS-Gruppen die beste Riechfunktion ($M = 20,6$), die CRSwNPG die schlechteste ($M = 15,4$), die CRSsNPG liegt dazwischen ($M = 18,7$). Die genannte Reihenfolge der Gruppen gilt auch für die 3 Einzeltests. Werden die kombinierte CRS-Gruppe und die Gruppe nach der Viruserkrankung verglichen, riecht die zuerst genannte schlechter. Dies war zu erwarten, da die Untergruppen der CRS auch schon schlechtere Riechergebnisse hatten als die Postvirale. In der postviralen Gruppe war die Riechfunktion also signifikant besser, die Parosmie jedoch deutlich häufiger.

Das retronasale Riechvermögen war in der CRSwNPG am schlechtesten und in der KG am besten. Als Vergleich wird eine Studie herangezogen, die vom Ablauf der im Rahmen dieser Untersuchung sehr ähnelt. Dies ist eine Studie, die den retronasalen Geruchssinn bei CRS-Pat. untersuchte. Die olfaktorische Testung erfolgte ebenfalls mit den Sniffin Sticks und zur Prüfung des retronasalen Riechvermögens wählten sie ebenso 20 verschiedene Schmeckpulver, die größtenteils mit unseren verwendeten übereinstimmen. Außerdem unterteilten sie die CRS-Gruppe in Probanden mit und ohne Polypen. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass CRS-Pat. Defizite im retronasalen Riechvermögen aufweisen und es eine starke Korrelation zwischen dem retronasalen und orthonasalen Riechen gibt. Eine Einschränkung der Studie war, dass sie „nur“ CRS-Pat. untersuchten und es keine Kontrollgruppe zum Vergleichen gab. Allerdings verglichen sie u.a. die CRSwNP- und CRSsNP-gruppe, wobei die CRSwNP-Gruppe schlechter abschnitt. (Othieno et al., 2018b) Dies stimmt mit den hier beschriebenen Ergebnissen überein.

Beeinträchtigungen des Geschmackssinnes korrelieren nicht mit einer olfaktorischen Dysfunktion, wie vor einigen Jahren noch angenommen wurde. (Othieno et al., 2018a; Xie et al., 2021) Dies bestätigen auch die Ergebnisse dieser Studie. Die kombinierte CRS-Gruppe ist bzgl. des Riechens schlechter als die KG, dies kann allerdings so nicht für die gustatorische Funktion pauschalisiert werden. Die kombinierte CRS-Gruppe schmeckt süß, salzig, bitter und umami schlechter, aber sauer besser. Während die CRSwNPG im SDI und den Einzeltests am schlechtesten abgeschnitten hat, erkannten diese lediglich die Geschmacksrichtung salzig und bitter am schlechtesten im Vergleich zur KG, süß, sauer und umami wurden sogar besser erkannt.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es große Unterschiede zwischen Pat. mit Geruchsstörungen aufgrund von sinonasalen und postviralen Ursachen bzgl. der chemosensorischen Funktion gibt.

Bei der Unterteilung in Altersgruppen 18-54 Jahre, 55-64 Jahre und 65 Jahre und älter gab es in der ältesten Altersgruppe einen signifikanten Unterschied zwischen der postviralen und der CRSsNPG in der Bitterfunktion.

Bei der Altersgruppe 1 kann am ehesten noch eine Tendenz für umami erkannt werden. Erstens ist das Ergebnis aber statistisch nicht signifikant und zweitens sind Tendenzen bei umami mit Vorsicht zu betrachten, da viele Probanden die Geschmacksrichtung „umami“ nicht kennen und für sie somit schwer beurteilbar ist. Außerdem ist eine gewisse Lenkung bei der Untersuchung bei Unkenntnis des Geschmackes nicht zu vermeiden, da dem Probanden oft die Assoziation „es schmeckt nach Fleischbrühe“ vorgegeben wird.

Parosmie bei Riechstörungen ist ein qualitatives Symptom mit Verzerrung der Geruchsreize (Nordin et al., 2007) und tritt in der Regel häufiger bei postviraler (und posttraumatischer) Ätiologie auf (Hummel et al., 2017), wie es auch in dieser Studie der Fall war, in der 1,5% der CRS-Fälle und 34% der postviralen Pat. eine Parosmie aufwiesen. Dies ist deutlich höher als in bevölkerungsbezogenen Studien, in denen die Gesamtprävalenz bei 3,9% (4% Erwachsene und 3,4% bei Jugendlichen) liegt. (Nordin et al., 2007) Eine mögliche Erklärung für die erhebliche Differenz könnte sein, dass die Daten dieser Studie aus einer Klinik stammen, die speziell Pat. mit Riech- und Schmeckstörungen behandelt.

