

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Canis

Einfluss der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis auf das Riechvermögen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Claus Pflugbeil
aus München
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias F. Kramer

Mitberichterstatterin: Prof. Dr. Franziska Ruëff

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Sven Becker

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2019

Diese Arbeit ist meiner Frau gewidmet.

„Die Nase ist anatomisch ein absolutes Unikum insofern, als sie die Wurzel oben, die Flügel unten und den Rücken vorn hat. Offenbar wurde sie verkehrt eingebaut.“

(H. Kuhnhardt, HNO-Arzt)

1. Einleitung	7
1.1 Allergische Rhinitis	8
1.2 Anatomie und Physiologie der Nase und der Nasennebenhöhlen.....	10
1.2.1 Anatomie der Nase	10
1.2.2 Physiologie der Nase	11
1.3 Das menschliche Riechsystem	12
1.3.1 Aufbau und Reizaufnahme	12
1.3.2 Duftstoff-Bindeproteine	15
1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	15
2. Material und Methoden	17
2.1 Patientenkollektiv.....	17
2.2 Studiendesign.....	17
2.3 Sniffin' Sticks.....	19
2.3.1 Riechschwelle	20
2.3.2 Diskrimination	22
2.3.3 Identifikation.....	23
2.4 Nasensekretgewinnung	25
2.4.1 Eosinophiles Cationisches Protein.....	25
2.4.2 Tryptase	26
2.5 Rhinomanometrie	27
2.6 Statistische Analyse.....	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Sniffin Sticks.....	30
3.2 Nasensekretanalyse	35
3.3 Rhinomanometrie.....	37
4. Diskussion	38
4.1 Diskussion der Methodik.....	38
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	41
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	45
6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	46
7. Literaturverzeichnis.....	47
8. Lebenslauf.....	66
9. Danksagung.....	67

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
APZ	Antigenpräsentierende Zelle
AR	Allergische Rhinitis
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CCCRCT	Conneticut Chemosensory Clinical Research Center Test
CC-SIT	Cross- Cultural Smell Identification Test
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
d.h.	Das heißt
ECF	Eosinophil Chemotactic Factor
ECP	Eosinophilic Cationic Protein
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Fab	Fragment antigen binding
Fc	Fragment crystallizable
Gll	Glandulae
ICAM-1	Inter Cellular Adhesion Molecule-1
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
LZP	Lebenszeitprävalenz
MHC	Major Histocompatibilty Complex
NCF	Neutrophil Chemotactic Factor
Nn.	Nervi
NPT	Nasaler Provokationstest
ODB	Odorant Bindeprotein / Duftstoff-Bindeprotein
PAF	Platelet-Activation Factor
PAR	perenniale allergische Rhinitis
PHM	Peptid Histidin-Methionin
RMM	Rhinomanometrie
SAR	saisonale allergische Rhinitis
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
TDI	Treshold, Discrimination, Identification
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VIP	Vasoactives intestinales Peptid

1. Einleitung

Eine **allergische Reaktion** stellt eine spezifisch veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus nach Allergenkontakt dar, zu der sowohl Überempfindlichkeitsreaktionen als auch abgeschwächte immunologische Reaktionslagen gehören (Pirquet, 1906). Im heutigen Sinne wird unter Allergie eine „spezifische Änderung der Immunitätslage im Sinne einer krankmachenden Überempfindlichkeit“ verstanden. Diese Überempfindlichkeit richtet sich hierbei meist gegen körperfremde, eigentlich unschädliche Substanzen oder Stoffe (Ring, 2004) und läuft in unterschiedlichen Reaktionen ab (Coombs und Gell, 1963):

- Typ I - Reaktion oder Überempfindlichkeit vom Soforttyp
- Typ II - Reaktion oder zytotoxische Reaktion
- Typ III - Reaktion oder Immunkomplexreaktion
- Typ IV - Reaktion, zellvermittelte Reaktion oder Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ

Allergien sind jedoch kein Problem der jüngeren Zeit. Bereits 1905 entdeckten die Wiener Pädiater Clemens von Pirquet und Bela Schick eine „Serumkrankheit“, die mit **den** Symptomen Fieber, geschwollene Drüsen und Nesselsucht beschrieben **wurde** und mittels Injektion von Streptokokken-Antitoxin-Serum ausgelöst werden konnte. 1906 führte Clemens von Pirquet diese Art der Reaktion mit dem Begriff „Allergie“ in die medizinische Terminologie ein.

Allergien werden aufgrund der Häufigkeit ihres Auftretens und der sozioökonomischen Bedeutung für das Gesundheitssystem und die Betroffenen als Volkskrankheit charakterisiert.

In den vergangenen Jahrzehnten konnte weltweit ein dramatischer Zuwachs beobachtet werden, der bisher nur auf Hypothesen basiert. Der stärkste Anstieg der Allergieprävalenz in Deutschland wurde von Beginn der 1970er bis Anfang der 1990er Jahre beobachtet. Der „westliche Lebensstil“ wird hierbei als eine wesentliche Ursache für die Zunahme verantwortlich gemacht. Diese Theorie wird gestützt aus erhobenen Daten nach der Wiedervereinigung Deutschlands. **In den alten Bundesländern war die Häufigkeit für allergische Erkrankungen deutlich höher verglichen mit den neuen Bundesländern** (Hermann-Kunz, 1999, 2000). **Die Prävalenz der Allergien hat sich nach der Wiedervereinigung mit dem Angleichen der Lebensstile ebenfalls angenähert und ist heute vergleichbar.** Die Lebenszeitprävalenz für die allergische Rhinitis liegt heute in der deutschen Bevölkerung bei 14,8%, **für** Asthma bronchiale bei 8,6%, für Kontaktekzeme bei 8,1%, für Neurodermitis und Urtikaria bei jeweils 3,5%, für Nahrungsmittelallergien bei 4,7%

und für Insektengiftallergien bei 2,8%. Fast 20% der Deutschen leiden aktuell an mindestens einer Allergie (Langen, Schmitz, Steppuhn, 2013).

1.1 Allergische Rhinitis

Die allergische Rhinitis (AR) **basiert auf** einer allergischen IgE-vermittelten Sofortreaktion vom Typ I, bei der es nach Allergenkontakt zu einer Überempfindlichkeitsreaktion hauptsächlich im Bereich der Nasenschleimhaut kommt. Nach einer initialen Sensibilisierungsphase kommt es bei erneutem Allergenkontakt zu einer massiven Freisetzung von Mediatoren, die an der Nasenschleimhaut, aber auch an anderen Zielorganen ihre Wirkung entfalten können. Im Rahmen der Sensibilisierung werden Allergene nach Überschreitung der nasalen Mucosa durch Antigen-präsentierende Zellen (APZ) aufgenommen, fragmentiert und an der Oberfläche der Zelle präsentiert. Durch Interaktion mit TH-Zellen kommt es zu einer Stimulation von B-Zellen, die zu IgE-produzierenden Plasmazellen ausreifen. Diese produzieren nun in großem Umfang spezifisches IgE, das gegen die Allergenfragmente auf der Oberfläche der APZ gerichtet ist. Die spezifischen IgE-Antikörper können nun mit ihrem Fc-Teil an Mastzellen binden und führen bei erneutem Allergenkontakt durch „bridging“ zur Degranulation der Zelle (siehe Abb. 1). Hierbei werden mindestens zwei IgE-**Moleküle** an spezifischen Rezeptoren von Mastzellen bzw. basophilen Granulozyten über ein Allergen verbunden. Freigesetzt werden neben Histamin und Bradykinin auch Substanzen wie Eosinophil Chemotactic Factor (ECF), Neutrophil Chemotactic Factor (NCF), Proteoglykane Leukotriene, Prostaglandine und Thromboxan (Naclerio et al., 1983).

Die dargestellten Abläufe führen zur klinischen Manifestation einer Soforttyp-Reaktion, die sich im Bereich der Nase durch Obstruktion, wässrige Rhinorrhoe, Juck- und Niesreiz äußert und die Lebensqualität massiv einschränken kann (Naclerio, 2002; Baraniuk 1997). Diese Einschränkungen äußern sich in Form eines reduzierten Genusserlebnisses z.B. bei Speisen und Getränken. **Vereinzelt können verdorbene Speisen gustatorisch nicht mehr als verdorben erkannt werden, was in einer Lebensmittelvergiftung enden kann** (Croy, 2014; Stevenson, 2010). Nicht selten kommt es zu einer begleitenden Konjunktivitis, die ebenfalls belastend für die Betroffenen ist (allergische Rhino-konjunktivitis). Studien belegen, dass auch Kinder, **die unter einer allergischen Rhinitis leiden**, bereits deutliche Einschränkungen der Lebensqualität erfahren. Die Einschränkungen betreffen die Schule, die

Freizeit, das Leben zu Hause und auch die kognitiven Leistungen (Meltzer, 2009; Blaiss, 2004)

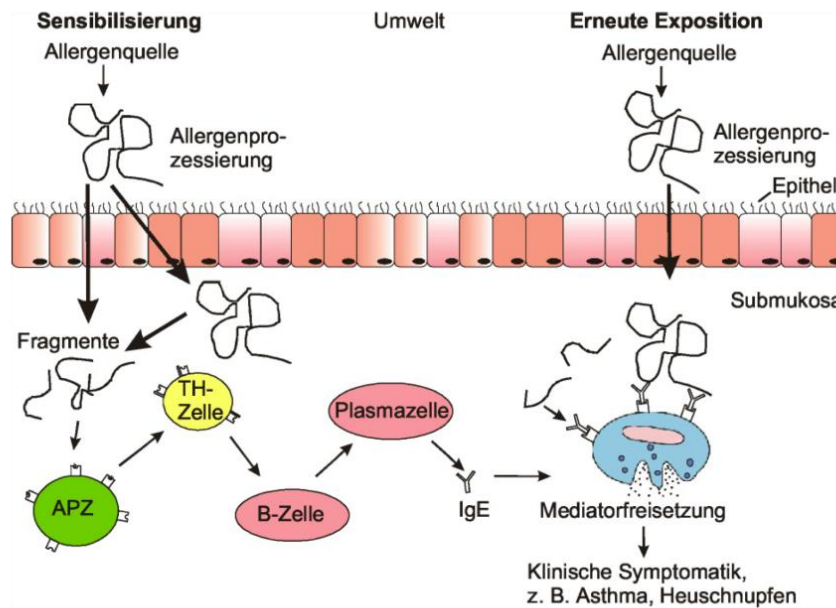


Abb. 1: Pathomechanismus der Typ I-Allergie (verändert nach Holgate et al., 1996)

APZ = Antigenpräsentierende Zelle; B-Zelle = B-Lymphozyt

IgE = Immunglobulin E; TH-Zelle = T-Helferzelle

Die allergische Rhinitis hat laut europaweit durchgeführter Studien eine Lebenszeit-Prävalenz von bis zu 25% mit steigender Tendenz. **Die Zunahme wird auf** etwa 3,5% pro Jahrzehnt **geschätzt** (Bousquet et al, 2001; Bachau et al, 2004). Die weltweite Prävalenz der allergischen Rhinitis liegt schätzungsweise ebenfalls zwischen 10% und 25% (Asher, 2006). **Mit 45% ist die allergische Rhinitis die häufigste atopische Erkrankung überhaupt** (Kramer, 2001a) und geht mit einer hohen Komorbidität anderer Erkrankungen des atopischen Formenkreises, wie Asthma bronchiale und atopischer Dermatitis, einher (Katelaris, 2003; Bousquet et al, 2008). Knapp 30% der Erkrankten entwickeln in einem Zeitraum von 10 Jahren ein Asthma bronchiale (Bousquet, 2001). Dies wird als **Etagenwechsel** bezeichnet. Die allergische Rhinitis stellt einerseits individuell für die Betroffenen, andererseits auch aus sozioökonomischer Sicht ein zunehmend größer werdendes Problem dar (Maurer, 2007).

In der Kinderheilkunde ist die allergische Rhinitis eine der häufigsten chronischen Erkrankungen, die teilweise eine Prävalenz von 40% in manchen Regionen erreicht (Bjorksten, 2008). Eine internationale Studie zeigte, dass in Europa 8,3% der Kinder zwischen 6 und 7 Jahren bereits unter den Folgen einer allergischen Rhinitis leiden, ähnliche

Zahlen sind es in Nord-Amerika mit 8,8% und sogar 13,1% in Süd-Amerika (Ait-Khaled, 2009).

Am häufigsten kommen Allergien gegen saisonale Inhalationsallergene wie Gräser-, Getreide- oder Baumpollen sowie gegen ganzjährig vorkommende Allergene wie die Hausstaubmilben vor. Weniger häufig sind Allergien gegen **Kräuterpollen**, Schimmelpilze und Tierhaare (van Cauwenberge, 2003; Dykewicz, 2003).

