

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

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 2022

1. Gutachter

2. Gutachter

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungsprüfung):

gez.: _____

Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Geschmacksknospen und Schmecktransduktion	1
1.2 Geschmackspapillen.....	3
1.3 Schmeckrichtungen und orale Schmeckrezeptoren	3
1.3.1 Sauer.....	5
1.3.2 Salzig	5
1.3.3 Süß.....	6
1.3.4. Bitter.....	6
1.3.5 Umami.....	7
1.4 extraorale Schmeckrezeptoren und ihre physiologische Bedeutung.....	9
1.5 Chronische Rhinosinusitis.....	12
1.5.1 Definition und Einteilung der chronischen Rhinosinusitis	12
1.5.2 Schmeckverhalten.....	13
1.5.3 Genetischer Hintergrund der Schmeckpräferenzen	14
2. Fragestellung.....	15
3. Material und Methoden.....	16
3.1 Probandenauswahl und Zielstellung.....	16
3.2 Anamnesebogen und ADS-L-Fragebogen	17
3.3 Olfaktorische Testung	18
3.3.1 Orthonasale Riechtestung mittels Sniffin Sticks.....	18
3.3.2 Retronasale Riechtestung mittels Schmeckpulver	22
3.4 Gustatorische Testung mittels Schmecksprays.....	23
3.5 Statistische Auswertung.....	24
4. Ergebnisse.....	26
4.1 ADS-L Fragebogen und der Dauer der Erkrankung	28
4.2 Olfaktorische Testung	30
4.3 Gustatorische Testung.....	32
4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	34
5. Diskussion	36
5.1 Ergebnisse der Erkrankungsdauer, Alter der Probanden und Geschlechtsanteil in den Gruppen.....	36
5.2 Auswirkung der CRS auf die Lebensqualität	36

5.3 Ergebnisse der Riechtestung	37
5.4 Gibt es einen Zusammenhang zwischen eingeschränkter Riech- und Schmeckfunktion bei CRS-Patienten?	38
5.5 Der Zusammenhang zwischen verminderter Bitterschmeckfunktion und der Präsenz von T2R-Bitterrezeptoren.....	39
6. Ausblick	41
7. Zusammenfassung.....	42
7.1 Fragestellung und Zielsetzung	42
7.2 Material und Methoden	42
7.3 Ergebnisse.....	42
7.4 Schlussfolgerung	43
8. Summary.....	43
8.1 Research question and objective	43
8.2 Material and methods	43
8.3 Results.....	43
8.4 Conclusion.....	44
9. Literaturverzeichnis	45
10. Anhang.....	54
11. Danksagung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zelltypen in Geschmacksknospen	2
Abbildung 2: Schmeckweiterleitung von der Zunge zum gustatorischen Cortex	3
Abbildung 3: Die Umami-Schmecktransduktion des T1R1/T1R3-Rezeptors	9
Abbildung 4: T2R38 in der angeborenen Immunität der Nasennebenhöhlen	10
Abbildung 5: Endoskopiebefund einer CRS mit Nasenpolypen im mittleren Nasengang.....	14
Abbildung 6: ADS-L-Fragebogen	20
Abbildung 7: Schwellen-, Diskrimination- und Identifikationstest	25
Abbildung 8: Schmeckpulver und Schmecksprays	27
Abbildung 9: Histogramm vom Alter der Probanden	29
Abbildung 10: Boxplot des ADS-L-Fragebogens	31
Abbildung 11: Boxplot des SDI	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Antwortmöglichkeiten des ADS-L-Fragebogens	19
Tabelle 2: Beispiel einer Schwellentestung	23
Tabelle 3: Konzentrationen der Lösungen für die Schmecksprays	26
Tabelle 4: Alter und Geschlecht der einzelnen CRS-Gruppen	29
Tabelle 5: Mittelwerte und Konfidenzintervall des ADS-L-Fragebogens und der Erkrankungsdauer	30
Tabelle 6: Mittelwerte und Konfidenzintervall der Gruppen (mit Probandenzahl) in Bezug auf den SDI, die einzelnen Tests des SDI sowie das retronasale Riechen	32
Tabelle 7: Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse des Gesamt-SDI sowie der Einzeltests Schwelle, Diskrimination und Identifikation der CRS-Gruppen	34
Tabelle 8: Auswertung der Schmeckspraytestung der CRS-Gruppen	35
Tabelle 9: p-Werte der Schmeckrichtungen salzig, sauer, bitter, süß, umami für die Altersgruppen 1, 2 und 3 der CRS-Gruppen KG und CRSsNPG	36
Tabelle 10: Antwortmöglichkeiten des Identifikationstestes mit Markierung der richtigen Antwort.....	56
Tabelle 11: Antwortmöglichkeiten des Schmeckpulvertests mit Markierung der richtigen Antwort.....	57

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
Abb.	Abbildung
AC	Adenylcyclase
ADS-L	Allgemeine Depressionsskala – Langform
AMP	Adenosinmonophosphat
ANOVA	analysis of variance
ASIC	acid sensing ion channels
ASM	airway smooth muscle
ATP	Adenosintriphosphat
AVI	Alanin, Valin und Isoleucin
BC	brush cells
BKCa	large-conductance Ca ²⁺ -activated K ⁺
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium
CALHM	Calcium homeostasis modulator
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CD	cluster of differentiation
CRS	chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	chronische Rhinosinusitis sans Nasal Polyps
CRSwNP	chronische Rhinosinusitis with Nasal Polyps
DAG	Diacylglycerin
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	Inosin-5'-Monophosphat
IP ₃	Inositoltriphosphat
IP3R3	IP3 Receptor 3
K ⁺	Kalium
K _{ATP}	ATP-sensitive K ⁺ channel

KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
Kir	Inwardly rectifying K ⁺
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
mGluR	metabotropic glutamate receptor
N.	Nervus
Na ⁺	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
OP	Operation
OTOP1	Otopetrin 1
P-Rezeptoren	purinerge Rezeptoren
Pat.	Patient
PAV	Prolin, Alanin und Valin
PDE	Phosphodiesterase
PDGF	Platelet-derived growth factor
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PKD	polyzystische Nierenerkrankung
PLC	Phospholipase
PROP	6-n-Propylthiouracil
PTC	Phenylthiocarbamid
SCC's	solitäre chemosensorische Zellen
SCN	sodium channel
SD	Standardabweichung
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
SGLT	sodium glucose transporter
SNARE	soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SUR	sulfonylurea receptor
T1R/T2R	Taste receptor type 1/Taste receptor type 2
T1R1/T1R3	Taste receptor type 1 member 1/Taste receptor type 1 member 3
TASR	taste receptor
TRC	Schmeckrezeptorzellen
TRPM	transient receptor potential channels
T2R38/TAS2R38	Taste receptor 2 member 38
u.a.	unter anderem

z.B.

zum Beispiel

1. Einleitung

Wer kennt es nicht? Den verminderten Appetit bis hin zur Appetitlosigkeit bei einer Erkältung. Auch ein vermindertes Riechempfinden ist vielen bekannt. Spätestens seit der Covid-19-Pandemie ist das Bewusstsein für olfaktorische und gustatorische Funktionsstörungen vermehrt in den Fokus der Bevölkerung geraten. Der Riech- und Schmecksinn hat in unserem alltäglichen Leben neben dem Genuss von Speisen und Getränken auch noch andere Funktionen. Dazu zählen zum Beispiel (z.B.) die Warnung vor gefährlichen Substanzen und die Rolle als Wächter zur Steuerung der Nahrungsaufnahme. (Othieno et al., 2018a)