Phantosmie, also die Wahrnehmung eines Geruches, ohne dass ein Geschmacksstoff vorhanden ist, trat vergleichbar häufig in der CRSsNPG und KG auf (44 Pat. in der CRSsNPG und 42 Fälle in der KG). In der CRSwNPG wurde Phantosmie hingegen nur bei 4 Probanden beobachtet. Alle 3 Gruppen (CRSsNPG, CRSwNPG und KG) zusammengefasst ergibt eine Prävalenz von 14,2%. In einer anderen, vergleichbaren Studie, wo die Prävalenz von Phantosmie bei 363 chemosensorischen und nasalen/sinonasalen Pat. untersucht wurde, wiesen 25,6% eine Phantosmie auf, also waren da mehr Pat. betroffen. (Nordin et al., 1996)

Parageusie, die Verzerrung von Geschmacksqualitäten, trat lediglich in der postviralen Gruppe mit 4 Fällen auf, in den anderen Gruppen wurden keine beobachtet. Phantogeusie, d.h. die Wahrnehmung eines Grundgeschmackes, ohne dass ein Geschmacksstoff vorhanden ist, wurde bei keinem Pat. in allen Gruppen beobachtet.

Bei Pat. mit CRS sind laut Xie et al. sowohl der Geschmacks- als auch der Geruchssinn beeinträchtigt. (Xie et al., 2021) Dies konnte für den Geruchssinn bestätigt werden, bei dem Geschmackssinn gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zur postviralen Gruppe, lediglich in der CRSsNPG lag die Bitterfunktion im Vergleich zur postviralen Gruppe nahe am Signifikanzniveau ($p=0,089$). Veränderungen des Geschmackssinnes wurden gewöhnlich auf die olfaktorische Dysfunktion zurückgeführt, dem widersprechen jedoch neuere Erkenntnisse und auch die Ergebnisse dieser Studie. (Xie et al., 2021)

Es wurde bei dieser Studie herausgefunden, dass die Bitterfunktion bei CRS-Pat. tendenziell geringer war und CRS-Pat. süße Reize intensiver wahrnehmen als die Kontrollgruppe. Eine Studie, durchgeführt von Lin et al. 2020, untersuchte ebenfalls die Bitter- und Süßgeschmacksfunktionen bei CRS-Pat. und einer Kontrollgruppe. Sie untersuchten den Bitterstoff Denatoniumbenzoat und die Bittersubstanz Chinin, die auch wir bei unserem Geschmackstest verwenden, genau wie den Süßstoff Saccharose. Sie erkannten, dass die CRS-Pat. die beiden Bitterstoffe als weniger intensiv, den Süßstoff aber intensiver wahrnahmen als die Kontrollpersonen. (Lin et al., 2020) Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen aus dieser Studie überein. Chinin ist ein Bitterstoff, der Agonist für verschiedene

T2R-Rezeptoren ist, welche auf den Sinonasalzellen exprimiert sind, allerdings ist er kein Agonist für den T2R38-Rezeptor. (Workman et al., 2018b)

Eine detaillierte Untersuchung der Geschmacksfunktion führten Workman et al. 2018 durch, indem sie die CRS-Gruppe ebenfalls in die Untergruppen CRSsNP und CRSwNP teilten und die gustatorische Bitter- und Süßfunktion genauer untersuchten. Sie fanden heraus, dass die CRSsNP-Pat. eine geringere Empfindlichkeit gegenüber der Bitterintensität aufzeigten (dafür wurde der Bitterstoff Denatonium verwendet, welcher als breiter T2R-Agonist gilt) und dass die Ursache hierfür der Krankheitsstatus bei CRS ist. Bei der Untersuchung der gustatorischen Süßfunktion zeigte sich, dass die CRSsNP- und CRSwNP-Pat. eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Saccharose, einem T1R2/3-Agonisten, haben als die Kontrollgruppe. (Workman et al., 2018a) Auch dies stimmt mit den Resultaten dieser Studie überein. Der Befund einer verringerten Funktion des Bittergeschmacks bei CRS-Pat. könnte mit einem erhöhten Risiko für nasale Infektionen und toxikologischen Insulten im Zusammenhang stehen, Ursache hierfür ist die geringere Präsenz von Bitterrezeptoren in der Nasenhöhle. Die geringere Bitterfunktion könnte insbesondere bei der Entzündung bei CRS-Pat. eine Rolle spielen. Eine geringere Empfindlichkeit gegenüber bitter könnte eine geringere Expression von T2R-Bitterrezeptoren, einschließlich des T2R38-Rezeptors, bedeuten. Außerdem deutet dies möglicherweise auf eine geringere angeborene Immunität der Sinonasalschleimhaut hin, da es immer mehr Hinweise gibt, dass bei der angeborenen Immunität der T2R38-Rezeptor eine Rolle spielt. (Lee und Cohen, 2013; Adappa et al., 2014; Workman et al., 2015) Zudem wurde in einigen klinischen Studien eine Korrelation zwischen dem TAS2R38-Genotyp und der Prävalenz von bakteriellen gramnegativen Infektionen in den oberen Atemwegen gefunden. (Lee und Cohen, 2015) Der T2R38-Rezeptor wird als Reaktion auf Acyl-Homoserinlactone aus gramnegativen Quorum-Sensing-Molekülen (wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa*) aktiviert, was zu einer kalziumabhängigen Stickstoffproduktion führt. (Lee et al., 2012; Adappa et al., 2014) Dies stimuliert die mukoziliäre Clearance und aktiviert die lokale Immunabwehr mit bakterizider Wirkung. (Lee et al., 2012; Adappa et al., 2014)