Die Erkrankung kann in Abhängigkeit der Allergenpräsenz in eine saisonale- und perenniale Form unterteilt werden. Die ARIA-Initiative stellt die Dauer der Symptomatik in den Vordergrund und schlägt daher die Bezeichnung intermittierende oder persistierende allergische Rhinitis vor (Bousquet, 2001). Es wird zusätzlich nach der Stärke der Symptome in gering bzw. mäßig bis stark differenziert (Storms, 2002). Anhand der Klassifikation schlägt die ARIA-Guideline eine medikamentöse Stufentherapie vor. Eine Ausweitung des Allergenspektrums und die Entstehung eines Asthma bronchiale („**Etagenwechsel**“) sind typische Folgen einer nicht kausal therapierten **allergischen Rhinitis** (Ciprandi, 2008; Cookson, 1999). Ein häufiges aber nur wenig untersuchtes Symptom der **allergische Rhinitis** stellt die Riechstörung dar, vornehmlich das verminderte Riechvermögen, die Hyposmie (Bousquet, 2006; Rydzewski, 2000; **Poletti, 2016**). Bei Kindern deutet vieles darauf hin, dass das Riechsystem mit gewissen Lernprozessen verknüpft ist (Li, 2006) und eine Verminderung des Geruchssinnes eine große Beeinträchtigung der Entwicklung der Kinder darstellt (Coward, 1993).

1.2 Anatomie und Physiologie der Nase und der Nasennebenhöhlen

1.2.1 Anatomie der Nase

Die Nase ist ein zentraler und essentieller Bestandteil des menschlichen Gesichts und gehört funktionell zu den oberen Atemwegen. Sie wird anatomisch in eine äußere und innere Nase unterteilt (Putz, 2000). Sie erfüllt wichtige Aufgaben im Rahmen der Atmung und der Geruchswahrnehmung. Die eingeatmete Luft wird gereinigt, erwärmt und angefeuchtet. Spezifische immunologische und enzymatische Mechanismen im Nasensekret spielen eine bedeutende Rolle für die Abwehr von Keimen (Drettner, 1992). Die Nase stellt ein komplex aufgebautes Zusammenspiel aus Nasenmuscheln, Nebenhöhlen, Schleimhaut, Flimmerepithel, Nasengängen, Gefäßplexus sowie Nerven und Drüsen dar.

Die äußere Nase besteht im Wesentlichen aus der knöchernen Nasenpyramide und einem flexiblen Knorpelgerüst. Der Nasenrücken wird von den paarig angelegten **Cartilagine** nasi lateralis gebildet. Die Nasenspitze besteht aus mehreren hyalinen Nasenknorpeln, welche die Form der Spitze und der Nasenflügel vorgeben (Waldeyer, 2003). Die beiden am kaudalen Ende der Nase sichtbaren Nasenlöcher werden medial vom Nasensteg und lateral von den Nasenflügeln begrenzt. Die Nasenlöcher stellen den Zugang zur inneren Nase dar (Moll, 2006). Vom Nasenvorhof gelangt man in die Nasenhaupthöhle, die durch das Nasenseptum in zwei anatomisch wie funktionell getrennte Hälften geteilt wird. Die zweite Öffnung der Nasenhöhle stellt eine Verbindung zum Nasenrachenraum her (Waldeyer, 2003; Schiebler, 2005; Moll, 2006). In jede Nasenhaupthöhle ragen lateral drei übereinanderliegende Nasenmuscheln hinein. Dazwischen befinden sich die drei Nasengänge, die eine Verbindung zu den Nasennebenhöhlen ermöglichen (Waldeyer, 2003). Über den Hiatus semilunaris münden Sinus frontalis, maxillaris und ethmoidales anteriores in den mittleren Nasengang. In den unteren Nasengang mündet der Ductus nasolacimalis, der Tränenflüssigkeit vom medialen Augenwinkel in die Nase ableitet. In den oberen Nasengang münden die Ostien des Sinus sphenoidalis und der Sinus ethmoidales posteriores (Nishino, 2000; Lippert, 2006).

1.2.2 Physiologie der Nase

Durch die anatomische Anordnung der Nasenmuscheln kommt es zu einer Kanalisierung des Luftstromes in der Nasenhöhle und einer Oberflächenvergrößerung des Epithels.

Die Lamina propria der Nasenschleimhaut weist ein dichtes Netz von Blutkapillaren auf, das in einen oberflächlichen Venenplexus einmündet. Vor allem die untere und mittlere Nasenmuschel bilden einen kavernösen Schwellkörper, der über eine Volumenänderung den nasalen Luftstrom leiten- und die inspirierte Atemluft befeuchten und erwärmen kann (Schiebler, 2005; Moll, 2006; Lippert 2006).

Die Innervation der Blutgefäße wird von sympathischen Nervenfasern dominiert, die für eine Kontraktion verantwortlich sind. Vasodilatation und Drüsensekretion unterliegen dem Einfluss parasympathischer Fasern (Holgate, 1996). Mittels Kontraktion und Dilatation der Gefäße wird das An- und Anschwellen der Nasenschleimhaut gesteuert (Kayser, 1895).

Die Nasenhöhlen unterliegen keiner gleichmäßigen Belüftung, sondern dem sogenannten Nasenzyklus, einer wechselseitig betonten Asymmetrie des Sympathikotonus zur Regeneration der Nasenschleimhaut (Numata, 2000). Durch Anschwellung kann der Luftstrom über den oberen Nasengang an die Rezeptorzellen der Fila olfactoria geleitet werden (Schiebler, 2003).

Die Mucosa nasi kleidet, mit Ausnahme des Vestibulum nasi, die Nasenhaupthöhlen, Nasennebenhöhlen und den Nasopharynx aus. Es werden die Regio respiratoria und olfactoria unterschieden.

Die Regio respiratoria umfasst den Bereich der Concha nasalis inferior und media und besteht aus respiratorischem Flimmerepithel, einem Zylinderepithel mit Kinozilien, deren Flimmerschlag rachenwärts gerichtet ist und Fremdkörper und Sekret abtransportiert (Grevers, 1998; Lippert, 2006).

In der Tunica mucosa respiratoria sind neben Becherzellen auch mehrzellige endoepitheliale Schleimdrüsen eingelagert, die einen gemischt seromukösen Schleim produzieren. Im Zusammenspiel bilden sie ein dünnflüssiges schleimhaltiges Sekret, das neben der Befeuchtung der Nasenschleimhaut auch Immunglobulin A, Zytokine und Proteasen enthält.

Die Regio olfactoria befindet sich im Bereich der oberen Nasenmuschel und des apikalen Teils des Nasenseptums. Die Riechschleimhaut besteht aus mehrreihigem Zylinderepithel, das keine Becherzellen oder Kinozilien aufweist. Das Riechepithel selbst besteht aus Riech-, Stütz-, Basal- und Ersatzzellen. Bowman-Drüsen befinden sich in der Lamina propria und sezernieren ein wässriges Sekret, das von Duftstoffen zunächst überwunden werden muss, bevor diese an den eigentlichen Rezeptorzellen andocken können.

1.3 Das menschliche Riechsystem

1.3.1 Aufbau und Reizaufnahme

Düfte bestehen aus einer Mischung unterschiedlicher volatiler chemischer Verbindungen. Rezeptorzellen des Riechsystems in der Nase erkennen die einzelnen Duftstoffe, messen deren unterschiedliche Konzentrationen und leiten diese Informationen zur kognitiven Analyse an das Gehirn weiter (Frings 2001). In das menschliche Riechepithel sind ca. 10 Millionen Riechzellen eingebettet. Der Mensch besitzt mit ca. 10 cm² Riechepithel nur etwa ein Zehntel der Fläche eines Hundes mit 100 cm². Hieraus ergibt sich die deutlich höhere **Riechfähigkeit** einer Hundennase im Vergleich zur menschlichen Nase (Waldeck 2005). Bedeckt wird das Riechepithel von einer aus den **Bowman-Drüsen** sezernierten wässrigen Mukusschicht. Diese Schicht dient einerseits zum Schutz vor Austrocknung und Infektionen, andererseits beinhaltet sie duftstoffbindende Proteine und stellt Ionen wie Na⁺, K⁺, Ca²⁺ und Cl⁻ zur Erzeugung eines Rezeptorstromes bereit.

Unterhalb der Mukusschicht liegt eine einzellige Schicht von Stützzellen als Diffusionsbarriere. Unterhalb der Stützzellen wiederum befinden sich die Zellkörper der Riechzellen. Die Dendriten der Riechzelle verlaufen zwischen den Stützzellen bis an die Oberfläche, von dort ragen Cilien in die Mukusschicht und dienen der Kontaktaufnahme mit Duftstoffen. Alle wichtigen Proteine zur chemoelektrischen Transduktion befinden sich in den kugelförmigen terminalen Endigungen der Dendriten bzw. in den Cilien (Frings, 2001).

Die Axone der Riechzellen ziehen gebündelt durch die Siebbeinplatte (Filae olfactoriae) zum paarig angelegten Riechkolben (Bulbi olfactoriae), der die erste Verarbeitungsstation von Gerüchen im Gehirn darstellt. In der untersten Schicht des Riechepithels befinden sich die globulären Basalzellen, die zur Zellteilung befähigt sind und untergegangene Riechzellen ersetzen. Die Lebenserwartung einer Riechzelle beträgt vier bis sechs Wochen. Es herrscht ein Gleichgewicht zwischen apoptotischen und proliferierenden Riechzellen.

Im Mukus gelöste Duftstoffe binden an die Rezeptoren der Cilien. Diese Rezeptoren sind Membranproteine; durch Duftstoffbindung kommt es zur Auslösung von intrazellulären Verarbeitungsprozessen und gleichzeitig zu einer Signalverstärkung. Die Verstärkung beruht auf einer Aktivierung mehrerer G-Proteine, die ihrerseits bestimmte Zielenzyme ansteuern und aktivieren. In diesem Falle **wird** die Adenylatzyklase III **aktiviert**, die den intrazellulären Botenstoff zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) synthetisiert. cAMP bindet an Ionenkanäle und öffnet diese; es kommt zum Kationeneinstrom von Ca^{2+} und Na^{+} aus dem Mukus und zu einem depolarisierenden Rezeptorpotenzial. Einen Verstärkungsmechanismus erfährt diese Depolarisation durch reflektorisches Öffnen von Chloridkanälen, die wiederum Cl^{-} aus dem Zelllumen leiten. Dieser Ausstrom führt zur elektrischen Erregung der Riechzelle und zur Entstehung von Aktionspotenzialen. Ein extrazellulärer chemischer Duftstimulus wird zu einem elektrischen Signal im Zellinneren umgewandelt. Die Höhe der Frequenz der Aktionspotentiale korreliert mit der Höhe der Duftstoffkonzentration.

Riechzellen verfügen über eine Rückkopplungshemmung. Das einströmende Ca^{2+} bindet im Zellinneren an Calmodulin und bewirkt eine Konformationsänderung der Kanäle. Zusätzlich aktiviert Calmodulin eine Phosphodiesterase, die den Botenstoff cAMP wieder vom Rezeptorkomplex entfernt. Riechzellen sind daher für eine kurze, sich wiederholende Stimulation ausgelegt und können nicht dauerhaft stimuliert werden (Frings, 2005; Waldeck, 2005).

In den Glomeruli des Bulbus olfactorius werden alle Axone von Rezeptorzellen mit gleichem Duftstoffrezeptor vereint. Sie bilden Synapsen mit den nachgeschalteten Neuronen, den

Mitralzellen. Diese leiten die Signale über den jeweiligen Nervus olfactorius weiter nach zentral.

Die Duftstoffrezeptoren sind relativ unspezifisch, folglich kann jeder Rezeptor unterschiedliche Duftstoffe binden, jedoch unterscheidet sich die Reaktion der verschiedenen Riechzellen auf denselben Duftstoff aufgrund unterschiedlicher Bindungsaffinitäten.

Durch den unterschiedlichen Aktivierungsgrad der Glomeruli ist das Gehirn in der Lage, ein Aktivitätsmuster zu analysieren. Eine Änderung des Aktivitätsmusters durch unterschiedliche Konzentrationen des Duftstoffes erfolgt aufgrund zusätzlich rekrutierter Glomeruli. Ein Duftstoff wird also mit Hilfe eines räumlichen und zeitlichen Aktivitätsmusters der Glomeruli im Riechkolben analysiert. So ist das Riechsystem in der Lage, wesentlich mehr Duftstoffe zu differenzieren, als es Duftstoffrezeptoren besitzt. Geht man davon aus, dass die Anzahl unterschiedlicher Aktivitätsmuster nahezu unbegrenzt sein kann, dann sollte das menschliche Riechsystem in der Lage sein, 10^{18} Duftstoffe zu unterscheiden (Frings, 2005).

Ein realer Geruch besteht aus mehreren hundert Duftstoffen, was die Komplexität dieser Analyse nochmals vergrößert. Ein neuronales Netzwerk des Riechkolbens hilft bei der Auswertung dieser Fülle an Informationen. Weitergeleitet durch den Tractus olfactorius über die primäre Riechrinde gelangt diese Information zum olfaktorischen Cortex.

Große Teile der Riechbahn werden am Thalamus, der Schaltstelle für Sinneseindrücke, vorbeigeleitet (Murakami, 2005). Offenbar kann die Geruchsinformation ohne Verschaltung im Thalamus im Bewusstsein wahrgenommen werden. Abzweigend von der bewussten Geruchswahrnehmung ziehen mehrere Riechbahnen in das limbische System. Auswirkung auf das endokrine System erlangen die Geruchssignale durch den Hypothalamus, der die Hypophyse ansteuert und damit die Hormonproduktion reguliert.