Vor der Pandemie waren auch schon andere Gründe für vermindertes Riech- und Schmeckempfinden bekannt. Dazu gehören zum Beispiel (z.B.) posttraumatische, idiopathische und sinonasale Ursachen. Die sinonasalen Erkrankungen (zu denen die chronische Rhinosinusitis gehört) zählen bei Patienten (Pat.), die an Riechstörungen leiden, mit einer Prävalenz von 53% zu den häufigsten Ursachen. (Damm et al., 2004)

Riechstörungen im Zusammenhang mit einer chronischen Rhinosinusitis (CRS) wurden in den vergangenen Jahren intensiv untersucht. Im Gegensatz dazu sind gustatorische Funktionsstörungen bei einer CRS bisher weniger erforscht. Es gibt allerdings erste Studien, die darauf hinweisen, dass die Wahrnehmung des Bittergeschmacks bei CRS-Pat. eingeschränkt ist. Dies wurde mithilfe von Schmecktests geprüft. Als Schmeckstoff wurde eine Substanz verwendet, die als breiter Agonist des taste receptor 2 (T2R) -Rezeptors gilt. Dieser zählt zu den Bitterschmeckrezeptoren. (Workman et al., 2018a; Lin et al., 2020) Erste Erkenntnisse lassen vermuten, dass eine geringere Präsenz von T2R-Rezeptoren mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber der Wahrnehmung des Bittergeschmacks zusammenhängt. (Lee und Cohen, 2015; Workman et al., 2015) Am besten untersucht ist bisher der TAS2R38-Rezeptor. Es wurde eine Korrelation zwischen dem Taste receptor 2 member 38 (TAS2R38)-Genotyp und der Prävalenz von bakteriellen gramnegativen Infektionen in den oberen Atemwegen gefunden. (Lee und Cohen, 2015)

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Riech- und Schmeckempfinden bei sinonasalen und postviralen Erkrankungen. Es soll untersucht werden, ob CRS-Pat. ein eingeschränktes Schmeckempfinden haben und dies insbesondere auf die Schmeckrichtung bitter zutrifft.

1.1 Geschmacksknospen und Schmecktransduktion

Die Geschmacksknospen stellen die primären Schmeckorgane dar und bestehen aus 50-100 spezialisierten Schmeckrezeptorzellen (TRCs). (Ishimaru, 2009; Khan et al., 2019) Sie befinden sich hauptsächlich in der Mundschleimhaut, in den zirkumvallaten und pilzförmigen

Papillen der Zunge, 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.

Geschmacksknospen überprüfen Lebensmittel und Getränke bezüglich ihrer chemischen Zusammensetzung auf Schmeckhaftigkeit, Nährstoffgehalt und Toxizität. (Roper und Chaudhari, 2017)

Jede Geschmacksknospe besteht aus 4 unterschiedlichen Zelltypen. Die Typ I- und IV- Zellen scheinen keine Schmeckfunktion zu haben. (Suzuki, 2007)

Abbildung (Abb.) 1: Zelltypen in Geschmacksknospen - vier molekularbiologisch und morphologisch verschiedene Zelltypen befinden sich in Geschmacksknospen: Typ I und IV haben keine Schmeckfunktion, Typ II und III sorgen für die Weiterleitung von Schmeckstoffen (modifiziert nach Kinnamon und Finger, 2019 - Zelltypen in Geschmacksknospen.png)

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 Schmeckrichtungen. (Kinnamon und Finger, 2019) 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) Binden süße, bittere oder umami Schmeckstoffe an den GPCR-Rezeptor der Typ-II-Geschmacksknospenzellen, wird ein Aktionspotenzial ausgelöst, was den CALHM1/CALHM3-Kanal aktiviert. Dadurch werden Neurotransmitter (ATP) freigesetzt. (Ma et al., 2018)

Um die Freisetzung synaptischer Vesikel zu gewährleisten, nutzen die Typ-III-Zellen eine konventionelle Synapse mit spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen. Die Typ-III-Zellen führen im Gegensatz zu Typ-I- und II-Zellen eine depolarisationsinduzierte regulierte Exozytose durch, um Transmitter freizusetzen und afferente Geschmacksnervenfasern zu aktivieren. Die Exozytose ist ein Vorgang, bei dem die Vesikel und Plasmamembran fusionieren. Durch diesen Mechanismus geben viele kernhaltige Zellen ihren Vesikelinhalt frei. (Vandenbeuch et al., 2010)

An dem apikalen Teil der Geschmacksknospenzellen findet die molekulare Erkennung von Schmeckstoffen statt, die schlussendlich zur sensorischen Wahrnehmung (wie z.B. sauer, salzig, usw.) führt. (Roper und Chaudhari, 2017)

Die Übertragung des Ausgangssignales der Geschmacksknospen an das zentrale Nervensystem erfolgt über Synapsen zwischen Schmeckrezeptorzellen und primären sensorischen afferenten Fasern. (Kohno et al., 2005) Die Schmecksinnesnerven Nervus (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: Schmeckweiterleitung von der Zunge zum gustatorischen Cortex (modifiziert nach Ahmad und Dalziel, 2020 - Schematische Darstellung der Geschmackssignalübertragung zwischen Zunge und Gehirn.png)

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. 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) Jede pilzförmige Papille besitzt 0-20 Geschmacksknospen (durchschnittlich 2 -4 Knospen), das heißt (d.h.) nicht jede muss Geschmacksknospen aufweisen. Insgesamt befinden sich ca. 2500 Geschmacksknospen auf den vorderen zwei Dritteln der Zunge. (Khan et al., 2019)

1.3 Schmeckrichtungen und orale Schmeckrezeptoren

Die 5 grundlegenden Schmeckrichtungen 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 beziehungsweise (bzw.) unreife Lebensmittel. (Behrens und Meyerhof, 2013)

Die Wahrnehmung der Schmeckrichtungen bitter, süß und umami erfolgt über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR-Rezeptoren; G protein-coupled receptor). Heterotrimere GPCRs stellen die größte Rezeptorfamilie bei den Säugetieren. Die Schmeck-GPCRs, die in spezialisierten TRCs innerhalb der Geschmacksknospen lokalisiert sind, unterscheiden sich in Typ I und II. (Ahmad und Dalziel, 2020) Typ I (TAS1R; TAS = taste receptor) sind obligate Heterodimere, die als Süß- (TAS1R2/TAS1R3) oder Umami- (TAS1R1/TAS1R3) Schmeckrezeptoren fungieren. (Li et al., 2002; Ahmad und Dalziel, 2020) Typ II-Schmeckrezeptoren (TAS2R) hingegen sind monomere Bitter- oder kokumi-/kalziumempfindliche Rezeptoren. (Ahmad und Dalziel, 2020) Bemerkenswert ist, dass eine einzige Schmeckrezeptorzelle eine Vielzahl an T2Rs exprimiert. Das könnte bedeuten, dass jede Zelle mehrere Schmeckstoffe 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 Schmeckstoff 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 (Adenosintriphosphat) wurde dabei als entscheidender Neurotransmitter für alle Schmeckrichtungen 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 Schmeckreize durch die Typ-III-Zellen exprimiert wird, aktiviert die Geschmacksnervenfasern über 5-HT₃-Rezeptoren, welche an der neuronalen Schmeckreaktion 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 Schmeckqualität 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 (TRPM = transient receptor potential channels) und TRPM4/14 für eine Depolarisierung der Zelle endet. Über spannungsgesteuerte Natriumkanäle (SCN2A, SCN3A und SCN9A/15; SCN = sodium channel) wird schließlich ein Aktionspotenzial erzeugt. (Kinnamon und Finger, 2019)