Lee et al. untersuchten die Rolle des T2R38-Rezeptors bei chronischer Rhinosinusitis und Infektionen der oberen Atemwege. Eine Erkenntnis dabei war, dass T2R38 als Risikofaktor für eine chronische Rhinosinusitis gilt. In dem Zusammenhang fanden sie heraus, dass Supertaster der Bitterfunktion (PAV/PAV) weniger anfällig für gramnegative Sinonasalinfektionen waren als die Nicht-Supertaster AVI/AVI und PAV/AVI. (Lee und Cohen, 2015) Der eine Polymorphismus kodiert für ein funktionelles T2R38, der andere für ein nicht-funktionelles T2R38, wobei die Unterschiede in den Aminosäure-Positionen 49, 262 und 296 liegen. (Lee und Cohen, 2015) Die eben erwähnte PAV-Variante entspricht dem funktionellen

TS2R38 und enthält an den drei Positionen Pro- (P), Ala- (A) und Val- (V) Reste, das nicht funktionelle T2R38 die Reste Ala, Val und Ile (die AVI-Variante). (Lee und Cohen, 2015)

Desweiteren untersuchten Lin et al. die Salzig-Geschmacksfunktion, dafür verwendeten sie wie wir in unseren Tests die Substanz NaCl und kamen zu dem Schluss, dass sich die CRS- und die Kontrollgruppe in der Bewertung des Salzes nicht unterschieden. (Lin et al., 2020) Es wurden Unterschiede in dieser Studie gefunden, allerdings keine statistisch signifikanten, die Gruppe nach der Viruserkrankung nahm die salzige Substanz als intensiver wahr als insbesondere die CRSwNP-Gruppe. Beim Vergleich des Testablaufs von Lin et al. mit der hier beschriebenen Studie, zeigt sich ein Unterschied: sie testeten die Pat. zweimal, jeweils mit einer 5 ml-Lösung, wir hingegen führten nur einen Versuch mittels eine Sprühstoßes aus, der ein Volumen von ca. 150µl enthält. Dies könnte ein Grund für das unterschiedliche Ergebnis bei der Salzig-Geschmacksfunktion sein.

Othieno et. al fanden in ihrer Studie keine Korrelation zwischen der olfaktorischen und der gustatorischen Dysfunktion. (Othieno et al., 2018a) Es zeigten sich auch in dieser Studie signifikante Unterschiede in der olfaktorischen Funktion zwischen der CRS- und der postviralen Gruppe, aber die Geschmacksfunktion war in beiden Gruppen ähnlich, bis auf die Bittergeschmackserkennung, die tendenziell geringer in der CRS-Gruppe war.

Die Anfangshypothese der Studie lautete, dass Leute, die eine chronische Rhinosinusitis haben, weniger empfindlich bzgl. Schmecken sind als gesunde Menschen und dies speziell auf die Geschmacksrichtung bitter zutrifft. Es kann abschließend gesagt werden, dass die Geschmacksfunktion der CRS- und der postviralen Gruppe ähnlich war, mit Ausnahme der Funktion des Bittergeschmacks, die tendenziell geringer in der CRS-Gruppe war.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend wurde in der Studie durch einfache und grobe Messungen die olfaktorische und gustatorische Dysfunktion einschließlich der Bittergeschmacksfunktion untersucht. Dafür wurden Probanden ausgewählt, die sich im interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Abteilung für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden aufgrund von postviraler und sinonasaler Ursache vorstellten. Die Gruppe nach der Viruserkrankung war im Vergleich zur CRS-Gruppe insgesamt deutlich älter, hatte einen höheren Frauenanteil, war kürzer erkrankt und wiesen bei den depressiven Symptomen ähnliche Werte auf. Parosmie und Parageusie waren in der Kontrollgruppe häufiger vertreten, das zuletzt genannte trat in der CRS-Gruppe gar nicht auf. Die Riechfunktion war in der Gruppe nach der Viruserkrankung signifikant besser und die Geschmacksfunktion vergleichbar, ausgenommen die Funktion des Bittergeschmackes, welche insgesamt niedriger in der CRSsNP-Gruppe und nahe am Signifikanzniveau war, allerdings wich sie nur in der ältesten Altersgruppe in der CRSsNPG signifikant ab.

6. Ausblick

Eine Einschränkung der Studie bestand darin, dass für die Untersuchung der Geschmacksfunktion keine ausführlichen Tests durchgeführt wurden. Im Vergleich zu der dafür recht ausführlichen Testung des Riechvermögens mit 3 Tests findet man bei der Geschmacksüberprüfung i.d.R. lediglich ein Test Anwendung, nämlich die Geschmackssprays. Eine ausführlichere Untersuchung der Geschmacksfunktion könnte in zukünftigen Studien interessant sein, um die Ergebnisse zu wiederholen. Allerdings sind ausführlichere Tests zeitaufwendiger, insbesondere im klinischen Umfeld, wodurch eine realistische Durchführung geprüft werden muss.