Verknüpfung mit emotionalen Inhalten und Erinnerungen erfährt die Riechinformation aufgrund von Verschaltungen mit der Amygdala und dem Hippocampus.

Etwa 1000 Gene codieren für verschiedene Riechrezeptoren und statten unser Riechsystem mit mehr als 300 verschiedenen Rezeptorzellen aus, die sich auf bis zu 50 Millionen Riechzellen verteilen. Die Axone aller Riechzellen mit der gleichen Selektivität konvergieren auf den gleichen Schaltregionen des Gehirns. So entsteht eine räumliche und zeitliche Riechinformation, die das Gehirn sowohl zur Steuerung vegetativer Funktionen als auch zur kognitiven Auswertung nutzt (Frings, 2001).

1.3.2 Duftstoff-Bindeproteine

Um an die ziliären Rezeptoren der Riechzelle zu gelangen, müssen die hydrophoben Duftstoffmoleküle zunächst mit dem sogenannten Duftstoff-Bindeprotein interagieren, um die wässrige Mukusbarriere überwinden zu können (Pelosi, 1994). Die Duftstoff-Bindeproteine sind lösliche, geruchsstoffbindende Proteine aus der Familie der Lipocaline. **Das Duftstoff-Bindeprotein** wird bei einer Vielzahl von Spezien sezerniert und kommt bei Insekten bis hin zu Wirbeltieren (Pelosi, 1996) und dem Menschen vor (Briand, 2002). Lipocaline zeichnen sich durch eine zwar einfache, aber sehr rigide acht-strängige β -Fass Struktur aus, mit einer in ihrem Zentrum gelegenen hydrophoben Bindungstasche und einer überwiegend hydrophilen Proteinoberfläche. **Die Bindungstasche (Calyx) bindet hydrophobe Moleküle und dient somit als idealer Transporter für hydrophobe Substanzen** (Vincent, 2000). Diese Bindungstaschen dienen aerogenen Duftstoffen, üblicherweise hydrophoben Molekülen, über eine reversible Bindung auf dem Weg Richtung Riechrezeptoren als ein gutes Transportmedium durch die wässrige Mukusbarriere (Pelosi, 2001; Tegoni, 2000).

In Versuchen mit Ratten konnten die Bindeeigenschaften dieser Proteine genauer beobachtet werden, was eine Einteilung der Proteine in verschiedene Subtypen ermöglichte. Die Subtypen weisen untereinander eine nur sehr geringe Sequenzhomologie auf. Dies legt die Vermutung nahe, dass jeder einzelne Subtyp auf die Bindung bestimmter chemischer Strukturklassen spezialisiert ist (Löbel, 2002). Die physiologische Rolle der Duftstoff-Bindeproteine ist beim Menschen noch nicht vollständig geklärt. Die essentielle Bedeutung und Funktionsweise sowie die Duftkodierung konnten bereits bei der Fruchtfliege erforscht werden (Xu, 2005).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Zur Frage des Einflusses einer allergischen Rhinitis auf die Riechfunktion ist bisher nur wenig bekannt. Moll und Mitarbeiter fanden im Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC Test) bei Patienten mit perennialer AR erniedrigte Werte für die Riechschwelle, die Diskrimination und die Identifikation. Noch schlechtere Werte brachte der CCCRC Test bei Patienten mit saisonaler AR hervor, die sich in der Zeit der **relevanten** Allergenexposition befanden (Moll et al, 1998). In weiteren Studien derselben Forschungsgruppe konnte gezeigt werden, **dass** der Hauptgrund für die Riechstörung bei

Patienten mit saisonaler **AR** eine nasale, eosinophile Entzündungsreaktion darstellt. Das entzündliche Milieu im Bereich der Riechspalte scheint dabei einen direkten Einfluss auf die Riechzellen zu haben. Des Weiteren zeigten die Untersuchungen, dass die entzündliche Schwellungsreaktion der Nasenschleimhaut als Ursache für Riechstörung bei allergischer Rhinitis nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint (Klimek, 1997; Stuck, 2003).

Die Frage, ob weitere Entzündungszellen und vor allem weitere Entzündungsmediatoren für die Abnahme des Riechvermögens verantwortlich sind, ist bisher nicht abschließend beantwortet.

In einer prospektiven klinischen Studie sollten Patienten mit saisonaler und perennialer allergischer Rhinitis in Bezug auf ihr Riechvermögen untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen werden. Neben der Messung der ECP-Konzentration wurden Messungen der Mastzelltryptase-Konzentration im Nasensekret durchgeführt. Die nasale Obstruktion wurde rhinomanometrisch erhoben.

Für die vorliegende Arbeit ergaben sich somit folgende Fragen:

- Welche Einschränkungen des Riechvermögens zeigen sich bei Patienten mit saisonaler und perennialer allergischer Rhinitis im Vergleich zu gesunden Probanden in Bezug auf die Riechschwelle, das Diskriminationsvermögen und die Duftidentifikation?
- Welche Änderungen der ECP und Tryptasekonzentrationen ergeben sich in den einzelnen Gruppen?
- Welchen Einfluss hat die nasale Obstruktion auf das Riechvermögen?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Patienten, die sich mit den Symptomen einer allergischen Rhinitis in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Klinikums der Universität München zwischen Januar 2007 und Mai 2011 vorstellten, wurden in diese Studie aufgenommen. **Die Patienten** wurden im Rahmen der Allergiesprechstunde entsprechend der Leitlinie „Allergische Rhinokonjunktivitis“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie untersucht und behandelt.

Die Untersuchungen wurden entsprechend der „Declaration of Helsinki on Biomedical Studies Involving Human Subjects“ vorgenommen (Bulletin of the World Health Organization, 2001). Die Ethikkommission der LMU hatte dem Studien-Design zugestimmt (**Projektnummer 323-07**). Alle Studienteilnehmer waren über den Ablauf und das Ziel der Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.2 Studiendesign

Bei den **allergischen** Patienten wurde im Rahmen der Allergiesprechstunde eine detaillierte allergologische Anamnese, ein Hautpricktest sowie eine Untersuchung des Serums auf das Vorhandensein spezifischer IgE-Antikörper gegen **als ursächlich** in Frage kommende Allergene durchgeführt. Konnte mit Hilfe dieser Tests keine endgültige Klärung der Beschwerden erzielt werden, wurde zusätzlich eine nasale Provokation mit den als Auslöser in Frage kommenden Allergenen durchgeführt. Alle Patienten waren im Rahmen der normalen HNO-Sprechstunde zuvor einer HNO-ärztlichen Untersuchung, die eine Inspektion des Mundes, eine anteriore und posteriore Rhinoskopie sowie einer Laryngoskopie beinhaltete, unterzogen worden. Aufgrund der anamnestisch beschriebenen Beschwerden sowie der verursachenden Allergene wurden die Patienten in **eine perenniale und eine saisonale Gruppe mit Rhinitis allergica** unterteilt. Patienten ohne den Nachweis einer allergischen Rhinitis (Prick-Test negativ, SX1-Screeningtest negativ) wurden als Kontrollgruppe verwendet. **Dabei handelte es sich um Patienten, die sich wegen nicht-rhinologischer Beschwerden, z. B. mit chronisch rezidivierenden Tonsillitiden, mit Ohrproblemen oder wegen laryngealer Beschwerden in der normalen HNO-Sprechstunde vorstellten. Nasale Pathologien wie eine akute oder chronische Rhinosinusitis mit oder ohne Polypen, eine massive Septumdeviation oder eine massive**

Nasenschleimhauthyperplasie wurden anamnestisch und endoskopisch ausgeschlossen. Nach Aufklärung und Einholung des schriftlichen Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie wurden ein Prick-Test sowie ein SX1-Screeningtest durchgeführt. Bei negativem Ergebnis in beiden Tests wurden die Patienten der Kontrollgruppe zugeteilt und den weiteren im Rahmen der Studie notwendigen Untersuchungen unterzogen.

Einschlusskriterien:

- in der Vorgeschichte nasale allergische Symptome seit zwei Jahren (wiederkehrende saisonale oder dauerhafte perenniale Symptome wie Obstruktion, anteriore oder posteriore Rhinorrhoe, Nies- und Juckreiz)
- positiver Haut-Pricktest (durchschnittliche Quaddel > 3mm; Hersteller **ALK-Abelló**, Wedel Germany) auf entweder saisonale oder perenniale Aeroallergene
- positive Bewertung der allergenspezifischen **IgE-Antikörper** (CAP-Klasse >1, UniCAP-FEIA, Phadia Diagnostics **jetzt Thermo Fisher Scientific**, Freiburg, Deutschland)

Ausschlusskriterien:

- Nasenpolypen
- akute oder chronische Rhinosinusitis
- spezifische Immuntherapie gegen ein auslösendes Allergen in den letzten 10 Jahren
- polyvalente Sensibilisierungen (saisonale und perenniale Allergene)
- Einnahme von lokalen oder topischen Steroiden innerhalb der letzten 14 Tage
- Einnahme von Antihistaminika innerhalb der letzten 14 Tage (**sowohl topisch als auch in Tropfenform**)
- Einnahme von abschwellendem Nasenspray oder -tropfen innerhalb der letzten 14 Tage

2.3 Sniffin' Sticks

Zur Messung der Riechfunktion wurde der Sniffin' Sticks-Test verwendet (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Germany). Die Duftstoffe werden den Probanden in Form eines Filzstiftes präsentiert. Die Stifte bestehen aus einer Plastikhülle, in der sich ein mit 4 ml Duftstoff getränkter Tampon befindetet. Der vordere Teil gibt den Duftstoff über eine Filzspitze frei. Verschllossen werden die Stifte jeweils mit einer Verschlusskappe. Die Länge der Stifte beträgt ca. 14 cm, der Innendurchmesser ist ungefähr 1,3 cm.

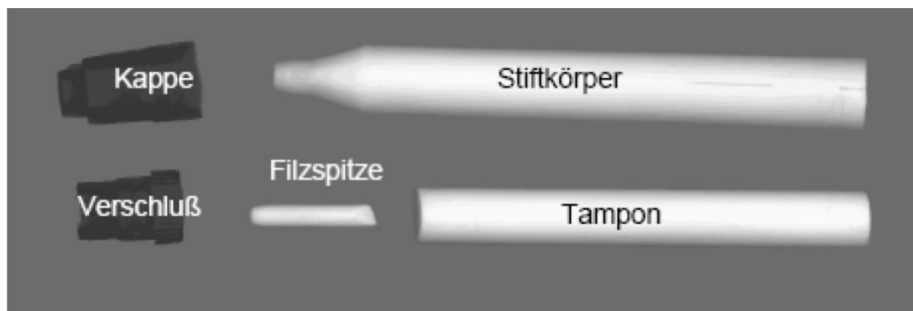


Abb. 2: Sniffin` Stick

Zur Präsentation des Duftstoffes wird die Kappe des Filzstiftes durch den Untersucher abgenommen und die Spitze des Stiftes für ungefähr 3 Sekunden dem Probanden ca. 2 cm vor beide Nasenlöcher gehalten. Anhand dieser Methode erfolgt die Präsentation des Duftstoffes ohne Aufwirbelung von Luft und vermeidet Irritationen beim Probanden. Der Verschluss beugt der Austrocknung und Kontamination der Riechsubstanz vor (Hummel, 1997). Insgesamt besteht der Test aus 112 Stiften. **48 Stifte dienen der Ermittlung der Riechschwelle, 48 der Diskrimination und 16 der Identifikation von Duftstoffen.**

Um auch endogene Stördüfte auszuschließen, wurden die Probanden angehalten, am Untersuchungstag kein Parfüm aufzutragen und eine halbe Stunde vor der Untersuchung keine Speisen und Getränke mehr zu sich zu nehmen. Ebenfalls trug der Untersucher kein Parfüm, um Verfälschungen des Duftes und Ablenkungen des Patienten zu vermeiden.

2.3.1 Riechschwelle

Der erste von drei Tests dient der Bestimmung der Riechschwelle. Hierbei wird ermittelt, ab welcher Konzentration der Proband in der Lage ist, einen genau definierten Geruchsstoff wahrzunehmen. Die Bestimmung der Riechschwelle wird mit 48 Stiften vorgenommen, basierend auf dem Geruchsstoff Butanol. Die Konzentrationen der in den Stiften vorhandenen Lösungen entsprechen einer Verdünnung in einer geometrischen Reihe (siehe **Tab. 1**). Es existieren 16 verschiedene Verdünnungsstufen in einer definierten Anordnung, beginnend mit einer 4% Butanol-Lösung. **Bei jeder Testung wurde ein Triplet mit unterschiedlicher Stift-Anordnung präsentiert. Zwei der Stifte des Triplets (blau und grün markiert) enthielten ausschließlich geruchsfreies Lösungsmittel (Propylen-Glykol) und der rot markierte Stift das zu erkennende Butanol in einer definierten Verdünnung. Die Konzentration an Butanol ist am höchsten in Triplet Nr. 1 (4%) und sinkt dann mit wiederholter Verdünnung (1:2) bis zu Triplet Nr. 16 mit einer Verdünnung von 0,00012% wie in Tab. 1 dargestellt.**

Vor Beginn der Schwellenwertermittlung wurde dem Probanden ein Stift mit einer relativ hohen Konzentration präsentiert, um sich mit dem zu erkennenden Duft vertraut zu machen.