1.3.1 Sauer

Die säuresensitiven Ionenkanäle ASICs (acid sensing ion channels) und die polyzystische Nierenerkrankung (PKDs) sind für die Sauer-Schmeckwahrnehmung 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 Wasserstoff- (H^+ -) Ionen durch einen apikalen Ionenkanal (Chang et al., 2010). Einige Jahre später wurde dieser als Otopetrin 1 (OTOP1) 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 (Kir = Inwardly rectifying K^+) Kalium- (K^+ -) Kanäle, was die Depolarisierung der einströmenden H^+ -Ionen verstärkt. (Ye et al., 2016; Kinnamon und Finger, 2019) Dies aktiviert spannungsabhängige Natrium- (Na^+) -Kanäle (SCN2A/15), welche Aktionspotenziale erzeugen, die wiederum spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle (Ca^{2+} = Calcium) auslösen und synaptische Vesikel freisetzen. (Vandenbeuch et al., 2010; Kinnamon und Finger, 2019)

1.3.2 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 Natriumchlorid- (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) Epithelial Natrium channel (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)

1.3.3 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 (GLUT = Glucosetransporter), SGLT1 (SGLT = sodium glucose transporter), SUR1 (SUR = sulfonylurea receptor) und ATP-sensitive K^+ channel (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) Glucosetransporter 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)

1.3.4. 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 Schmeckrezeptorzellen 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)

1.3.5 Umami

Die Wahrnehmung des Umami-Geschmacks wird durch L-Glutamat ausgelöst. (Kinnamon, 2009) Die TAS1R1/TAS1R3- Schmeckrezeptoren 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 $_3$ R3-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 Cyclisches Adenosinmonophosphat- (cAMP-) Konzentration zur Folge hat. Wird das Schmeckgewebe mit umami stimuliert, sinkt somit der zyklische AMP-Spiegel (AMP = Adenosinmonophosphat). (Kinnamon, 2009)

Abbildung 3: Die Umami-Schmecktransduktion des T1R1/T1R3-Rezeptors

AC = Adenylcyclase, AMP = Adenosinmonophosphat, ATP = Adenosintri-phosphat, Ca²⁺ = Calcium, cAMP = Cyclisches Adenosinmonophosphat, DAG = Diacylglycerin, IP3 = Inositoltrisphosphat, IP3R3 = Inositoltrisphosphat Receptor 3, Na⁺ = Natrium, PDE = Phosphodiesterase, PIP₂ = Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, PLCβ2 = Phospholipase Cβ2, T1R1/T1R3 = Taste receptor type 1 member 1/ Taste receptor type 1 member 3, TRPM5 = transient receptor potential channels
(modifiziert nach Kinnamon, 2009 - Modell zur Veranschaulichung der Signalgeber, die dem Umami-Rezeptor T1R1/T1R3 nachgeschaltet sind)

Neben dem bereits erwähnten Rezeptor gibt es weitere Rezeptoren, die an der Umami-Schmeckwahrnehmung beteiligt sind: die mGluR1- und mGluR4-Rezeptoren (mGluR = metabotropic glutamate receptor). (Chaudhari et al., 2000; San Gabriel et al., 2005) Der mGluR4-Rezeptor wurde ursprünglich im Gehirn identifiziert. Der von den Autoren entdeckte Rezeptor im Schmeckgewebe („Schmeck-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)

1.4 extraorale Schmeckrezeptoren und ihre physiologische Bedeutung

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

Hierbei werden die Bitterschmeckrezeptoren 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 Bitterschmeckrezeptoren, 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 des mukoziliären Transports und besitzt bakterizide Eigenschaften im Schleim. (Adappa et al., 2014; Adappa et al., 2016)

Abbildung 4: 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 (modifiziert nach Lee and Cohen, 2015 - T2R38 in der angeborenen Immunität der Nasennebenhöhlen.png)

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 = brush cells), 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) Taste receptor 2 member 38 (TAS2R38), ein Bitterschmeckrezeptor, 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 Süßschmeckrezeptoren 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 Bitterschmeckrezeptors 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 Süßschmeckrezeptoren (T1R) wirken durch entsprechende süße Liganden auf die Immunabwehr ein, indem sie die eben genannte Reaktion der Bitterschmeckrezeptoren unterdrücken. (Lee et al., 2017) Die SCCs nehmen Kontakt zu den Trigeminalsensorfasern 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+ - (CD = cluster of differentiation) 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 Immunglobulin-E- (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 Blutleukozyten 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 Bitterschmeckstoffe, 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 Bitterschmeckwahrnehmung führt, zeigen TAS2R in anderen Zelltypen eine andere Wirkungsweise. In der glatten Muskulatur der Atemwege (ASM = airway smooth muscle) 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 G α q-gekoppelten Bronchokonstriktion. (Deshpande et al., 2010) Die glatten Muskelzellen der Atemwege besitzen Calcium-aktivierte Kaliumkanäle, die sogenannten BKCa-Kanäle (BKCa = BK Channel). (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 Deshpande 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 Platelet-derived growth factor (PDGF), wird durch Bitterschmeckrezeptor-Agonisten wie Saccharin, Chinin und Chloroquin in vitro gehemmt. (Sharma et al., 2016)

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass durch gewisse Bitterstoffe die Bitterschmeckrezeptoren 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 chronischen Rhinosinusitis

Entzündliche Erkrankungen der Nase bzw. der Nasennebenhöhle sind mit einer Prävalenz von 53% die häufigste Ursache für Riechstörungen bei Pat., die an einer Hyp- und Anosmie leiden. Postvirale Erkrankungen haben einen Anteil von 11%. (Damm et al., 2004)

Werden Riechstörungen betrachtet, die an Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde- (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 verschleimten Rachen verursacht, aber auch Hyposmie und Kopfschmerzen spielen subjektiv eine Rolle. (Damm et al., 2002) Sie hat im europäischen Raum eine Prävalenz von etwa 10%. (Cuevas und Zahnert, 2015)

Ein Kardinalsymptom der CRS ist die Riechstörung. Sowohl der Schmeck- als auch der Riechsinn spielen zusätzlich zu ihrer Bedeutung beim Essen eine wichtige Rolle bei der Arbeit als Wächter zur Steuerung der Nahrungsaufnahme sowie bei der Warnung vor gefährlichen Substanzen. (Othieno et al., 2018a)

Die Behandlung mit Antibiotika führt meist nicht zur Elimination der Erkrankung, sondern fördert vielmehr eine Zunahme der Antibiotika-Resistenz. (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, unter anderem (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 in der Regel (i.d.R.) in beiden Nasengängen vor, wobei die Größe nicht identisch sein muss. (Hopkins, 2019)

Abbildung 5: Endoskopiebefund einer CRS mit Nasenpolypen im mittleren Nasengang (Quelle: Cuevas und Zahnert, 2015)