Es wurde versucht mit der Studie zu überprüfen, ob mithilfe von schnellen und einfachen Tests sinnvolle Ergebnisse von klinischem Wert geliefert werden können. Das muss noch bestätigt werden, eine zukünftige Studie könnte dies mit detaillierten Geruchs- und Geschmackstest durchführen. Jedoch war das ursprüngliche Ziel dieser Studie, anhand eines großen Stichprobenumfangs, bestehend aus 675 Probanden, die Unterschiede zwischen CRS-Pat. und Pat. nach einer Viruserkrankung zu untersuchen.

Aktuell werden vorrangig Antibiotika zur Behandlung der CRS eingesetzt, allerdings steigen die Resistenzen gegenüber Antibiotika, wodurch diese zunehmend an Wirksamkeit verlieren. Eine mögliche Alternative für die Zukunft wäre, die Abwehrmechanismen des Körpers direkt zu stimulieren, was allerdings ein profunderes Wissen über die sinonasale Immunität voraussetzt.

Um genauere Informationen zu erhalten, sind möglicherweise Tests sinnvoll, die die Prävalenz von *Pseudomonas aeruginosa* bei den Erkrankten überprüfen. Da diese gramnegativen Bakterien durch die Absonderung der Acyl-Homoserinlactone den T2R38-Rezeptor aktivieren, lassen sich Rückschlüsse auf das Vorkommen der TAS2R38-Rezeptoren schließen, die wiederum mit der CRS assoziiert sind.

X. Literatur

- Adappa ND, Farquhar D, Palmer JN, Kennedy DW, Doghramji L, Morris SA, Owens D, Mansfield C, Lysenko A, Lee RJ, Cowart BJ, Reed DR, Cohen NA. 2016. TAS2R38 genotype predicts surgical outcome in nonpolypoid chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 6(1):25–33 DOI: 10.1002/alr.21666.
- Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN, Kennedy DW, Doghramji L, Lysenko A, Reed DR, Scott T, Zhao NW, Owens D, Lee RJ, Cohen NA. 2014. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*, 4(1):3–7 DOI: 10.1002/alr.21253.
- Adler E, Hoon MA, Mueller KL, Chandrashekar J, Ryba NJ, Zuker CS. 2000. A novel family of mammalian taste receptors. *Cell*, 100(6):693–702 DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80705-9.
- Ahmad R, Dalziel JE. 2020. G Protein-Coupled Receptors in Taste Physiology and Pharmacology. *Front Pharmacol*, 11:587664 DOI: 10.3389/fphar.2020.587664.
- Banerji A, Piccirillo JF, Thawley SE, Levitt RG, Schechtman KB, Kramper MA, Hamilos DL. 2007. Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness. *Am J Rhinol*, 21(1):19–26 DOI: 10.2500/ajr.2007.21.2979.
- Barham HP, Cooper SE, Anderson CB, Tizzano M, Kingdom TT, Finger TE, Kinnamon SC, Ramakrishnan VR. 2013. Solitary chemosensory cells and bitter taste receptor signaling in human sinonasal mucosa. *Int Forum Allergy Rhinol*, 3(6):450–457 DOI: 10.1002/alr.21149.
- Behrens M, Meyerhof W. 2013. Bitter taste receptor research comes of age: from characterization to modulation of TAS2Rs. *Semin Cell Dev Biol*, 24(3):215–221 DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.08.006.
- Caicedo A, Roper SD. 2001. Taste receptor cells that discriminate between bitter stimuli. *Science*, 291(5508):1557–1560 DOI: 10.1126/science.1056670.
- Camoretti-Mercado B, Pauer SH, Yong HM, Smith DC, Deshpande DA, An SS, Liggett SB. 2015. Pleiotropic Effects of Bitter Taste Receptors on [Ca²⁺]_i Mobilization, Hyperpolarization, and Relaxation of Human Airway Smooth Muscle Cells. *PloS One*, 10(6):e0131582 DOI: 10.1371/journal.pone.0131582.
- Chandrashekar J, Kuhn C, Oka Y, Yarmolinsky DA, Hummler E, Ryba NJP, Zuker CS. 2010. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature*, 464(7286):297–301 DOI: 10.1038/nature08783.
- Chang RB, Waters H, Liman ER. 2010. A proton current drives action potentials in genetically identified sour taste cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(51):22320–22325 DOI: 10.1073/pnas.1013664107.
- Chaudhari N, Landin AM, Roper SD. 2000. A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. *Nat Neurosci*, 3(2):113–119 DOI: 10.1038/72053.