Dem mit einer Augenbinde versehenen Probanden wurden in zufälliger Reihenfolge die drei Stifte mit der niedrigsten Konzentration (mit Ziffer 16 markierte Stifte) angeboten. Der Proband musste nach Präsentation der drei Stifte den mit dem Duftstoff beladenen benennen. Das Triplet wurde dem Probanden ungefähr 20 Sekunden zum Riechen präsentiert. Auch wenn er subjektiv keinen Geruch wahrnahm, musste er sich gemäß dem „forced-choice-Verfahren“ für einen Stift entscheiden. Das forced-choice-Verfahren ist eine methodische Vorgehensweise bei Tests oder Befragungen, bei der der Proband aus vorgegebenen Antwortmöglichkeiten diejenige auswählen muss, die für ihn am ehesten zutrifft (Lexikon der Psychologie, 2000). Eine Wiederholung der Duftstoffdarbietung war nicht möglich. Die Richtigkeit der Angaben des Probanden wurde während des gesamten Tests nicht durch den Untersucher kommentiert.

Wurde der mit Duftstoff beladene Stift vom Probanden nicht als solcher erkannt, erfolgte ein „Sprung“ in Zwischenschritten in Richtung der höheren Konzentration, d.h. wurde mit dem Triplet 16 begonnen, erfolgte nun eine Prüfung der Triplets 14, dann, bei Nichterkennen 12 usw. Falls eine Bestimmung richtig erfolgte, wurde die Testung in gleicher Konzentration, folglich mit demselben Triplet, wiederholt. Sofern der Proband bei dieser Wiederholung die Zuordnung nicht richtig tätigte, wurde die Testung erneut mit einer höheren Konzentration durchgeführt. Wenn er aber auch beim zweiten Versuch den mit Butanol beladenen Stift

richtig benennen konnte, wurde im Untersuchungsprotokoll das entsprechende Triplett als erster Wendepunkt dokumentiert. Nach dem ersten Wendepunkt wurde die Untersuchung solange absteigend im Abstand einer Konzentrationsstufe fortgesetzt, bis die Zuordnung im ersten oder zweiten Versuch nicht richtig angegeben wurde. Dieses Triplett mit der ersten Falschaussage wird als Wendepunkt 2 dokumentiert. Dieses Verfahren wird auch „single-staircasemethod“ genannt (Doty, 1994). Danach wird wieder mit einzelnen Schritten in Richtung aufsteigender Konzentrationen fortgefahren, bis der Proband diese zweimal nacheinander richtig benennen kann. Dieses Triplett wird als Wendepunkt 3 festgehalten. Anschließend wurde wieder **in** absteigender **Konzentration** vorgegangen. Die Untersuchung zur Schwellenmessung war nach Erreichen von insgesamt sieben Wendepunkten beendet. Die Geruchsschwelle wurde als arithmetisches Mittel der letzten vier Wendepunkte ermittelt. Ergebnisse zwischen 1 und 16 Punkten waren möglich.

Stifte Triplett	Butanol-Konzentration in %	Stifte Triplett	Butanol-Konzentration in %
1	4	9	0,015625
2	2	10	0,0078125
3	1	11	0,00390625
4	0,5	12	0,00195313
5	0,25	13	0,00097656
6	0,125	14	0,00048828
7	0,0625	15	0,00024414
8	0,03125	16	0,00012207

Tab. 1: Konzentration von Butanol bei der Schwellenbestimmung

2.3.2 Diskrimination

Im zweiten Teilabschnitt, der Diskriminationstestung, wurden dem Probanden ebenfalls Triplets an Stiften in verschiedener Reihenfolge präsentiert. Bei den verwendeten Duftstoffen handelte es sich um stark überschwellige **n-Butanol-Düfte**. Zwei von drei Stiften enthielten den gleichen Geruchsstoff, wohingegen der dritte mit einem anderen Duftstoff beladen war. Auch hier mussten sich die Probanden auf eine definitive Antwort festlegen, welcher der drei Stifte anders roch, bevor ihnen das nächste Triplet präsentiert wurde.

Die Zeit zwischen den einzelnen Triplet Präsentationen betrug ungefähr 20-30 Sekunden, die Präsentation eines einzelnen Stiftes innerhalb eines Triplets ungefähr drei Sekunden. Es wurden 16 aufeinanderfolgende Triplets getestet, Ergebnisse von 0-16 Punkten waren möglich.

Die Testung der Schwelle und Diskrimination erfolgte mit verbundenen Augen, um etwaige Wiedererkennungen der Duftstifte zu vermeiden. Die Enden der Stifte waren farbig markiert, dadurch konnte der Untersucher jederzeit feststellen, welche Stifte bei der Schwellentestung mit Geruch versetzt waren, bzw. welche Stifte bei der Diskrimination anders riechend waren.

2.3.3 Identifikation

Der dritte Teilabschnitt, die Identifikation von Geruchsstoffen, erfolgte ebenfalls mit Hilfe der forced-choice-Methode. Den Probanden wurden 16 unterschiedliche, überschwellige, aber bekannte Düfte präsentiert. Zu jedem Stift gab es vier verschiedene Antwortmöglichkeiten, die den Probanden vorlagen und die vom Untersucher laut vorgelesen wurden. Auf eine Antwort mussten sich die Probanden festlegen. Der Identifikationstest erfolgte ohne Verblindung (siehe Tab. 2). Zwischen den einzelnen Riechintervallen lagen Pausen von 20-30 Sekunden. Die richtigen Antworten wurden addiert, es konnten Werte von 0-16 Punkten erreicht werden.

Stift Nr.	Antwortmöglichkeiten			
1	<u>Orange</u>	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	<u>Schuhleder</u>	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	<u>Zimt</u>
4	Schnittlauch	<u>Pfefferminze</u>	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	<u>Banane</u>	Walnuss	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	<u>Zitrone</u>	Grapefruit
7	<u>Lakritz</u>	Gummibärchen	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	<u>Terpentin</u>
9	Zwiebel	Sauerkraut	<u>Knoblauch</u>	Möhren
10	Zigarette	<u>Kaffee</u>	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	<u>Apfel</u>
12	<u>Gewürznelke</u>	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	<u>Ananas</u>
14	Kamille	Himbeere	<u>Rose</u>	Kirsche
15	<u>Anis</u>	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	<u>Fisch</u>	Käse	Schinken

Tab. 2: Antwortmöglichkeiten im Identifikationstest. Die in Fettschrift markierten Düfte entsprechen der richtigen Antwort im Test.

Die Summe der Werte von Schwelle, Diskrimination und Identifikation kann einen Wert von

1-48 annehmen und wird als SDI-Wert (SDI = Schwelle, Diskrimination, Identifikation) oder TDI-Score (TDI = Treshold, Discrimination, Identification) bezeichnet (Wolfensberger, 2000). Die Ergebnisse werden mit einer Normwerttabelle verglichen und in etwaige Riehminderungen, respektive Störungen, eingeteilt (Normosmie, Hyposmie, funktionelle Anosmie). Die Dauer des Sniffin' Sticks-Test beträgt ca. 30-60 Minuten. Der Test weist eine gute Test-Retest-Reabilität auf (Hummel, 1997) und ist für den deutschen Sprachraum entwickelt und validiert worden (Wolfensberger, 1999).

2.4 Nasensekretgewinnung

Das Nasensekret der Patienten konnte durch das Einbringen von Nasenwatte (absorbierende Watte, Hartmann Inc., Heidenheim/Brenz Germany) mit einer Länge von ca. 4 cm und einem Durchmesser von ca. 6 mm gewonnen werden. Die Watteröllchen wurden vorab mittels einer Bajonettpinzette gedreht und anschließend unter anteriorer Rhinoskopie in den mittleren Nasengang eingelegt und verweilten dort für ca. 20 Minuten.

Bis zur Weiterverarbeitung im Labor wurden die mit Nasensekret getränkten Watteröllchen in einem luftdichten Röhrchen verschlossen und im Kühlschrank **bei 4° C** gelagert. Im Labor erfolgte die Abzentrifugation des gewonnenen Sekrets bei 8 °C und 2000 U/min für 10 min (Hettich Zentrifuge Rotina 46 R, Tuttlingen, Deutschland).

Das so gewonnene Nasensekret wurde bei -20 °C bis zur weiteren Verarbeitung tiefgefroren. Die Bestimmung des enthaltenen ECP und der Tryptase erfolgte mittels Fluoreszenz Enzym Immuno Assay (FEIA) (UniCAP, Phadia Diagnostics **jetzt Thermo Fisher Scientific**, Freiburg, Deutschland) (Kramer, Rasp, 2004). Mit der verwendeten Methode kann ECP ab einer Konzentration von 10 ng/ml nachgewiesen werden, Tryptase bereits ab einer Konzentration von 5 ng/ml.

2.4.1 Eosinophiles Cationisches Protein

ECP ist ein in den eosinophilen Granulozyten synthetisiertes, in Granula gespeichertes, stark kationisches Protein, das im Rahmen von Entzündungsreaktionen in das umgebende Gewebe sezerniert wird. Seine Konzentration dient bei allergischen Spätreaktionen als sensitiver Marker für die Eosinophilie (Kramer, 2000; Venge, 1994). ECP wirkt primär auf verschiedene Bakterien und Parasiten über Lochbildung in Zellmembranen lokal zytotoxisch, teilweise aber auch auf körpereigene Zellen. So ist es in der Lage, respiratorische Epithelzellen, Nervenzellen, Endothelzellen und Tumorzellen zu zerstören (Venge, 1999). **Im Hinblick auf die allergische Reaktion sind die nicht-zytotoxischen Eigenschaften des ECP besonders hervorzuheben. Im Speziellen sei hier der hemmende Effekt auf die Proliferation und Differenzierung von T-Lymphozyten nach Allergen-Kontakt genannt.** Eosinophiles Cationisches Protein ist in der Lage, das in Vesikeln gespeicherte Histamin aus Mastzellen und basophilen Granulozyten freizusetzen (Patella, 1996). Am respiratorischen Epithel bewirkt das **ECP** eine vermehrte Expression von Wachstumsfaktoren (Insulin like Growth Factor-1/IGF-1) und Adhäsionsmolekülen (Chihara, 1996; Chihara, 1999). In den Atemwegen steigert ECP die Schleimsekretion und kann konzentrationsabhängig inhibierend oder fördernd auf die Blutgerinnung wirken.

2.4.2 Tryptase

Mastzellen kommen in unserem Organismus in großer Zahl an den Grenzflächen zur Umwelt vor, vornehmlich in der Haut, der Lunge und dem Darmtrakt. Dadurch ergibt sich ihre Funktion als primäre Effektorzelle der IgE-vermittelten allergischen Sofortreaktion und der Abwehr von Parasiten. Eine weitere wichtige Funktion haben die Mastzellen im natürlichen Immunsystem bei der Abwehr bakterieller Infektionen (Malaviya et al., 1996; Echtenacher et al., 1996; Galli und Wershil, 1996).

Über hochaffine IgE-Rezeptoren im Zuge der allergischen Sofortreaktion aber auch antikörperunabhängig kann die Aktivierung der Mastzellen erfolgen (Ishizaka, 1981; Leal-Berumen, 1994; Stassen, 2001). Diese stark granulierte Zelle enthält große Mengen verschiedener Mediatoren wie enzymatisch aktive Serinproteasen mit tryptischer bzw. chymotryptischer Aktivität sowie Histamin und Proteoglykane, die durch Degranulation in den Extratellulärraum freigesetzt werden (Schwarz et al., 1981; Caughey et al., 1988). Die Serinproteasen Tryptase, Chymase und Cathepsin G machen zusammen ca. 90% des Proteingehaltes der Granula aus. Ein Viertel des gesamten Proteingehaltes der Zelle entfällt auf die Tryptase. Mit 10 - 35 pg pro Mastzelle ist Tryptase das mengenmäßig vorherrschende Protein (Schwartz et al, 1981; Smith et al., 1984).

Die physiologischen und pathophysiologischen Funktionen der Tryptase sind noch weitgehend unbekannt. Zahlreiche **In-vitro-** und **In-vivo-**Studien konnten jedoch zeigen, dass Tryptase an der Pathogenese akuter und chronischer Entzündungen, insbesondere dem Asthma bronchiale, beteiligt ist (Johnson et al, 1997; Caughey, 1997; Molinari et al., 1996).

2.5 Rhinomanometrie

Die **Rhinomanometrie** ermöglicht die Erfassung der Messung des Luftvolumenstromes durch die Nase in Abhängigkeit von der nariochoanalen Druckdifferenz. Die nariochoanale Druckdifferenz wird mittels Messung des Drucks im Bereich des Naseneingangs (Nares) und dem Referenzdruck der Nase (Choanen) erfasst (Clement PAR, Gordts, F., 2005).

Bei der anterioren Rhinomanometrie wird zur Messung des Choanaldrucks der Druckschlauch luftdicht an ein Nasenloch adaptiert. Beim Atmen wird diese Nasenseite nicht mehr durchströmt und stellt letztendlich eine Verlängerung des Druckschlauches bis zur Choane dar. Nur eine mittels Pflaster getätigte Adaptation garantiert eine fehlerfreie Messung. Die ermittelten Werte für Volumengeschwindigkeit und Druckdifferenz werden nach der Festlegung des „International Commitees on Objectice Assessment of the Upper Airways“ nach folgender Vorgabe in ein Koordinatensystem übertragen (Clement PAR, 1984).