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 Schmecksinns. In der Vergangenheit wurden diese Probleme mit einer Riechstörung 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 von den CRS-Pat. ebenso weniger intensiv wahrgenommen, allerdings ist der Unterschied nicht so stark ausgeprägt wie bei den beiden oben genannten Stoffen. Bezüglich des Schmeckens von Salz wurden in dieser Studie keine Unterschiede zwischen CRS - Pat. und der Kontrollgruppe gefunden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass CRS-Patienten dieser Studie bittere

Schmeckstoffe weniger intensiv empfanden, jedoch süße Reize intensiver als die Kontrollgruppe. (Lin et al., 2020)

1.5.3 Genetischer Hintergrund der Schmeckpräferenzen

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 Schmeckwahrnehmung 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 Schmeckqualität bitter hinsichtlich des genetischen Hintergrundes, seitdem Fox 1932 den PTC-Verkosterstatus (Fox, 1932) entdeckte. (Diószegi et al., 2019) Grund für die Variation der menschlichen Bitterschmeckwahrnehmung sind drei Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs; Single Nucleotide Polymorphism) in der kodierenden Region des TAS2R38-Gens, welche zu Aminosäureveränderungen führen. Das TAS2R38-Gen ist das am häufigsten untersuchte, jedoch sind auch weitere Schmeckrezeptor-Typ-2-Gene (T2Rs) an der Bitterschmeckwahrnehmung 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 Schmeckempfindlichkeit 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 Kohlendensäureanhydrase 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. Fragestellung

Durch die Covid-19-Pandemie ist das Bewusstsein für Riech- und Schmeckstörungen in der Bevölkerung gestiegen. Aber auch schon vor der Pandemie haben Riechen und Schmecken unser Leben beeinflusst. Riech- und Schmecksinn schützen einerseits vor Gefahren, andererseits bestimmen sie das soziale Umfeld mit, da der Geruch unseres Gegenübers über Sympathie oder Antipathie entscheidet. Der Schmecksinn 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 Schmeckverlust einzelner Schmeckrichtungen 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 Schmeckrichtung bitter zutrifft.

3. Material und Methoden

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Kontroll-Fall-Studie, welche in Übereinstimmung mit den Richtlinien von Helsinki steht. Diese wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität unter der Projektnummer EK251112006 positiv begutachtet.

3.1 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.

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

In der Hauptgruppe waren Pat. eingeschlossen, die eine Sinusitis maxillaris hatten und Nasenpolypen (CRSwNP) oder keine Nasenpolypen (CRSsNP) aufwiesen. Zu der CRSwNP-Gruppe gehörten 190 Teilnehmer und 134 zu der CRSsNP-Gruppe.

Die Einschlusskriterien waren: 18 Jahre und älter, diagnostizierte Riechstörung in einem spezialisierten Riech- und Schmeckzentrum.

Mit eingeschlossen waren auch Probanden, die sich einer Nasennebenhöhlen-OP (OP = Operation) unterzogen hatten.

Ausschlusskriterien waren: Neurodegenerative Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen und Ageusie.

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 in die Studie aufgenommen. Manche Probanden waren mehr als einmal in der Sprechstunde vorstellig, auch diese Daten wurden erfasst.

Ziel der Studie war der Vergleich von Probanden mit postviralen und sinonasalen Ursachen von Riechstörungen bezüglich (bzgl.) des Schmeckverhaltens, also ob CRS-Pat. eine

eingeschränkte Bitterfunktion aufwies, was durch eine einfache und schnelle Messung der gustatorischen Funktion geprüft wurde.

3.2 Anamnesebogen und ADS-L-Fragebogen

Pat., die in die Sprechstunde des Riech- und Schmeckzentrums kommen, füllen zuerst einen Anamnesebogen aus. 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
- Form der subjektiven Beeinträchtigung: Riechen, Feingeschmack, Schmecken
- Stärke der Beeinträchtigung: mäßig, mittel, stark, extrem stark
- Beginn: plötzlich, allmählich, unbekannt
- 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 alles „Negativfragen“. Man hat hierbei 4 Antwortmöglichkeiten (0-3).

Tabelle 1: Antwortmöglichkeiten des ADS-L-Fragebogens

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)

Abbildung 6: ADS-L-Fragebogen

Bei den „Negativfragen“ entsprechen die Punkte den Zahlen im Tabellenkopf. Bei den „Positivfragen“ wird anders herum gezählt (0 = 3 Punkte, 1 = 2 Punkte, 2 = 1 Punkt, 3 = 0/kein Punkt).

Zur Auswertung rechnet 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. In der Studie wurde ein Cut-Off-Wert von 16 verwendet, um das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer Depression zu bewerten.

3.3 Olfaktorische Testung

3.3.1 Orthonasale Riechtestung mittels Sniffin Sticks

Das orthonasale Riechvermögen wurde mithilfe der „Sniffin Sticks“ untersucht. 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 (Holm) 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- (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) 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 die Vermeidung der Umgebungskontamination durch Gerüche, ein Verhindern des Stiftaustrocknens 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 Zweiserschritten 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 Stifetriplett 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 $5,25 \left((6+5+6+4) / 4 \right)$.

Tabelle 2: Beispiel einer Schwellentestung. „X“ steht für die richtige und „-“ für die falsche Antwort. Die Umkehrpunkte sind rot eingekreist. Für das Gesamtergebnis werden die Punkte der letzten 4 Spalten addiert und durch 4 dividiert. In diesem Beispiel beträgt das Ergebnis 5,25.

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

Danach wird der **Diskriminationstest** durchgeführt. Auch hier stehen 16 Stifetriplets 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 Triplets 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 Stifetriplets 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)

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. 1 im Anhang).

Nach Durchführung der Einzeltests erfolgt die Auswertung. Dafür werden die jeweils erreichten Punkte der 3 Einzeltests addiert und das Ergebnis entsprechend eingeordnet. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 48 Punkte. Anhand der Punktzahl kann eine Einteilung in Normosmie, Hyposmie und Anosmie vorgenommen werden. Die Abgrenzung der Normosmie von der Hyposmie ist altersspezifisch, mit zunehmendem Alter sinkt der Wert. (Kobal et al., 2000) In der Altersgruppe 16-35 Jahre gilt 30,3 als Normwert, bei den 36-55 - Jährigen 27,3 und 19,6 bei Probanden über 55 Jahre. (Hummel et al., 2007) 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) Die Werte für eine Hyposmie und Anosmie sind nicht altersspezifisch getrennt. Bei einem Wert kleiner als 16,5 spricht man von einer funktionellen Anosmie. (Hummel et al., 2007)



Abbildung 7: Schwellen-, Diskrimination-, Identifikationstest. Auf dem Bild links und in der Mitte sind die Stiftetriplets der Schwellen- und Diskriminationstestung zu sehen. Die zuerst genannte ist durch schwarze, die Diskriminationstestreihe durch grüne Streifen markiert. Im Schwellentest riecht immer nur einer der drei Stifte, beim Diskriminationstest riechen zwei Stifte gleich und einer anders. Rechts sind die Stifte des Identifikationstests erkennbar. Bei diesem werden 16 Stifte und jeweils 4 Antwortmöglichkeiten aus einem Heft präsentiert, wobei der Proband sich für eine Antwort entscheiden muss.