- Civantos AM, Maina IW, Arnold M, Lin C, Stevens EM, Tan LH, Gleeson PK, Colquitt LR, Cowart BJ, Bosso JV, Palmer JN, Adappa ND, Kohanski MA, Reed DR, Cohen NA. 2020. Denatonium benzoate bitter taste perception in chronic rhinosinusitis subgroups. *Int Forum Allergy Rhinol* DOI: 10.1002/alr.22687.
- Cuevas M, Zahnert T. 2015. Chronische Rhinosinusitis. *Laryngo-Rhino-Otol*, 94(06):395–417 DOI: 10.1055/s-0035-1549891.
- Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. 2002. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 112(2):310–315 DOI: 10.1097/00005537-200202000-00020.
- Damm M, Schmitl L, Müller CA, Welge-Lüssen A, Hummel T. 2019. [Diagnostics and treatment of olfactory dysfunction]. *HNO*, 67(4):274–281 DOI: 10.1007/s00106-019-0614-x.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *HNO*, 52(2):112–120 DOI: 10.1007/s00106-003-0877-z.
- Deshpande DA, Wang WCH, McIlmoyle EL, Robinett KS, Schillinger RM, An SS, Sham JSK, Liggett SB. 2010. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med*, 16(11):1299–1304 DOI: 10.1038/nm.2237.
- Diószegi J, Llanaj E, Ádány R. 2019. Genetic Background of Taste Perception, Taste Preferences, and Its Nutritional Implications: A Systematic Review. *Front Genet*, 10:1272 DOI: 10.3389/fgene.2019.01272.
- Ekoff M, Choi J-H, James A, Dahlén B, Nilsson G, Dahlén S-E. 2014. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*, 134(2):475–478 DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.029.
- Finger TE, Danilova V, Barrows J, Bartel DL, Vigers AJ, Stone L, Hellekant G, Kinnamon SC. 2005. ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. *Science*, 310(5753):1495–1499 DOI: 10.1126/science.1118435.
- Fox AL. 1932. The Relationship between Chemical Constitution and Taste. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 18(1):115–120 DOI: 10.1073/pnas.18.1.115.
- Frank ME. 1991. Taste-responsive neurons of the glossopharyngeal nerve of the rat. *J Neurophysiol*, 65(6):1452–1463 DOI: 10.1152/jn.1991.65.6.1452.
- Gaida MM, Dapunt U, Hänsch GM. 2016. Sensing developing biofilms: the bitter receptor T2R38 on myeloid cells. *Pathog Dis*, 74(3) DOI: 10.1093/femspd/ftw004.
- Glendinning JJ, Frim YG, Hochman A, Lubitz GS, Basile AJ, Sclafani A. 2017. Glucose elicits cephalic-phase insulin release in mice by activating KATP channels in taste cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 312(4):R597–R610 DOI: 10.1152/ajpregu.00433.2016.

- Göktas Ö, Fräßdorf S, Walliczek-Dworschak U, Han P, Hummel T. 2018. [Assessment of olfactory and gustatory function with validated tests]. *Laryngorhinootologie*, 97(5):344–356 DOI: 10.1055/s-0043-124025.
- Hansen JL, Reed DR, Wright MJ, Martin NG, Breslin PAS. 2006. Heritability and genetic covariation of sensitivity to PROP, SOA, quinine HCl, and caffeine. *Chem Senses*, 31(5):403–413 DOI: 10.1093/chemse/bjj044.
- Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T. 2002. Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128(4):414–418 DOI: 10.1001/archotol.128.4.414.
- Hoon MA, Adler E, Lindemeier J, Battey JF, Ryba NJ, Zuker CS. 1999. Putative mammalian taste receptors: a class of taste-specific GPCRs with distinct topographic selectivity. *Cell*, 96(4):541–551 DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80658-3.
- Hopkins C. 2019. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med*, 381(1):55–63 DOI: 10.1056/NEJMcp1800215.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the „Sniffin’ Sticks“ including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*, 264(3):237–243 DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses*, 22(1):39–52 DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.
- Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg). 2009. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie, therapeutische Ansätze. Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-002-33686.
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehne A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Hüttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjärne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A. 2017. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl*, 54(26):1–30 DOI: 10.4193/Rhino16.248.
- Huque T, Cowart BJ, Dankulich-Nagrudny L, Pribitkin EA, Bayley DL, Spielman AI, Feldman RS, Mackler SA, Brand JG. 2009. Sour ageusia in two individuals implicates ion channels of the ASIC and PKD families in human sour taste perception at the anterior tongue. *PloS One*, 4(10):e7347 DOI: 10.1371/journal.pone.0007347.
- Ishimaru Y. 2009. Molecular mechanisms of taste transduction in vertebrates. *Odontology*, 97(1):1–7 DOI: 10.1007/s10266-008-0095-y.