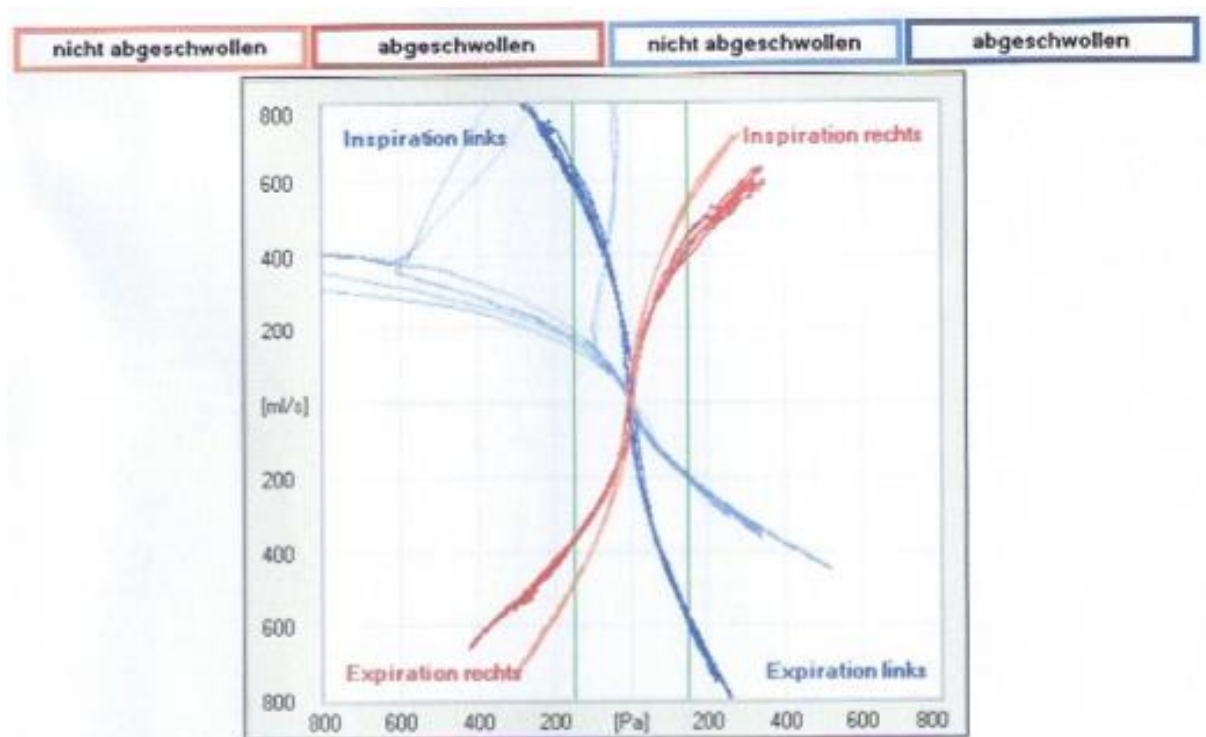


Abb. 3: Beispiel einer anterioren Rhinomanometrie¹

¹ Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Klinikums der Universität München

Die erste Messung zur Objektivierung des Schwellungszustandes erfolgt nach einer 20-30-minütigen Adaptation an das Raumklima und dient der Darstellung des „aktuellen“ Schwellungszustandes der Nase.

Zur Beurteilung der Nasenatmung werden Widerstand und Volumengeschwindigkeit bei einer Druckdifferenz von 150 Pa numerisch angegeben. Der Widerstand entspricht dem Quotienten aus Druckdifferenz und Strömungsgeschwindigkeit (Clement PAR, 1984).

2.6 Statistische Analyse

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch SigmaStat (Jandel Corp., San Rafael, CA USA) auf einem Lenovo ThinkPad X200s Notebook. Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwerte mit Standard Abweichung (SD) verwendet. Für den Vergleich der Gruppen bei normal verteilten Werten wurde der One Way Analysis of Variance ANOVA (F-Wert / p-Wert) gefolgt von einer Berechnung nach der Student Newman Keuls Methode verwendet. Für nicht normal verteilte Werte wurde der Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks (H-Wert mit 2 Freiheitsgraden / p-Wert) verwendet.

3. Ergebnisse

Insgesamt konnten 72 Patienten mit einer Geschlechterverteilung von 61 % weiblichen und 39 % männlichen Probanden in die Studie eingeschlossen werden.

Alle Teilnehmer mit saisonaler bzw. perennialer Rhinitis allergica waren abgesehen von ihren allergologischen Beschwerden gesund. In der Kontrollgruppe wiesen die Teilnehmer nicht-rhinologische HNO-Beschwerden auf, auch diese Teilnehmer waren ansonsten gesund.

23 Patienten mit einer gesicherten saisonalen allergischen Rhinitis und **ohne** Sensibilisierung gegen perenniale Allergene wurden „innerhalb der Pollenflug-Saison“ gemessen. Relevante Allergene waren **Pollen von** Gräsern, Roggen, Birke, Ragweed, Beifuß oder eine Kombination. Das Durchschnittsalter betrug 36 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von 11,5, dabei ergab sich eine Altersspanne von 23 bis 69 Jahren.

16 Patienten waren ausschließlich auf ein perenniales Allergen allergisch, ohne auf weitere saisonale Allergene zu reagieren. Hier betrug das Durchschnittsalter 35 Jahre \pm 11,9 SD, die Altersspanne lag zwischen 19 und 55 Jahren. Das hauptsächliche perenniale Allergen war die Hausstaubmilbe. Zwei Patienten zeigten zudem eine Katzenhaarallergie.

Weitere 33 Patienten wurden als Kontrollgruppe gemessen. Ihr Durchschnittsalter betrug 30 Jahre \pm 7,5 SD, mit einer Altersspanne von 20 bis 52 Jahren. Das Alter der Teilnehmer war in allen drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($H=5,806$, $p=0,055$).

	Saisonale allergische Rhinitis	Perenniale allergische Rhinitis	Keine Allergie	Gesamte Studienpopulation
Anzahl der Patienten	23	16	33	72
Durchschnittsalter	36	35	30	33
Altersspanne	(23-69)	(19-55)	(20-52)	(19-69)

Tab. 3: Patientendaten und Studienergebnisse

3.1 Sniffin Sticks

Mit Hilfe der Sniffin Sticks wurde die Riechfunktion der Studienteilnehmer in Bezug auf die Riechschwelle, das **Diskriminationsvermögen** sowie das Identifikationsvermögen untersucht.

Riechschwelle:

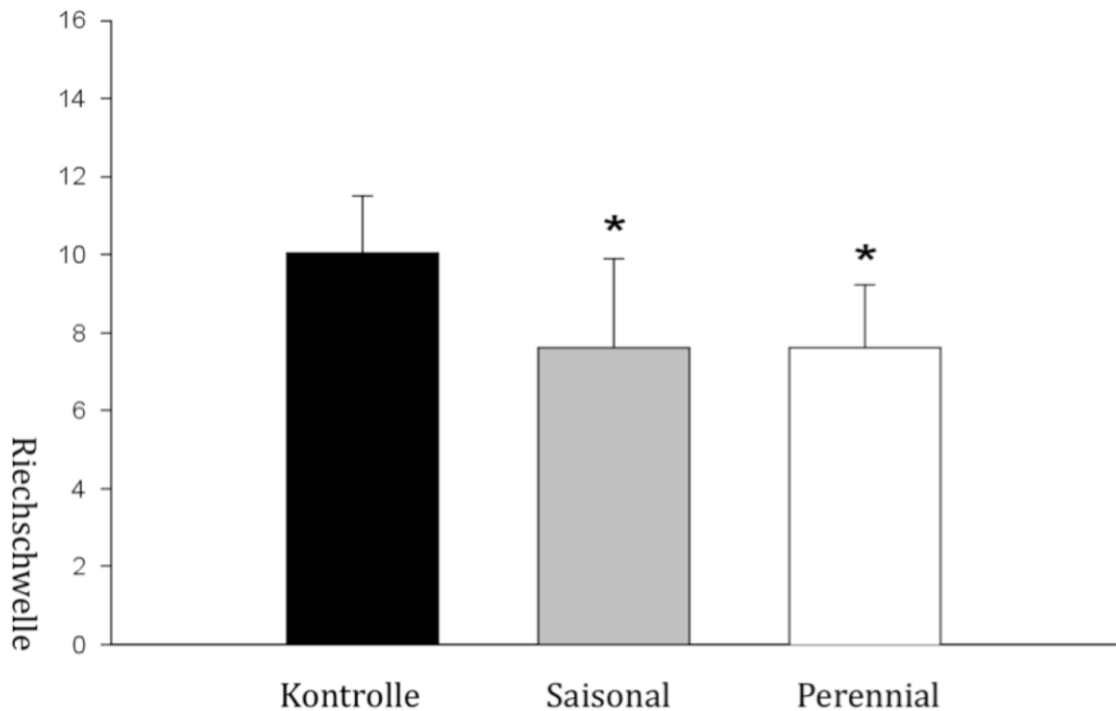


Abb. 4: Ergebnisse der Riechschwellentestung mittels Sniffin' Sticks für n-Butanol. Die verwendeten n-Butanol-Konzentrationen (y-Achse) lagen zwischen 4 % für Stufe 1 und 0,00012207 % für Stufe 16. **Eine hohe Säule im Graphen entspricht somit einer niedrigen Riechschwelle, eine niedrige Säule einer hohen Riechschwelle für n-Butanol. Je höher die Säule, umso besser das Riechvermögen für n-Butanol.** Kontrollgruppe MW $10,0 \pm 1,5$ SD, n = 33, saisonal MW $7,6 \pm 2,3$ SD, n = 23, perennial MW $7,6 \pm 1,5$ SD, n = 16, $F=12,462$, * $\triangleq p<0,001$ vs. Kontrolle.

Abbildung 4 zeigt, dass die **Patienten mit saisonaler und perennialer Rhinitis allergica** signifikant höhere Konzentrationen an n-Butanol zur Bestimmung der Riechschwelle benötigten als die Kontrollgruppe (Kontrollgruppe $10,0 \pm 1,5$ SD, saisonal $7,6 \pm 2,3$ SD, perennial $7,6 \pm 1,5$ SD, $F=12,462$, $p=<0,001$).

n-Butanol konnte von der Kontrollgruppe deutlich früher, respektive in wesentlich niedrigeren Konzentrationen detektiert werden, als es den **Patienten mit saisonaler und perennialer Rhinitis allergica** möglich war.

Unterschiede zwischen den **Patienten mit saisonaler und perennialer Rhinitis allergica** bestanden nicht. Die Konzentration, ab wann ein Geruchstoff definitiv wahrgenommen werden konnte, war für diese beiden Gruppen annähernd identisch.

Diskrimination:

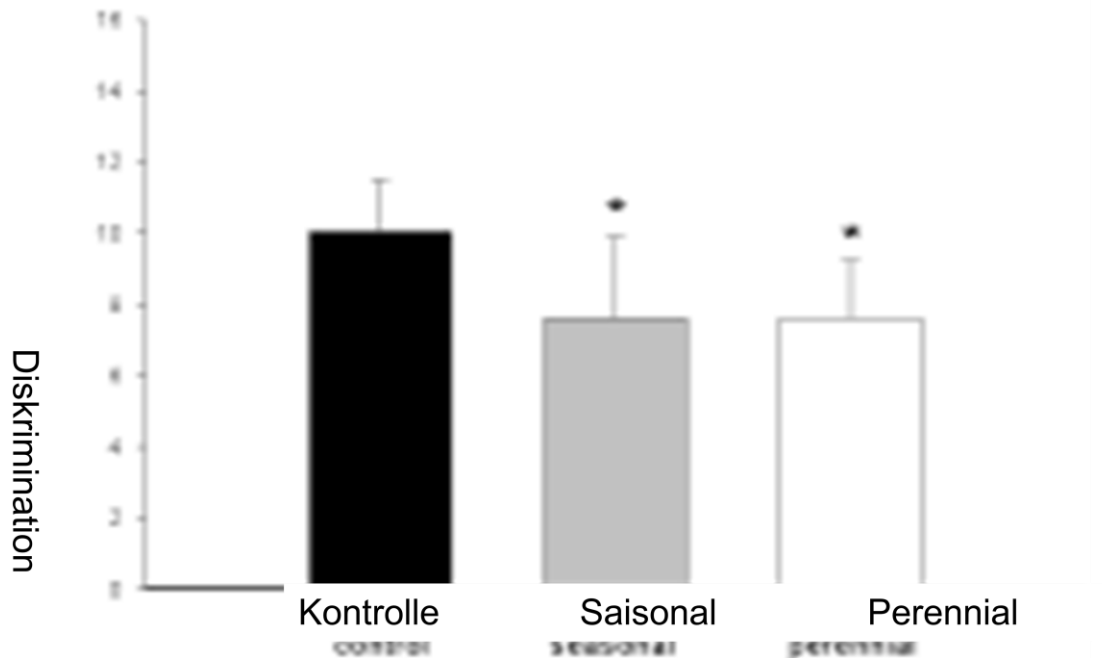


Abb. 5: Ergebnisse der überschwelligen Diskriminationstestung mittels Sniffin' Sticks. Insgesamt mussten 16 Düfte gegen andere Düfte diskriminiert werden, die bei richtiger Antwort jeweils einen Punkt ergaben. Auf der y-Achse ist die Summe der richtig diskriminierten Düfte aufgetragen. Kontrollgruppe MW $14,7 \pm 1,6$ SD, n=33, saisonal MW $11,7 \pm 1,5$ SD, n=23, perennial MW $11,0 \pm 1,8$ SD, n=16, $F=29,915$, * $\triangleq p < 0,0001$ vs. Kontrolle.