3.3.2 Retronasale Riechtestung mittels Schmeckpulver

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 Schmeckwahrnehmung, weswegen bei Pat., die über „Schmeckstörungen“ klagen, neben dem Geschmack auch das Riechen getestet werden sollte. (Hummel und Welge-Lüssen, 2009)

Bei dieser Testung wird ebenfalls das sogenannte „forced choice“-Prinzip angewendet, d.h. bei der Entscheidung der Schmeckempfindung 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. 2 im Anhang)

3.4 Gustatorische Testung mittels Schmecksprays

Die Schmecksprays enthalten überschwellige Konzentrationen der fünf Grundschmeckrichtungen süß, sauer, salzig, bitter und umami. Sie stehen in Glasfläschchen mit Sprühkopf in flüssiger Form zur Verfügung. Die Lösungen enthalten folgende Konzentrationen:

Tabelle 3: Konzentrationen der Lösungen für die Schmecksprays

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

Zur Durchführung des Testes wird der Proband gebeten, seinen Mund zu öffnen und die Zunge heraus zu strecken. Dann erfolgt das Sprühen der Schmecklösung möglichst auf die Zungenmitte. Ein Sprühstoß enthält ein Volumen von ca. 150µl (µl = Mikroliter). Der Proband sollte den Mund schließen, hin- und herspülen und vermuten, um welche Schmeckrichtung 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 8: Links: Schmeckpulver in Gläschen mit Antwortkatalog. Die verschiedenen Schmeckpulver werden dem Probanden durch kleine Löffel in den Mund gegeben und mithilfe des Antwortkatalogs muss sich für eine Antwort entschieden werden.

Rechts: Schmecksprays sortiert nach süß, salzig, sauer, bitter und umami

3.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit STATA/IC 16.1 für Mac (StataCorp, Texas, USA). 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 der ANOVA ergaben.

4. 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 beinhaltete Probanden, deren Grund für die Riech- und Schmeckstörungen sinonasale Beschwerden waren und die keine Polyposis aufwiesen. Die zweite Gruppe hatte ebenfalls sinonasale Beschwerden, aber zudem trat bei diesen noch eine Polyposis auf. Die dritte Gruppe entspricht der Kontrollgruppe, bei der eine postvirale Symptomatik Ursache der Erkrankung war.

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 betrug 57 Jahre, die Standardabweichung 13,2. (siehe Histogramm) Der Modalwert lag bei 55, d.h. 55 Jahre ist das Alter, welches am meisten auftrat.

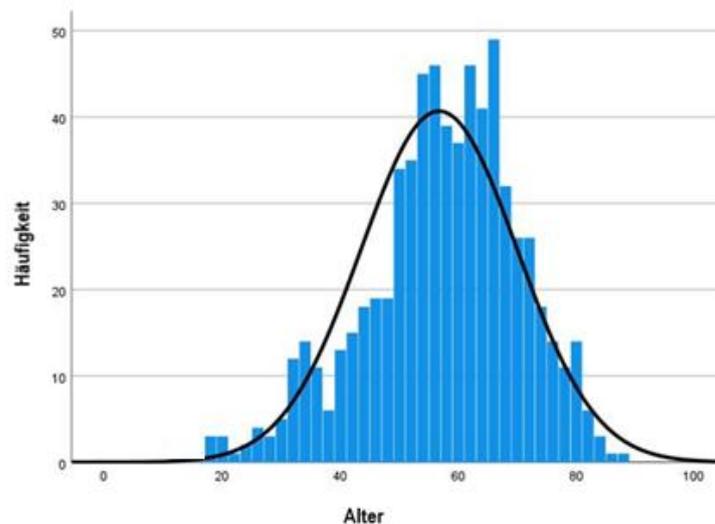


Abbildung 9: Histogramm vom Alter der Probanden. Der Mittelwert betrug 57 Jahre, die Standardabweichung 13,2.

Die Gruppe der CRS-Probanden ohne Polypen bestand 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 ergab sich ein Mittelwert von 53,3 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,3, der Altersdurchschnitt der CRSwNPG betrug 54,9 Jahre (Standardabweichung 13,4) und für die KG lag dieser bei 59,1 Jahre (Standardabweichung 12,3). Die Daten sind in den folgenden Histogrammen dargestellt.

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.

Tabelle 4: Alter und Geschlecht der einzelnen CRS-Gruppen

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

4.1 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 zeigte: ($F(2) = 1,217$; $p = 0,299$). In der folgenden Tab. 9 sind die Mittelwerte und das Konfidenzintervall der Gruppen bzgl. des Fragebogens dargestellt.

Tab. 5: Mittelwerte und Konfidenzintervall des ADS-L-Fragebogens und der Erkrankungsdauer

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

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

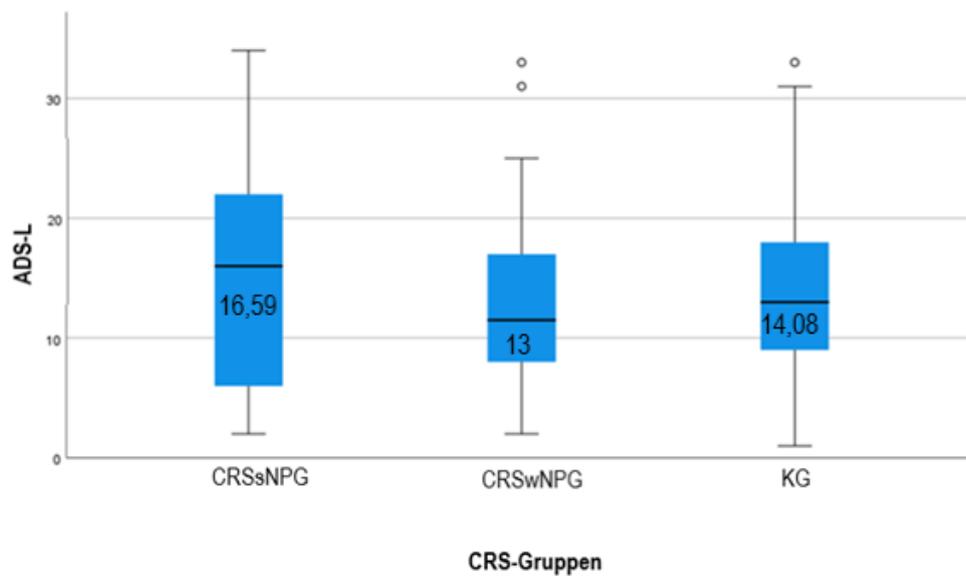


Abbildung 10: Boxplot des ADS-L-Fragebogens. Die CRSsNPG erreichte im Durchschnitt die höchste Punktzahl, verzeichnete also die schlechtesten Werte, die CRSwNPG die Besten.

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 aufwies, gefolgt von CRSsNPG, die KG erreichte die kürzeste Krankheitsdauer.

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 Krankheitsdauer der Gruppen CRSsNPG und KG ($p < 0,001$; 95% KI: 33,68;64,39) sowie zwischen der CRSwNPG und der KG ($p < 0,001$; 95% KI: 51,53;78,81). Keinen signifikanten Unterschied ergab der Vergleich der CRS-Gruppen CRSsNPG und CRSwNPG ($p = 0,072$).

4.2 Olfaktorische Testung

Die Testung des Riechvermögens wurde mit Hilfe der Sniffin Sticks durchgeführt. Für den SDI wurde ein Boxplot (Abb. 19) erstellt, wo die Ergebnisse anschaulich dargestellt sind.