- Khan AM, Ali S, Jameela RV, Muhamood M, Haq MF. 2019. Impact of Fungiform Papillae Count on Taste Perception and Different Methods of Taste Assessment and their Clinical Applications: A comprehensive review. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 19(3):e184–e191 DOI: 10.18295/squmj.2019.19.03.003.
- Kim D, Cho S, Castaño MA, Panettieri RA, Woo JA, Liggett SB. 2019. Biased TAS2R Bronchodilators Inhibit Airway Smooth Muscle Growth by Downregulating Phosphorylated Extracellular Signal-regulated Kinase 1/2. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 60(5):532–540 DOI: 10.1165/rcmb.2018-0189OC.
- Kinnamon SC. 2009. Umami taste transduction mechanisms. *Am J Clin Nutr*, 90(3):753S–755S DOI: 10.3945/ajcn.2009.27462K.
- Kinnamon SC, Finger TE. 2019. Recent advances in taste transduction and signaling. *F1000Research*, 8:F1000 Faculty Rev-2117 DOI: 10.12688/f1000research.21099.1.
- Knaapila A, Hwang L-D, Lysenko A, Duke FF, Fesi B, Khoshnevisan A, James RS, Wysocki CJ, Rhyu M, Tordoff MG, Bachmanov AA, Mura E, Nagai H, Reed DR. 2012. Genetic analysis of chemosensory traits in human twins. *Chem Senses*, 37(9):869–881 DOI: 10.1093/chemse/bjs070.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*, 257(4):205–211 DOI: 10.1007/s004050050223.
- Kohno R, Toyono T, Seta Y, Kataoka S, Yamaguchi K, Toyoshima K. 2005. Expression of synaptotagmin 1 in the taste buds of rat gustatory papillae. *Arch Histol Cytol*, 68(4):235–241 DOI: 10.1679/aohc.68.235.
- Kühn M, Abolmaali N, Smitka M, Podlesek D, Hummel T. 2016. [Olfactory dysfunction : Update on diagnosis and treatment]. *HNO*, 64(7):517–529 DOI: 10.1007/s00106-016-0175-1.
- Larson ED, Vandenbeuch A, Voigt A, Meyerhof W, Kinnamon SC, Finger TE. 2015. The Role of 5-HT₃ Receptors in Signaling from Taste Buds to Nerves. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 35(48):15984–15995 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1868-15.2015.
- Lee RJ, Chen B, Redding KM, Margolskee RF, Cohen NA. 2014a. Mouse nasal epithelial innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecules require taste signaling components. *Innate Immun*, 20(6):606–617 DOI: 10.1177/1753425913503386.
- Lee RJ, Cohen NA. 2015. Role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 15(1):14–20 DOI: 10.1097/ACI.0000000000000120.
- Lee RJ, Cohen NA. 2014. Sinonasal solitary chemosensory cells „taste“ the upper respiratory environment to regulate innate immunity. *Am J Rhinol Allergy*, 28(5):366–373 DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4077.

- Lee RJ, Cohen NA. 2013. The emerging role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 27(4):283–286 DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3911.
- Lee RJ, Hariri BM, McMahon DB, Chen B, Doghramji L, Adappa ND, Palmer JN, Kennedy DW, Jiang P, Margolskee RF, Cohen NA. 2017. Bacterial d-amino acids suppress sinonasal innate immunity through sweet taste receptors in solitary chemosensory cells. *Sci Signal*, 10(495):eaam7703 DOI: 10.1126/scisignal.aam7703.
- Lee RJ, Kofonow JM, Rosen PL, Siebert AP, Chen B, Doghramji L, Xiong G, Adappa ND, Palmer JN, Kennedy DW, Kreindler JL, Margolskee RF, Cohen NA. 2014b. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity. *J Clin Invest*, 124(3):1393–1405 DOI: 10.1172/JCI72094.
- Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, Chen B, Lysenko A, Jiang P, Abraham V, Doghramji L, Adappa ND, Palmer JN, Kennedy DW, Beauchamp GK, Doulias P-T, Ischiropoulos H, Kreindler JL, Reed DR, Cohen NA. 2012. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest*, 122(11):4145–4159 DOI: 10.1172/JCI64240.
- Li X, Staszewski L, Xu H, Durick K, Zoller M, Adler E. 2002. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(7):4692–4696 DOI: 10.1073/pnas.072090199.
- Lin C, Civantos AM, Arnold M, Stevens EM, Cowart BJ, Colquitt LR, Mansfield C, Kennedy DW, Brooks SG, Workman AD, Blasetti MT, Kohanski MA, Doghramji L, Douglas JE, Maina IW, Palmer JN, Adappa ND, Reed DR, Cohen NA. 2020. Divergent bitter and sweet taste perception intensity in chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol:alr*.22686 DOI: 10.1002/alr.22686.
- Lundstrom K. 2009. An overview on GPCRs and drug discovery: structure-based drug design and structural biology on GPCRs. *Methods Mol Biol Clifton NJ*, 552:51–66 DOI: 10.1007/978-1-60327-317-6_4.
- Ma Z, Taruno A, Ohmoto M, Jyotaki M, Lim JC, Miyazaki H, Niisato N, Marunaka Y, Lee RJ, Hoff H, Payne R, Demuro A, Parker I, Mitchell CH, Henao-Mejia J, Tanis JE, Matsumoto I, Tordoff MG, Foskett JK. 2018. CALHM3 Is Essential for Rapid Ion Channel-Mediated Purinergic Neurotransmission of GPCR-Mediated Tastes. *Neuron*, 98(3):547–561.e10 DOI: 10.1016/j.neuron.2018.03.043.
- Martin G, O’Connell RJ, Pietrzykowski AZ, Treistman SN, Ethier MF, Madison JM. 2008. Interleukin-4 activates large-conductance, calcium-activated potassium (BK_{Ca}) channels in human airway smooth muscle cells: Interleukin-4 activates BK_{Ca} channels in airway smooth muscle. *Exp Physiol*, 93(7):908–918 DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042432.
- Maurer S, Wabnitz GH, Kahle NA, Stegmaier S, Prior B, Giese T, Gaida MM, Samstag Y, Hänsch GM. 2015. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Human Neutrophils Express the Bitter Receptor T2R38 as Sensor for the Quorum Sensing Molecule N-(3-Oxododecanoyl)-l-Homoserine Lactone. *Front Immunol*, 6:369 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00369.