Auch die Leistung hinsichtlich der Diskrimination war in den Gruppen der **Patienten mit saisonaler und perennialer Rhinitis allergica** signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe $14,7 \pm 1,6$ SD, saisonal $11,7 \pm 1,5$ SD, perennial $11,0 \pm 1,8$ SD, $F=29,915$, $p < 0,0001$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den **Patienten mit saisonaler und perennialer Rhinitis allergica** ergab sich hier ebenfalls nicht.

Identifikation:

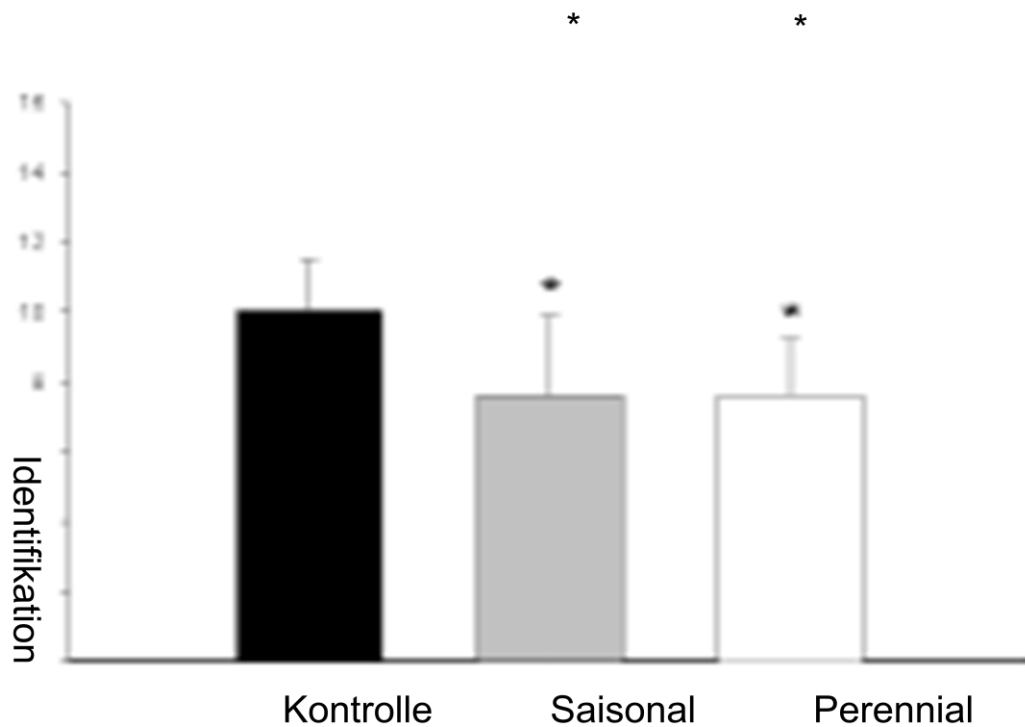


Abb. 6: Ergebnisse der überschwelligen Identifikationstestung mittels Sniffin´ Sticks. Insgesamt mussten 16 Düfte anhand von jeweils 4 Vorlagen identifiziert werden. Auf der Y-Achse ist die Summe der richtig identifizierten Düfte aufgetragen. Kontrollgruppe MW $15,3 \pm 1,0$ SD, n=33, saisonal MW $14,1 \pm 1,8$ SD, n=23, perennial MW $12,9 \pm 3,0$ SD, n=16, H=12,939, * $\hat{=}$ p=0,002 vs. Kontrolle.

Der Identifikationstest ergab für die Gruppe der **Patienten mit saisonaler und perennialer Rhinitis allergica** erneut ein signifikant schlechteres Ergebnis im Vergleich zur Kontrollgruppe (Kontrollgruppe $15,3 \pm 1,0$ SD, saisonal $14,1 \pm 1,8$ SD, perennial $12,9 \pm 3,0$ SD, H12,939, p=0,002). Die Unterschiede waren dabei nicht so ausgeprägt wie bei den beiden vorangegangenen Tests. Ein signifikanter Unterschied zwischen den **Patienten mit saisonaler und perennialer Rhinitis allergica** ergab sich nicht.

Vergleicht man den SDI Score für die komplette Riechfunktion der einzelnen Gruppen, so ist auch diesbezüglich ein signifikanter Unterschied feststellbar (Kontrollgruppe MW $40,0 \pm 3,0$ SD, saisonale Gruppe MW $33,4 \pm 3,5$ SD, perenniale Gruppe MW $31,5 \pm 5,4$ SD, $H=33,062$, $p<0,001$).

SDI-Score:

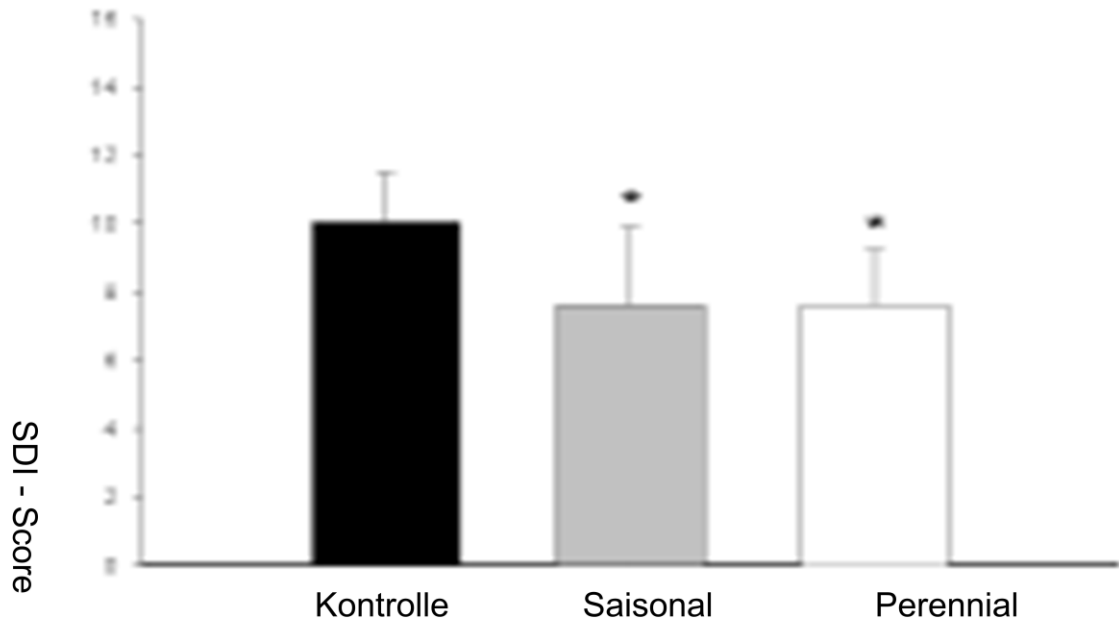


Abb. 7: Ergebnisse des SDI – Scores (Schwelle-Diskrimination-Identifikation) erhoben mittels Sniffin´ Sticks. Auf der y-Achse ist die Summe der Ergebnisse aus der Schwellentestung, der Diskriminationstestung sowie der Identifikationstestung aufgetragen. Kontrollgruppe MW $40,0 \pm 3,0$ SD, $n=33$, saisonal MW $33,4 \pm 3,5$ SD, $n=23$, perennial MW $31,5 \pm 5,4$ SD, $n=16$, $H=33,062$, * $\triangleq p<0,001$ vs. Kontrolle.

Abbildung 7 zeigt den Summen-Score (SDI-Score) aus den drei Einzeltests. Wie zu erwarten, zeigt sich auch hier ein **signifikant schlechteres Ergebnis für die Gruppe der saisonalen und perennialen Rhinitis allergica im Vergleich zur Kontrollgruppe**. Wie bereits in den Subtests beschrieben, ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den **Patienten mit saisonaler und perennialer Rhinitis allergica**.

3.2 Nasensekretanalyse

ECP:

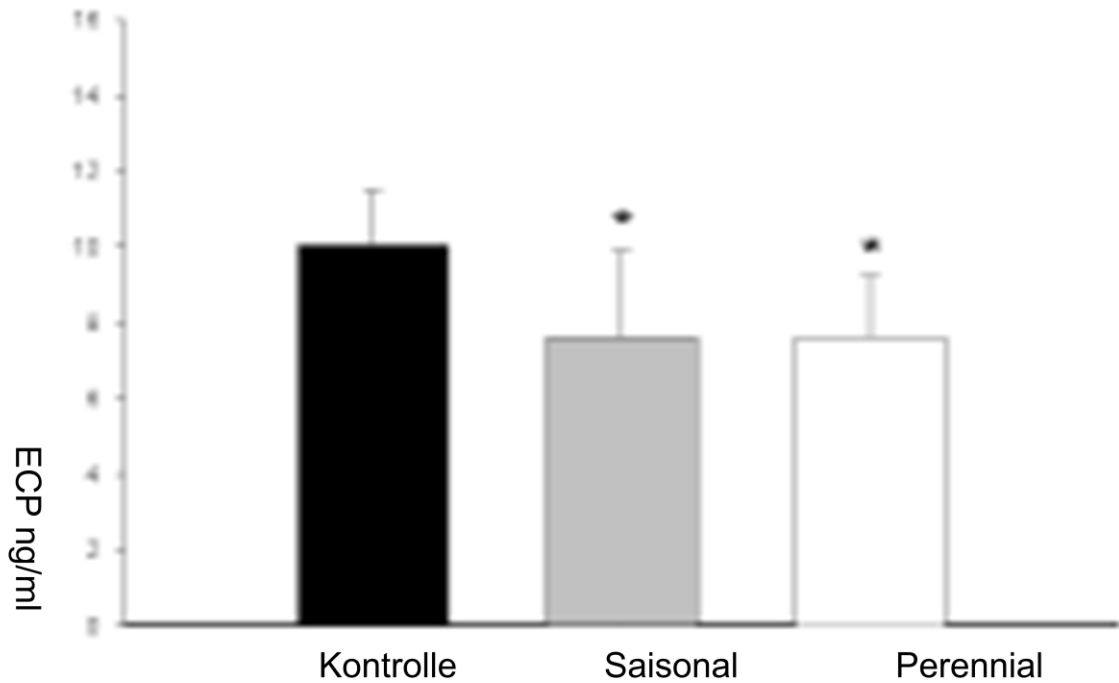


Abb. 8: Ergebnisse der Untersuchungen des Nasensekrets auf Eosinophiles Cationisches Protein (ECP). Auf der y-Achse ist die Menge in ng/ml aufgetragen. Kontrollgruppe MW 29,7ng/ml \pm 23,9 SD, n = 33, saisonal MW 307,6ng/ml \pm 250,3 SD, n = 23, perennial MW 119,1ng/ml \pm 122,5 SD, n = 16, H =14,110, * $\hat{=}$ p<0,001vs. Kontrolle.

Die Auswertung der ECP Spiegel im Nasensekret der Probanden zeigt deutliche Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Gruppen. Die Patienten mit einer saisonalen allergischen Rhinitis zeigten signifikant erhöhte Spiegel an ECP (307,6ng/ml \pm 250,3 SD) im Vergleich zur Kontrollgruppe (29,7ng/ml \pm 23,9 SD, H=14,110 und p<0,001), aber nicht im Vergleich zur Gruppe **mit einer perennialen Rhinitis allergica** vgl. Abb. 8 (119,1ng/ml \pm 122,5 SD). Auch bei den Patienten mit **perennialen Rhinitis allergica** zeigte sich ein tendenziell höherer ECP-Spiegel im Nasensekret. Das Signifikanzniveau wurde diesbezüglich aber nicht erreicht.