Tabelle 6: Mittelwerte und Konfidenzintervall der Gruppen (mit Probandenzahl) in Bezug auf den SDI, die einzelnen Tests des SDI sowie das retronasale Riechen

	CRSsNPG (n=132)	CRSwNPG (n=190)	CRS kombiniert (n=324)	KG (n=310)
<i>SDI gesamt</i>	18.70 (95% KI: 17.2;20.2)	15.41 (95% KI: 14.31;16.51)	16.77 (95% KI: 15.85;17.69)	20.55 (95% KI: 19.71;21.39)
<i>Schwelle</i>	2.62 (95% KI: 2.22;3.01)	1.93 (95% KI: 1.66;2.2)	2.23 (95% KI: 2;2.46)	3.07 (95% KI: 2.75;3.39)
<i>Diskrimination</i>	8.04 (95% KI: 7.41;8.66)	6.8 (95% KI: 6.32;7.28)	7.30 (95% KI: 6.92;7.7)	8.9 (95%KI: 8.54;9.25)
<i>Identifikation</i>	8.06 (95% KI: 7.35;8.77)	6.7 (95% KI: 6.15; 7.25)	7.28 (95% KI: 6.83;7.72)	8.72 (95% KI: 8.33;9.1)
<i>retronasal</i>	11.88 (95% KI: 9.58;14.17)	11 (95% KI: 9.12;12.88)	11.2 (95% KI: 9.76;12.64)	13.57 (95% KI: 12.79;14.35)

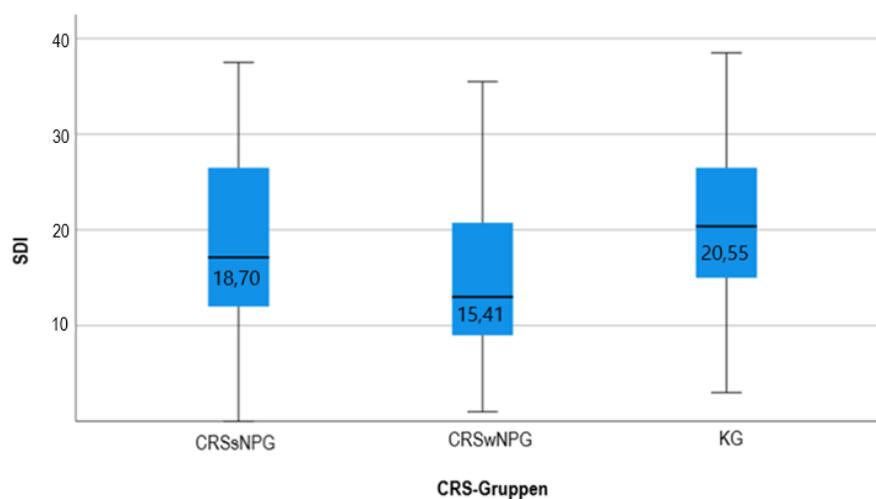


Abbildung 11: Boxplot des SDI. Die KG erreichte die meiste Punktzahl, danach folgte die CRSsNPG und die CRSwNPG schnitt am schlechtesten ab.

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

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

S: $F(3) = 12,6, p < 0,001$

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

I: $F(3) = 17,4, p < 0,001$

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% KI: 1,22;5,48) sowie CRSwNPG und KG ($p < 0,001$; 95% KI: 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.

Tabelle 7: Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse des Gesamt-SDI sowie der Einzeltests Schwelle, Diskrimination und Identifikation der CRS-Gruppen. Die CRS-Gruppen CRSsNPG und CRSwNPG sowie KG und CRSwNPG unterschieden sich sowohl im SDI als auch in den Einzeltests. Dabei schnitten die CRSsNPG und KG im Vergleich immer besser ab als die CRSwNPG. Bei dem Diskriminationstest gab es zwischen der KG und der CRSsNPG noch einen signifikanten Unterschied. Die KG erreichte 0,86 Punkte mehr als die CRSsNPG.

<i>Abhängige Variable</i>	(I) CRS-Gruppe	(J) CRS-Gruppe	Mittlere Differenz	95% KI	Signifikanz
<i>SDI</i>	CRSsNPG	CRwNPG	3,35	1,22;5,48	0,001
<i>SDI</i>	KG	CRSwNPG	5,20	3,47;6,92	< 0,001
<i>Schwelle</i>	CRSsNPG	CRSwNPG	0,68	0,01;1,36	0,047
<i>Schwelle</i>	KG	CRSwNPG	1,15	0,60;1,70	< 0,001
<i>Diskrimination</i>	CRSsNPG	CRSwNPG	1,24	0,33;2,15	0,003
<i>Diskrimination</i>	KG	CRSsNPG	0,86	0,03;1,69	0,041
<i>Diskrimination</i>	KG	CRSwNPG	2,10	1,36;2,83	< 0,001
<i>Identifikation</i>	CRSsNPG	CRSwNPG	1,36	0,35;2,37	0,004
<i>Identifikation</i>	KG	CRSwNPG	2,01	1,19;2,83	< 0,001

Die Ergebnisse in Tab. 11 lassen rückschließen, dass sich die CRS-Gruppen CRSsNPG und CRSwNPG in allen 3 Einzeltests unterschieden, genau wie die KG und die CRSwNPG. Zum Beispiel erreichte im SDI die CRSsNPG im Schnitt 3,35 mehr Punkte als die CRSwNPG. Einzig bei dem Einzeltest Diskrimination gab es noch Unterschiede zwischen der KG und der CRSsNPG. wobei die KG 0,86 Punkte mehr hatte als die CRSsNPG.

4.3 Gustatorische Testung

Die gustatorische Testung erfolgte mittels Schmecksprays. Es wurden die 5 Grundschmeckrichtungen süß, salzig, sauer, bitter und umami ausgewertet. Beim Vergleich der postviralen und der sinonasalen Gruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied

festgestellt. Allerdings hat die CRSsNPG weniger bitter wahrgenommen als die postvirale Gruppe ($p=0,089$).

Salzig und bitter wurde durch die Gruppe nach der Viruserkrankung tendenziell besser erkannt als durch die 2 CRS-Gruppen CRSwNP und CRSsNP. Dagegen schmeckte die postvirale Gruppe süß und sauer tendenziell schlechter als die CRSwNPG und CRSsNG. Umami wurde tendenziell am besten von der CRSwNPG erkannt. Allerdings sind die zuletzt genannten Ergebnisse wie erwähnt nicht signifikant (Tab. 13). Es wurde in der Datenerhebung festgelegt, dass 0 für Schmeckspray nicht erkannt und 1 für Schmeckspray erkannt steht. D.h. je näher ein Ergebnis an 1 liegt, umso besser wurde die jeweilige Schmeckrichtung erkannt.

Tabelle 8: Auswertung der Schmeckspraytestung der CRS-Gruppen: 0 wurde festgelegt für Schmeckspray nicht erkannt und 1 für Schmeckspray erkannt. D.h. umso höher das Ergebnis, umso besser wurde die Schmeckrichtung erkannt.