- McLaughlin SK, McKinnon PJ, Margolskee RF. 1992. Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins. *Nature*, 357(6379):563–569 DOI: 10.1038/357563a0.
- Melis M, Atzori E, Cabras S, Zonza A, Calò C, Muroi P, Nieddu M, Padiglia A, Sogos V, Tepper BJ, Tomassini Barbarossa I. 2013. The gustin (CA6) gene polymorphism, rs2274333 (A/G), as a mechanistic link between PROP tasting and fungiform taste papilla density and maintenance. *PloS One*, 8(9):e74151 DOI: 10.1371/journal.pone.0074151.
- Meyerhof W, Batram C, Kuhn C, Brockhoff A, Chudoba E, Bufe B, Appendino G, Behrens M. 2010. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem Senses*, 35(2):157–170 DOI: 10.1093/chemse/bjp092.
- Murata Y, Yasuo T, Yoshida R, Obata K, Yanagawa Y, Margolskee RF, Ninomiya Y. 2010. Action potential-enhanced ATP release from taste cells through hemichannels. *J Neurophysiol*, 104(2):896–901 DOI: 10.1152/jn.00414.2010.
- Nayak AP, Shah SD, Michael JV, Deshpande DA. 2019. Bitter Taste Receptors for Asthma Therapeutics. *Front Physiol*, 10:884 DOI: 10.3389/fphys.2019.00884.
- Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba NJ, Zuker CS. 2001. Mammalian sweet taste receptors. *Cell*, 106(3):381–390 DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00451-2.
- Nordin S, Brämerson A, Millqvist E, Bende M. 2007. Prevalence of parosmia: the Skövde population-based studies. *Rhinology*, 45(1):50–53.
- Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quiñonez C, Jalowayski AA, Ellison DW. 1996. Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *The Laryngoscope*, 106(6):739–744 DOI: 10.1097/00005537-199606000-00014.
- Orsmark-Pietras C, James A, Konradsen JR, Nordlund B, Söderhäll C, Pulkkinen V, Pedroletti C, Daham K, Kupczyk M, Dahlén B, Kere J, Dahlén S-E, Hedlin G, Melén E. 2013. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur Respir J*, 42(1):65–78 DOI: 10.1183/09031936.00077712.
- Othieno F, Schlosser RJ, Rowan NR, Storck KA, Mattos JL, Smith TL, Soler ZM. 2018a. Taste impairment in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 8(7):783–789 DOI: 10.1002/alr.22113.
- Othieno F, Schlosser RJ, Storck KA, Rowan NR, Smith TL, Soler ZM. 2018b. Retronasal olfaction in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 128(11):2437–2442 DOI: 10.1002/lary.27187.
- Pfaffmann C. 1955. Gustatory nerve impulses in rat, cat and rabbit. *J Neurophysiol*, 18(5):429–440 DOI: 10.1152/jn.1955.18.5.429.
- Rombaux P, Weitz H, Mouraux A, Nicolas G, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. 2006. Olfactory function assessed with orthonasal and retronasal testing, olfactory bulb volume, and chemosensory event-related potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132(12):1346–1351 DOI: 10.1001/archotol.132.12.1346.

- Roper SD. 2006. Cell communication in taste buds. *Cell Mol Life Sci CMLS*, 63(13):1494–1500 DOI: 10.1007/s00018-006-6112-9.
- Roper SD, Chaudhari N. 2017. Taste buds: cells, signals and synapses. *Nat Rev Neurosci*, 18(8):485–497 DOI: 10.1038/nrn.2017.68.
- San Gabriel A, Uneyama H, Yoshie S, Torii K. 2005. Cloning and characterization of a novel mGluR1 variant from vallate papillae that functions as a receptor for L-glutamate stimuli. *Chem Senses*, 30 Suppl 1:i25-26 DOI: 10.1093/chemse/bjh095.
- Saunders CJ, Reynolds SD, Finger TE. 2013. Chemosensory Brush Cells of the Trachea. A Stable Population in a Dynamic Epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 49(2):190–196 DOI: 10.1165/rcmb.2012-0485OC.
- Shah AS, Ben-Shahar Y, Moninger TO, Kline JN, Welsh MJ. 2009. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. *Science*, 325(5944):1131–1134 DOI: 10.1126/science.1173869.
- Sharma P, Panebra A, Pera T, Tiegs BC, Hershfeld A, Kenyon LC, Deshpande DA. 2016. Antimitogenic effect of bitter taste receptor agonists on airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 310(4):L365-376 DOI: 10.1152/ajplung.00373.2015.
- Sternini C, Anselmi L, Rozengurt E. 2008. Enteroendocrine cells: a site of „taste“ in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 15(1):73–78 DOI: 10.1097/MED.0b013e3282f43a73.
- Sukumaran SK, Lewandowski BC, Qin Y, Kotha R, Bachmanov AA, Margolskee RF. 2017. Whole transcriptome profiling of taste bud cells. *Sci Rep*, 7(1):7595 DOI: 10.1038/s41598-017-07746-z.
- Suzuki T. 2007. Cellular mechanisms in taste buds. *Bull Tokyo Dent Coll*, 48(4):151–161 DOI: 10.2209/tdcpublish.48.151.
- Takai S, Yasumatsu K, Inoue M, Iwata S, Yoshida R, Shigemura N, Yanagawa Y, Drucker DJ, Margolskee RF, Ninomiya Y. 2015. Glucagon-like peptide-1 is specifically involved in sweet taste transmission. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*, 29(6):2268–2280 DOI: 10.1096/fj.14-265355.
- Taruno A, Vingtdoux V, Ohmoto M, Ma Z, Dvoryanchikov G, Li A, Adrien L, Zhao H, Leung S, Abernethy M, Koppel J, Davies P, Civan MM, Chaudhari N, Matsumoto I, Hellekant G, Tordoff MG, Marambaud P, Foskett JK. 2013. CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. *Nature*, 495(7440):223–226 DOI: 10.1038/nature11906.
- Teng B, Wilson CE, Tu Y-H, Joshi NR, Kinnamon SC, Liman ER. 2019. Cellular and Neural Responses to Sour Stimuli Require the Proton Channel Otop1. *Curr Biol CB*, 29(21):3647-3656.e5 DOI: 10.1016/j.cub.2019.08.077.
- Tizzano M, Cristofolletti M, Sbarbati A, Finger TE. 2011. Expression of taste receptors in solitary chemosensory cells of rodent airways. *BMC Pulm Med*, 11:3 DOI: 10.1186/1471-2466-11-3.