Tryptase:

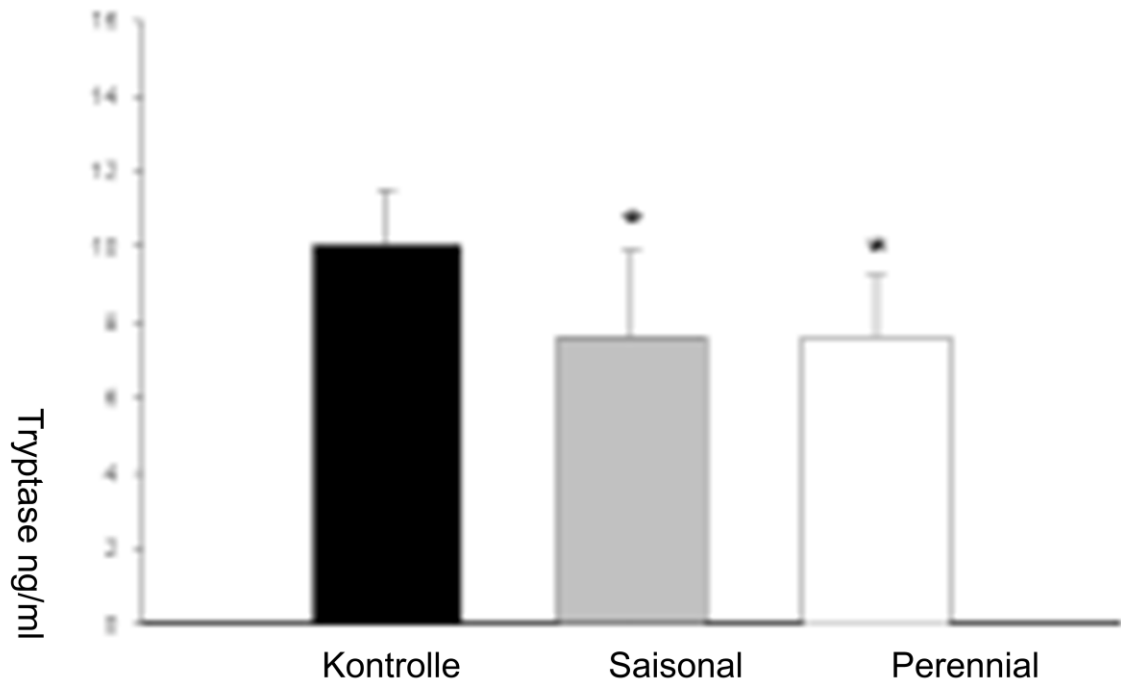


Abb. 9: Ergebnisse der Untersuchungen im Nasensekret auf Tryptase. Auf der y-Achse ist die Menge an Tryptase in ng/ml aufgetragen. Kontrollgruppe MW 5,1ng/ml \pm 3,7 SD, n = 33, saisonal MW 31,55,1ng/ml \pm 46,9 SD, n = 23, perennial MW 60,95,1ng/ml \pm 102,0 SD, n = 16, H = 7,516, * \triangleq p = 0,023 vs. Kontrolle.

Ähnliche Ergebnisse zeigte die Auswertung des Tryptase-Spiegels mit einer vergleichsweise höheren Konzentration der Tryptase im Nasensekret bei Patienten mit allergischer Rhinitis im Vergleich zur Kontrollgruppe. (Kontrolle: 5,1ng/ml \pm 3,7 SD, saisonal 31,55,1ng/ml \pm 46,9 SD, H=7,516, p=0,023), nicht jedoch im Vergleich zur perennialen Gruppe (perennial 60,95,1ng/ml \pm 102,0 SD). Aufgrund der deutlichen Streuung in der Gruppe der **Patienten mit einer perennialen Rhinitis allergica** ergab sich weder ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber der Kontroll-, als auch **der Gruppe mit einer saisonalen Rhinitis allergica**.

Es ergab sich keine Korrelation zwischen der Höhe der ECP oder Tryptase-Spiegel und der Ausprägung des Riechverlustes im Schwellen-, Diskriminations- oder Identifikationstest.

3.3 Rhinomanometrie

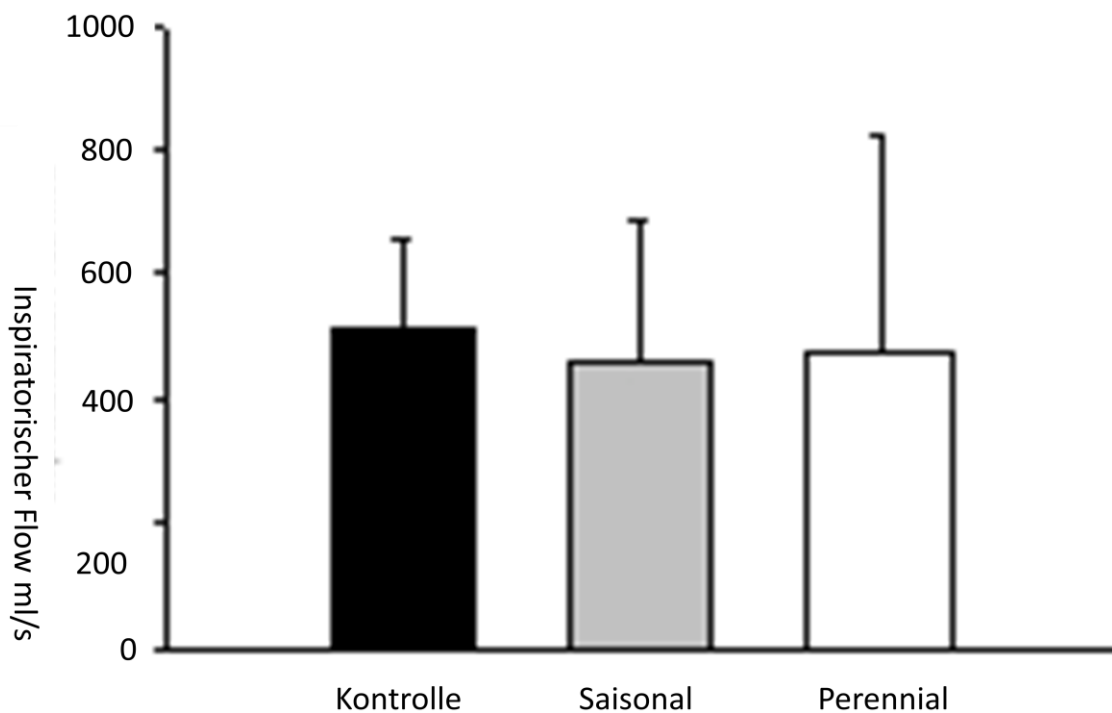


Abb.10: Ergebnisse der rhinomanometrischen Untersuchungen. Auf der y-Achse ist der beidseitige nasale Luftvolumenstrom in ml/s aufgetragen. Kontrollgruppe MW 515,7 ml/s \pm 142,6 SD, n = 33, saisonal MW saisonal: 462,7 ml/s \pm 223,3 SD, n = 23, perennial MW 474,7 ml/s \pm 349,0 SD, n = 16, H=0,451, * \triangleq p = 0,798 vs. Kontrolle.

Der mittels der anterioren Rhinomanometrie gemessene Luftvolumenstrom durch die Nase ergab zwischen den drei Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Kontrollgruppe: 515,7 ml/s \pm 142,6 SD, saisonal: 462,7 ml/s \pm 223,3 SD, perennial: 474,7 ml/s \pm 349,0 SD, H=0,451, p=0,798). Eine erhöhte Obstruktion **der Patienten mit saisonaler und perennialer Rhinitis allergica im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte nicht dargestellt werden.**

4. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte erstmals die Riechfunktion von Patienten mit einer saisonalen oder perennialen allergischen Rhinitis unter Zuhilfenahme des Sniffin' Sticks Riechtests. Die Resultate des Sniffin' Sticks Riechtests wurden anschließend mit den erhobenen Daten aus der Analyse von ECP und Tryptase in Korrelation gesetzt. Des Weiteren wurde der Obstruktionsgrad der Nase mittels Rhinomanometrie gemessen, um in der Lage zu sein, dessen Einfluss auf das Riechvermögen zu ermitteln und eine Relevanz abzuleiten.

4.1 Diskussion der Methodik

Patientenkollektiv:

Um eine möglichst saubere Trennung zwischen Patienten mit saisonaler bzw. perenniale **Rhinitis allergica** zu erreichen, wurden Patienten mit einer Sensibilisierung gegen saisonale und perenniale Allergene von vornherein nicht in die Studie **eingeschlossen**.

Bei der Betrachtung des Geschlechterverhältnisses fällt auf, dass mit 61% deutlich mehr Frauen in die Studie eingeschlossen wurden als Männer. Frauen verfügen gewöhnlich über ein besseres Riechvermögen als Männer, unabhängig von ihrer ethnischen Herkunft oder dem Alter (Doty et al., 1985; Landis et al., 2004; Hummel et al., 2007). Da der Anteil an Frauen in allen drei Gruppen ungefähr gleich war, wurde auf eine geschlechtsspezifische Analyse der Riechfunktion innerhalb der einzelnen Gruppen verzichtet.

In der vorliegenden Studie wurden Raucher nicht explizit ausgeschlossen, da in der Literatur Uneinigkeit darüber besteht, ob es durch das Rauchen zu einer Verschlechterung des Riechvermögens kommt. In einigen Studien konnte eine Verschlechterung der Riechfunktion in Abhängigkeit von der Dauer und der Menge des Zigarettenrauchens beschrieben werden (Katotomichelakis et al., 2007). Selbst nach Rauchentwöhnung konnte zum Teil eine reduzierte Riechfunktion über einen längeren Zeitraum beobachtet werden (Frye et al., 1990). Andere Forschungsgruppen konnten dagegen keine Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern bezüglich der Riechfunktion feststellen (Landis et al., 2004).

In Bezug auf das Alter der Probanden muss berücksichtigt werden, dass das Riechvermögen im Verlauf der Zeit sukzessive nachlässt und sich auch bei gesunden Menschen im Alter die normale Riechleistung vermindert (Hummel et al., 2007). Mehr als die Hälfte der über 65-Jährigen und über 60% der über 80-Jährigen weisen eine deutliche Beeinträchtigung des Geruchssinnes auf (Doty et al., 1984; Murphy et al., 2002). Darüber hinaus können

zusätzliche Diagnosen wie M. Alzheimer, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt, zusätzlich Einfluss auf die Riechfunktion nehmen.

Sniffin' Sticks:

Der in der vorliegenden Studie verwendete Sniffin' Sticks Riechtest stellt die für den deutschsprachigen Raum am besten validierte Methode zur Messung der Riechfunktion dar. Der Sniffin' Sticks-Riechtest wird von der „Deutschen Gesellschaft für Otorhinolaryngologie, Kopf und Halschirurgie“ ausdrücklich empfohlen. Verglichen mit der CCCRC gibt die Sniffin' Sticks-Testbatterie einen weitaus präziseren und detaillierteren Eindruck der Riechfunktion wieder. Die drei Untertests (Riechschwelle, Diskriminationstest und Identifikationstest) sind wesentlich umfangreicher gestaltet. Insbesondere der Diskriminationstest, der in der CCCRC Testung in früheren Studien benutzt wurde und lediglich aus 4 Triplets besteht, umfasst nun 16 Triplets im von uns verwendeten Sniffin' Sticks-Riechtest. Auch die anderen beiden Untertests sind detaillierter aufgebaut, d.h. zur Bestimmung der Identifikation dienen 16 anstatt 12 Messungen und die Schwellentestung wird ebenfalls mit 16 anstatt 12 Messungen erfasst.

Der Sniffin' Sticks-Riechtest birgt bei falscher Anwendung durch den Ausführenden einige Fehlermöglichkeiten, die Auswirkungen auf die Messung und Bestimmung der Riechfunktion haben können.

Um eine vergleichbar hochwertige Qualität der Duftstoffe gewährleisten zu können wurden die Sniffin' Sticks in halbjährlichen Abständen in Anlehnung an die Empfehlungen des Herstellers ausgetauscht. Es wurde darauf geachtet, dass die Stifte nach Gebrauch wieder sachgemäß verschlossen wurden, um einer Austrocknung des Duftstoffträgers entgegen zu wirken. Ferner wurde um die Kontamination der Stifte durch unsachgemäßen Gebrauch zu verhindern, den Probanden der Duftstift lediglich vorgehalten, so dass der Proband selbst nicht mit dem Stift in Berührung kam.

Um die Probanden vor Störeinflüssen zu schützen, wurden die Untersuchungen in einem ruhigen Raum mit eingebauter Belüftungsanlage durchgeführt. Da die Durchführung des Tests vom Probanden ein hohes Maß an Konzentration über ca. 45 min erforderte, konnten bei Bedarf kurze Pausen zwischen den einzelnen Untertests eingelegt werden.

Alle Probanden wurden am Tag der Untersuchung nochmals ausführlich nach aktuellen Infektionen der oberen und unteren Atemwege befragt und untersucht, um durch die Entzündung hervorgerufene Änderungen des Riechvermögens sowie der weiteren nasalen Parameter auszuschließen.

Prick-Test:

Der Prick-Test ist ein standardisierter Test zu Ermittlung von IgE vermittelten Sensibilisierungen des Sofort-Typs (Ruëff et al., 2011). Mögliche Fehlerquellen (Christensen et al., 1994) stellen die Einnahme von antiallergischen Medikamenten wie z.B. topische oder systemische Kortikosteroide oder Antihistaminika oder das Vorliegen einer Urticaria factitia dar. Da der Prick-Test im Rahmen der Routinediagnostik durchgeführt wurde, konnten diese Faktoren soweit möglich ausgeschlossen werden.