	Post-viral (N=351)	CRSwNP (N=190)	CRSsNP (N=134)	CRS kombiniert (N=324)
süß	0.95 (95% KI: 0.93;0.97)	0.96 (95% KI: 0.94;1,0)	0.96 (95% KI: 0.93;1,0)	0.96 (95% KI: 0.94;0.98)
salzig	0.93 (95% KI: 0.91;0.96)	0.91 (95% KI: 0.87;0.95)	0.93 (95% KI: 0.89; 0.98)	0.92 (95% KI: 0.89;0.95)
sauer	0.92 (95% KI: 0.89;0.95)	0.92 (95% KI: 0.88;0.96)	0.93 (95% KI: 0.88;0.97)	0.92 (95% KI: 0.89;0.95)
bitter	0.95 (95% KI: 0.93;0.97)	0.94 (95% KI: 0.91;0.98)	0.91 (95% KI: 0.86;0.96)	0.93 (95% KI: 0.90;0.96)
umami	0.90 (95% KI: 0.86;0.93)	0.91 (95% KI: 0.85;0.98)	0.8 (95% KI: 0.69;0.92)	0.86 (95% KI: 0.8;0.93)
Parageusie	4	0	0	0
Phantogeusie	0	0	0	0

Wir nahmen im Rahmen der gustatorischen Testung eine weitere Einteilung in Altersgruppen vor, da bei der Untersuchung der Gesamtheit der Probanden keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden.

Die Einteilung der Altersgruppen erfolgte analog zu Vorstudien. (Kobal et al., 2000) Es wurden drei Gruppen gebildet: Gruppe 1 umfasste das Alter 18 – 54 Jahre (N=260, Mittelwert 44.32 (Standardabweichung = SD 8.5)), Gruppe 2 55 – 64 Jahre (N=209, Mittelwert 59.38 (SD 2.9)) und Gruppe 3 65 Jahre und älter (N=201, Mittelwert 71.09 (SD 5.2)).

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

Tabelle 9: p-Werte der Schmeckrichtungen salzig, sauer, bitter, süß, umami für die Altersgruppen 1, 2 und 3 der CRS-Gruppen KG und CRSsNPG

<i>Altersgruppe</i>	Salzig	Sauer	Bitter	Süß	umami
18-54 Jahre	0,41	0,53	0,33	0,44	0,08
55-64 Jahre	0,89	0,93	0,89	0,91	0,74
> 65 Jahre	0,77	0,47	0,01	0,96	0,20

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

- Die CRS-Gruppe war im Durchschnitt insgesamt jünger als die Kontrollgruppe.
- Bei der Ausprägung der Depressivität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.
- Bezüglich der Dauer der Erkrankung zeigte sich ein signifikanter Unterschied, die Kontrollgruppe war insgesamt kürzer erkrankt.
- In der olfaktorischen Testung erzielte die CRS-Gruppe ein signifikant schlechteres Ergebnis als die Kontrollgruppe.
- Die Schmeckfunktion war in beiden Gruppen ähnlich, mit Ausnahme der Bitterschmeckfunktion, die tendenziell geringer in der CRS-Gruppe war.

- Bei der Einteilung in Altersgruppen zeigte sich in der ältesten Altersgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen der CRSsNP- und der Kontrollgruppe in der Bitterfunktion

5. Diskussion

5.1 Ergebnisse der Erkrankungsdauer, Alter der Probanden und Geschlechtsanteil in den Gruppen

Bei der Dauer der Erkrankung ergab sich in der 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 waren 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)

Bzgl. des Alters waren die Voraussetzungen für die CRS-Gruppe aufgrund des jüngeren Alters im Gegensatz zur KG besser. Man hätte also erwarten können, dass die CRS-Gruppe in der Riech- und Schmeckfunktion überlegen ist. Da die Ergebnisse dies nicht zeigten, scheint das Alter weniger Bedeutung zu haben, der CRS-Effekt war demnach allerdings umso größer.

Beim Geschlechtsvergleich hat man in der KG bessere Ergebnisse als in der CRS-Gruppe erwarten können, da sie mit einem höheren Frauenanteil bessere Voraussetzungen hatten. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen.

5.2 Auswirkung der CRS auf die Lebensqualität

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 aufwies. Das Ergebnis lag allerdings nur knapp über der Grenze.

Es hätten andere Ergebnisse bezüglich der CRSwNPG 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.

5.3 Ergebnisse der Riechtestung

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 hatte im Vergleich zu den CRS-Gruppen die beste Riechfunktion ($M = 20,6$), die CRSwNPG die schlechteste ($M = 15,4$), die CRSsNPG lag dazwischen ($M = 18,7$). Die genannte Reihenfolge der Gruppen galt auch für die 3 Einzeltests. Werden die kombinierte CRS-gruppe und die Gruppe nach der Viruserkrankung verglichen, roch 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.

Das retronasale Riechvermögen war in der CRSwNPG am schlechtesten und in der KG am besten. Als Vergleich wurde 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 wurden ebenso 20 verschiedene Schmeckpulver gewählt, 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.

5.4 Gibt es einen Zusammenhang zwischen eingeschränkter Riech- und Schmeckfunktion bei CRS-Patienten?

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

Es zeigten sich in dieser Studie signifikante Unterschiede in der olfaktorischen Funktion zwischen der CRS- und der postviralen Gruppe. Aber die Schmeckfunktion war in beiden Gruppen ähnlich, bis auf die Bitterschmeckwahrnehmung, die tendenziell geringer in der CRS-Gruppe war. Auch aktuelle Studien kamen zu dem Schluss, dass Beeinträchtigungen des Schmecksinns nicht mit einer olfaktorischen Dysfunktion korrelieren, wie noch vor einigen Jahren angenommen wurde. (Othieno et al., 2018a; Xie et al., 2021)

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 erkannte man am ehesten noch eine Schmecktendenz für umami. Erstens ist das Ergebnis aber statistisch nicht signifikant und zweitens sind Tendenzen bei umami mit Vorsicht zu betrachten, da viele Probanden die Schmeckrichtung „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.

Laut anderen Studien, wie z.B. von Xie et al., sind bei CRS-Pat. sowohl der Schmeck- als auch der Riechsinn beeinträchtigt. (Xie et al., 2021) Dies konnte in dieser Studie für den Geruchssinn bestätigt werden, bei dem Schmecksinn gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zur postviralen Gruppe, lediglich in der CRSsNPG lag die Bitterfunktion im Vergleich zur postviralen Gruppe nahe am Signifikanzniveau ($p=0,089$). Des Weiteren wurde lange Zeit angenommen, dass Veränderungen des Schmeckssinns auf die Riechstörung zurückgeführt werden können. Dem widersprechen jedoch neuere Erkenntnisse und auch die Ergebnisse dieser Studie. (Xie et al., 2021)

5.5 Der Zusammenhang zwischen verminderter Bitterschmeckfunktion und der Präsenz von T2R-Bitterrezeptoren

Es wurde bei dieser Studie gefunden, dass die Bitterfunktion bei CRS-Pat. tendenziell geringer war und CRS-Pat. süße Reize tendenziell intensiver wahrnahmen als die Kontrollgruppe. Eine Studie, durchgeführt von Lin et al. 2020, untersuchte ebenfalls die Bitter- und Süßschmeckfunktionen bei CRS-Pat. und einer Kontrollgruppe. Sie untersuchten den Bitterstoff Denatoniumbenzoat und die Bittersubstanz Chinin, die auch wir bei unserem Schmecktest verwenden, genau wie den Süßstoff Saccharose. 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) 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 im weitesten Sinn mit den Ergebnissen aus dieser Studie überein.