- Tizzano M, Gulbransen BD, Vandenbeuch A, Clapp TR, Herman JP, Sibhatu HM, Churchill MEA, Silver WL, Kinnamon SC, Finger TE. 2010. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(7):3210–3215 DOI: 10.1073/pnas.0911934107.
- Toros SZ, Bölükbaşı S, Naiboğlu B, Er B, Akkaynak C, Noshari H, Egeli E. 2007. Comparative outcomes of endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and nasal polyps. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*, 264(9):1003–1008 DOI: 10.1007/s00405-007-0301-5.
- Tran HTT, Herz C, Ruf P, Stetter R, Lamy E. 2018. Human T2R38 Bitter Taste Receptor Expression in Resting and Activated Lymphocytes. *Front Immunol*, 9:2949 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02949.
- Vandenbeuch A, Zorec R, Kinnamon SC. 2010. Capacitance measurements of regulated exocytosis in mouse taste cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 30(44):14695–14701 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1570-10.2010.
- Witt M. 2020. Anatomy and Development of the Human Gustatory and Olfactory Systems. In: *The Senses: A Comprehensive Reference*. Elsevier, S. 85–118 DOI: 10.1016/B978-0-12-809324-5.24204-1.
- Workman AD, Brooks SG, Kohanski MA, Blasetti MT, Cowart BJ, Mansfield C, Kennedy DW, Palmer JN, Adappa ND, Reed DR, Cohen NA. 2018a. Bitter and sweet taste tests are reflective of disease status in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 6(3):1078–1080 DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.014.
- Workman AD, Maina IW, Brooks SG, Kohanski MA, Cowart BJ, Mansfield C, Kennedy DW, Palmer JN, Adappa ND, Reed DR, Lee RJ, Cohen NA. 2018b. The Role of Quinine-Responsive Taste Receptor Family 2 in Airway Immune Defense and Chronic Rhinosinusitis. *Front Immunol*, 9:624 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00624.
- Workman AD, Palmer JN, Adappa ND, Cohen NA. 2015. The Role of Bitter and Sweet Taste Receptors in Upper Airway Immunity. *Curr Allergy Asthma Rep*, 15(12):72 DOI: 10.1007/s11882-015-0571-8.
- Xie DX, Leland EM, Seal SM, Lin SY, Rowan NR. 2021. A Systematic Review and META-ANALYSIS of Taste Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 131(3):482–489 DOI: 10.1002/lary.28827.
- Xu J, Cao J, Iguchi N, Riethmacher D, Huang L. 2013. Functional characterization of bitter-taste receptors expressed in mammalian testis. *Mol Hum Reprod*, 19(1):17–28 DOI: 10.1093/molehr/gas040.
- Yang R, Crowley HH, Rock ME, Kinnamon JC. 2000. Taste cells with synapses in rat circumvallate papillae display SNAP-25-like immunoreactivity. *J Comp Neurol*, 424(2):205–215 DOI: 10.1002/1096-9861(20000821)424:2<205::aid-cne2>3.0.co;2-f.
- Ye W, Chang RB, Bushman JD, Tu Y-H, Mulhall EM, Wilson CE, Cooper AJ, Chick WS, Hill-Eubanks DC, Nelson MT, Kinnamon SC, Liman ER. 2016. The K⁺ channel

KIR2.1 functions in tandem with proton influx to mediate sour taste transduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(2):E229-238 DOI: 10.1073/pnas.1514282112.

Yee KK, Sukumaran SK, Kotha R, Gilbertson TA, Margolskee RF. 2011. Glucose transporters and ATP-gated K⁺ (KATP) metabolic sensors are present in type 1 taste receptor 3 (T1r3)-expressing taste cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(13):5431–5436 DOI: 10.1073/pnas.1100495108.