Desweiteren untersuchten Lin et al. die Salzig-Schmeckfunktion, 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 auch in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Eine detaillierte Untersuchung der Schmeckfunktion 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, hatten als die Kontrollgruppe. (Workman et al., 2018a)

Der Befund einer verringerten Funktion des Bittergeschmacks bei CRS-Pat. könnte mit einem erhöhten Risiko für nasale Infektionen und toxikologischen Insulten in 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 TAS2R38 als Risikofaktor für eine chronische Rhinosinusitis gilt. In dem Zusammenhang fanden sie heraus, dass Supertaster der Bitterfunktion (PAV/PAV; PAV = Prolin, Alanin und Valin) weniger anfällig für gramnegative Sinusalinfektionen waren als die Nicht-Supertaster AVI/AVI (AVI = Alanin, Valin und Isoleucin) 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 TAS2R38 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)

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 Schmeckrichtung bitter zutrifft. Es kann abschließend gesagt werden, dass die Schmeckfunktion der CRS- und der postviralen Gruppe ähnlich war der Ausnahme, dass die Bitterschmeckfunktion in der CRS-Gruppe tendenziell geringer war. Die Anfangshypothese wurde somit bestätigt.

6. Ausblick

Eine Einschränkung der Studie bestand darin, dass für die Untersuchung der Schmeckfunktion keine ausführlichen Tests durchgeführt wurden. Im Vergleich zu der dafür recht ausführlichen Testung des Riechvermögens mit 3 Tests findet man bei der Schmecküberprüfung i.d.R. lediglich ein Test Anwendung, nämlich die Schmecksprays. Eine ausführlichere Untersuchung der Schmeckfunktion 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 Riech- und Schmecktests 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.

7. Zusammenfassung

7.1 Fragestellung und Zielsetzung

Durch die Covid-19-Pandemie ist das Bewusstsein für Riech- und Schmeckstörungen in der Bevölkerung gestiegen. Aber auch schon vor der Pandemie haben Riechen und Schmecken unser Leben beeinflusst. Doch wie wirken sich Virusinfekte oder eine chronische Rhinosinusitis auf diese Sinne aus? Es wird vermutet, dass bei einer chronischen Rhinosinusitis die Wahrnehmung des Bittergeschmacks beeinträchtigt ist. In dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurde der Einfluss von postviralen und sinonasalen Erkrankungen auf das Riech- und Schmeckempfinden untersucht. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Patienten, die an einer chronischen Rhinosinusitis erkrankt sind, ein eingeschränktes Schmeckempfinden haben und dies speziell auf die Schmeckrichtung bitter zutrifft.

7.2 Material und Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Es wurden 675 Probanden rekrutiert, 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 Hauptgruppe, welche die sinonasalen Pat. beinhaltet, bestand aus 324 Probanden. Sie wurde nochmals unterteilt in Pat. mit Nasenpolypen (CRS_wNPG; N= 190) und Pat. ohne Nasenpolypen (CRS_sNPG; N = 134). Die Kontrollgruppe mit den postviralen Ursachen umfasste 351 Probanden. Alle Probanden füllten einen Anamnesebogen aus und wurden mittels Sniffin Sticks, Schmeckpulver und Schmecksprays auf ihr Riech- und Schmeckvermögen untersucht. Außerdem wurde mittels ADS-L-Bogen die Beeinträchtigung der Probanden durch depressive Symptome in der letzten Woche ermittelt. Die Auswertung der Daten erfolgte mit STATA/IC 16.1 für Mac (StataCorp, Texas, USA).

7.3 Ergebnisse

Zusammenfassend wurde in dieser Studie durch einfache und grobe Messungen die olfaktorische und gustatorische Dysfunktion einschließlich der Bitterschmeckfunktion untersucht. Die Gruppe nach der Viruserkrankung war im Vergleich zur CRS-Gruppe insgesamt deutlich älter, hatte einen höheren Frauenanteil, war kürzer erkrankt und wies bei den depressiven Symptomen ähnliche Werte auf. Die Riechfunktion war in der Gruppe nach der Viruserkrankung signifikant besser und die Schmeckfunktion vergleichbar, ausgenommen die Funktion des Bittergeschmackes, welche insgesamt niedriger in der CRS_sNP-Gruppe und nahe am Signifikanzniveau war, allerdings wich sie nur in der ältesten Altersgruppe in der CRS_sNPG signifikant ab.

7.4 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass es signifikante Unterschiede in der ältesten Altersgruppe bei der Bitterschmeckfunktion zwischen der CRSsNPG und KG gab. Das Ergebnis der eingeschränkten Bitterfunktion muss allerdings durch detaillierte Schmecktests und die Genotypisierung von Bitterrezeptoren bestätigt werden.

8. Summary

8.1 Research question and objective

The Covid 19 pandemic has increased awareness of olfactory and gustatory disorders in the general population. However, even before the pandemic, smelling and tasting affected our lives. But how do viral infections or chronic rhinosinusitis affect these senses? It has been assumed that the perception of bitter taste is impaired in chronic rhinosinusitis. In this retrospective case-control study, the influence of postviral and sinonasal disease on olfactory and gustatory perception was investigated. It was hypothesized that patient suffering from chronic rhinosinusitis would have impaired taste perception and that this would apply specifically to bitter taste.

8.2 Material and methods

This study is a retrospective case-control study. 675 were recruited who presented themselves to the Interdisciplinary Center for Smelling and Tasting of the Department of Otolaryngology of the University Hospital Carl Gustav Carus in Dresden, Germany, due to postviral and sinonasal causes. The main group, which included the sinonasal pat. consisted of 324 subjects. It was again subdivided into patients with nasal polyps (CRSwNPG; N= 190) and patients without nasal polyps (CRSsNPG; N = 134). The control group with postviral causes included 351 subjects. All subjects completed a medical history form and were assessed for olfaction and tasting by Sniffin Sticks, tasting powders, and tasting sprays. In addition, the ADS-L questionnaire was used to determine the subjects' impairment by depressive symptoms in the last week. Data were analyzed using STATA/IC 16.1 for Mac (StataCorp, Texas, USA).

8.3 Results

In summary, olfactory and gustatory dysfunction including bitter taste function was investigated in this study by simple and crude measurements. Compared to the CRS group, the post-viral group was significantly older overall, had a higher proportion of females, a shorter illness

duration, and similar scores for depressive symptoms. Olfactory function was significantly better in the post-viral group and taste function was comparable, except for bitter taste function, which was lower overall in the CRSsNP group and close to the significance level, however, it deviated significantly only in the oldest age group in the CRSsNPG.

8.4 Conclusion

The results of this study showed that there were significant differences in the oldest age group in the bitter taste function between the CRSsNPG and KG. However, the finding of impaired bitter function needs to be confirmed by detailed taste tests and genotyping of bitter receptors.

9. Literaturverzeichnis

- 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 $[Ca^{2+}]_i$ 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, Jungehueling 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, Scifani 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.
- 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.
- 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, 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/tdcpublication.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.
- 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.

10. Anhang

Tabelle 10: Antwortmöglichkeiten des Identifikationstestes mit Markierung der richtigen Antwort, wobei sich ein Stufenmuster für ein leichteres Merken der richtigen Antwort ergibt.

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 11: Antwortmöglichkeiten des Schmeckpulvertests mit Markierung der richtigen Antwort

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