Nasensekretgewinnung:

Zur Gewinnung des Nasensekretes wurde den Probanden Nasenwatte beidseits in den mittleren Nasengang eingelegt. **Die Nasensekretgewinnung stellt ein Routineverfahren an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Klinikums der Universität München dar und wurde nach den intern geltenden Standards durchgeführt.** Nach zehn Minuten erfolgte die Entfernung mit Hilfe einer Pinzette, die mit Nasensekret getränkte Nasenwatte wurde in ein Plastikröhrchen überführt und unmittelbar im Kühlschrank bei 4°C gelagert. **Nasensekret kann dabei mehrere Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden ohne dass es zu relevanten Veränderungen der ECP- oder Tryptase-Werte kommt** (Klimek et al., 1999). **Um die Verweildauer im Kühlschrank kurz zu halten wurden die Proben routinemäßig um 12 Uhr und 16 Uhr des jeweiligen Tages durch eine medizinisch-technische Angestellte eingesammelt und im Labor weiterverarbeitet. Durch dieses Verfahren konnte gewährleistet werden, dass Proben nie länger als vier Stunden unbearbeitet blieben. Änderungen der ECP- oder Tryptase-Werte durch eine verzögerte Probenverarbeitung konnten so minimiert werden.** Um Verletzungen der Schleimhaut, die zu einer Blutkontamination der Watte führen können, zu verhindern, wurde die Einlage der Nasenwatte durch einen erfahrenen HNO-Kollegen vorgenommen. Kontaminierte Watte wurde nicht verwendet, da hierbei falsch niedrige Werte an ECP und Tryptase ermittelt werden können (Klimek et al., 1999).

Rhinomanometrie:

Die Kunst bei unterschiedlichen Untersuchern, respektive Bedienern der Rhinomanometrie bestand darin, die gleichen Messvoraussetzungen für die verschiedenen Probanden zu schaffen. Folglich war es notwendig, die Rhinomanometrie anhand einer standardisierten Vorgabe durchzuführen, die als Kurzanleitung am Gerät auslag. So konnte sicher vermieden

werden, dass Unterschiede in den Messergebnissen aufgrund unterschiedlicher Handhabung durch den Untersucher entstehen.

Die zum Abschließen des Naseneinganges verwendeten Oliven waren in verschiedenen Größen verfügbar, um entsprechend der Anatomie der vorderen Nasenregion immer die passende Abdichtung zu verwenden und folglich nicht den Fehler einer insuffizienten Abdichtung der Messseite oder Verformung der Gegenseite zu begehen. (Damm et al., 1995). Der unterschiedliche Schwellungszustand der Nasenhöhlen zum Schutz der Schleimhaut, der physiologische Nasenzyklus, war im Hinblick auf die Rhinomanometrie eine von uns nicht zu beeinflussende Gegebenheit (Naftali et al., 1998; Wolf, 2004). Durch eine 20-30 minütige Adaptationsphase bei jedem Patienten wurde gewährleistet, dass der reale Obstruktionsgrad der Nase gemessen werden konnte.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Einschränkung des Riechvermögens bei Patienten mit allergischer Rhinitis wurde bereits in der Vergangenheit beschrieben (Simola, Malmberg 1998; **Guilemany, 2012**) und gilt als Leitsymptom der allergischen Rhinitis (Klimek, 1997). Um eine optimale Aussagekraft bezüglich der Reichleistung zu erzielen, wurde dazu erstmals der Sniffin'Sticks-Riechtest verwendet. Der Sniffin'Sticks-Riechtest ist im deutschsprachigen Raum ein sehr gut validiertes Testverfahren, das aus mehreren Untertests besteht und eine Objektivierung der Reichleistung ermöglicht. In den drei Untertests, bestehend aus Riechschwelle, Diskriminations-, und Identifikationsvermögen, ergaben sich dabei jeweils signifikant schlechtere Ergebnisse der allergischen Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Unterschiede zwischen der perennialen und der saisonalen Allergikergruppe ergaben sich dagegen nicht. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bisher publizierten Studien (Sibbald et al., 1991; Becker et al., 2012).

Bei den Messungen der nasalen Entzündungsparameter ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die gemessenen ECP Spiegel waren bei den Patienten mit einer saisonalen allergischen Rhinitis signifikant erhöht. Diese Zahlen decken sich mit vorangegangenen Studien von Klimek et al., die eine eosinophile Entzündungsreaktion der Nase zwei Wochen nach Beginn der Allergie-Saison beschreiben. Kramer et al. konnten ebenfalls erhöhte ECP-Spiegel bei der Untersuchung von Patienten mit chronisch nasalen Entzündungen feststellen (Klimek, Eggers, 1997; Kramer et al, 2000). Klimek und Eggers untersuchten saisonale Gräser-Allergiker in Hinblick auf deren

Riechfunktion, das ECP im Nasensekret und den Schwellungszustand der Nase in Abhängigkeit der Dauer der Allergenexposition.

Die Bestimmung der Tryptase zeigte bei **Patienten mit einer saisonalen Rhinitis allergica** erhöhte Tryptase-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der **Gruppe der Patienten mit einer perennialen Rhinitis allergica** konnte diese Signifikanz bezüglich des Anstieges der ECP und Tryptase-Konzentration nicht beobachtet werden, obwohl auch hier die Tendenz zu erhöhten Werten ging.

Die gemessenen Tryptase-Spiegel waren in beiden Gruppen niedriger als in der Studie von Zweimann et al., die ihrerseits Werte von 95 ± 83 ng/ml nach Allergenprovokation beschreiben (Zweimann et al, 1997). In unserer Studie lagen die Tryptase-Konzentrationen bei den **Patienten mit einer saisonalen Rhinitis allergica** bei $31,5 \pm 46,9$ ng/ml und in der Gruppe der **Patienten mit perennialer Rhinitis allergica** bei $60,9 \pm 102$ ng/ml.

Da diese Studie lediglich fünf **Patienten mit einer saisonalen Rhinitis allergica** außerhalb der Allergiesaison messen konnte, ist ein Vergleich mit den Ergebnissen der Gruppe der **Patienten mit perennialer Rhinitis allergica** während der Saison, die über Wochen und Monate andauern kann, nur schwer möglich.

Gegenwärtige Studien am Mensch- (Tcatchoff et al, 2006) und Tiermodell (Hummel et al, 1997) zeigten eine Infiltration von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten, Mastzellen, Plasmazellen und Makrophagen in die olfaktorische Mucosa.

Die bisher vorliegenden Studien haben ihr Hauptaugenmerk auf die Rolle der eosinophilen Zellen und deren wichtigsten Mediator ECP gerichtet. Aus diesem Grund sollte die vorliegende Studie zusätzlich eruieren, inwiefern eine andere interessante Gruppe von Entzündungszellen, die Mastzellen, bei der Entstehung einer allergischen Rhinitis mitverantwortlich für den verminderten Geruchssinn ist. Mastzellen sind die Auslöser der frühen Phase der allergischen Reaktionen, bei der allergenspezifische IgE-Antikörper an die Rezeptoren auf der Oberfläche der Mastzellen andocken. Findet anschließend ein Allergenkontakt an der nasalen Mukosa statt, kommt es über sogenanntes Bridging von mindestens zwei IgE-Antikörpern durch das Allergen zur Freisetzung der verschiedenen Mediatoren aus der Mastzelle, vornehmlich Tryptase, Leukotriene und Histamin (Hummel et al, 1997).

Die Tryptase ist ein Enzym, welches mit Hilfe der katalytischen Aminosäure Serin in der Lage ist, Peptidbindungen von Proteinen zu spalten. Diese Serin-Proteinase könnte ebenfalls mit einem anderen extrazellulär gelegenen Protein interagieren, respektive dieses Protein spalten, **das** für den Prozess der Geruchswahrnehmung verantwortlich ist. Dieses Duftstoff-

Bindeprotein spielt eine wichtige Rolle bei der Geruchserkennung und dem Transport eines Duftstoffes zum Rezeptor (Kobal et al, 1996). Diese Duftstoff-Bindeproteine befinden sich im nasalen Schleim der Riechspalte und binden an eingeatmete Duftstoffe zur Weiterleitung an die entsprechenden Duftstoff-Rezeptoren. Diese Bindung garantiert einen schnellen und sicheren Transport der hydrophoben Duftstoffe durch den wässrigen nasalen Schleim bis hin zu den Riechzellen (Tcatchoff et al. 2006). Eine lang andauernde Verminderung des Duftstoff-Bindeproteines im Nasenschleim aufgrund hoher Tryptase-Werte und dem damit verbundenen proteinspaltenden Effekt könnte zu einer Verminderung des Riechvermögens führen. Guilemany et al. beschreiben die Hemmung des Transportes der Duftmoleküle auf dem Weg zu den olfaktorischen Rezeptorneuronen als konduktive Riechstörung (Guilemany et al. 2009).

ECP gehört zu der Gruppe der Ribonukleasen und besitzt neben einer beschriebenen Neurotoxizität auch helminthotoxische und ribonukleolytische Eigenschaften (Hamann et al., 1990). ECP wird von eosinophilen Granulozyten sowohl während einer allergischen Reaktion als auch bei einer parasitären Infektion ausgeschüttet.

Im Vergleich zum beschriebenen Wirkmechanismus der Tryptase, **die** den Transport der Duftstoffe zu den entsprechenden Rezeptoren mittels Spaltung des Duftstoff-Bindeproteins beeinflusst (Guilemany 2009; Klimek 1997; Sivam, 2010; Kobal, 1996), nimmt das ECP über einen anderen Mechanismus seinen Einfluss auf das Riechvermögen. Das ECP bewirkt eine vermehrte Expression von Wachstumsfaktoren (Insulin like Growth Factor-1/IGF-1) und Adhäsionsmolekülen am respiratorischen Epithel und erzielt dadurch eine Verminderung des Riechvermögens (Guilemany, 2009; Chihara, 1999). ECP ist in der Lage, respiratorische Epithelzellen, Nervenzellen und Endothelzellen zu schädigen und zu zerstören (Venge, 1999). Guilemany bezeichnet diesen Mechanismus und die daraus resultierende Riechminderung an den olfaktorischen Rezeptorneuronen als sensorineurale Riechstörung (Guilemany, 2009).

Klimek et al. **beschreiben** in einer vorangegangenen Studie bei Pollen-Allergikern ebenfalls einen signifikanten Anstieg des ECP im Nasensekret 14 Tage nach Beginn der Pollensaison mit dem Ergebnis einer Verminderung der Riechfunktion (Klimek et al., 1997).

Die Beurteilung des nasalen Luft-Volumenstroms wurde mittels Rhinomanometrie erhoben. Die Durchflussmessung zeigte zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Klimek et al. beschreiben eine signifikante Verminderung des nasalen Durchflusses am dritten Tage der Pollenflugsaison bei Pollen-Allergiker bei ausbleibender Wirkung

hinsichtlich der Riechschwelle. Eine Minderung der Riechfunktion wurde erst nach signifikantem Anstieg des ECP im Nasensekret 14 Tage nach Beginn der Pollensaison beobachtet (Klimek et al., 1997). Unsere Patienten zeigten einen nur leichten Rückgang des nasalen Luftdurchflusses bei nicht signifikanten Werten.

Der größte Teil der inspirierten Luft (70-80%) strömt durch den unteren Anteil der Nase, im Bereich der unteren und mittleren Nasenmuschel. Eine Beobachtung, die ebenfalls durch verschiedene Untersuchungsgruppen an verschiedenen Modellen bereits beschrieben wurde (Wolf et al., 2004, Naftali et al., 1998).

Somit scheint es, dass eine Obstruktion der Riechspalte ein vernachlässigbarer Faktor in der Entstehung der Riechminderung bei Patienten mit allergischer Rhinitis darstellt, da ein Anschwellen der Nase hauptsächlich die unteren Abschnitte betrifft und eben nicht die Riechspalte. Die eingeschränkte Nasenluftpassage wird subjektiv von den Patienten am besten wahrgenommen und fälschlicherweise mit einer Einschränkung des Riechvermögens verwechselt (Landis, 2003).

Zum besseren Verständnis des komplexen Zusammenspiels zwischen allergischen Entzündungszellen auf der einen und olfaktorischen Rezeptorzellen auf der anderen Seite ist es unabdingbar, noch weitere Entzündungsmediatoren wie Interleukin und Histamin auf deren Einfluss bezüglich der Riechfunktion unter die Lupe zu nehmen.

Die Ergebnisse dieser Studie könnten auf einen Trypsase vermittelten Mechanismus noch vor den Riechrezeptoren hinweisen, ebenso wie einen ECP-bedingten Einfluss direkt auf die Riechzellen durch ein lokales allergisches Entzündungsmilieu. Die Verminderung der Riechfunktion bei Patienten mit einer saisonalen allergischen Rhinitis kann der erhöhten Aktivität von Mastzellen und Eosinophilen in der Riechspalte zugeschrieben werden. Es ist daher als sehr wahrscheinlich anzusehen, dass eine Abnahme der Riechfunktion der Entzündungsreaktion am Riechepithel geschuldet ist und nicht wie oftmals angenommen **einem** entzündungsbedingten Anschwellen der Riechspalte.

Die Frage, welcher Entzündungsmediator im Speziellen oder im Zusammenspiel mit anderen Gruppen verantwortlich für eine Riechminderung ist, bleibt vorerst weiterhin unbeantwortet.

Ob ein einzelner Mediator für diesen Rückgang der Riechfunktion verantwortlich ist, oder ob es das gesamte entzündliche Milieu bestehend aus einer Vielzahl verschiedener Mediatoren verschiedenster Zellen ist, bleibt abzuwarten und bedarf weiterer Forschungsarbeiten.

Das Hauptaugenmerk könnte im Speziellen auf der Erforschung der Funktion der Leukotrienen liegen, die ebenfalls bei der Mastzell-Degranulation sezerniert werden.

Ferner wäre die Funktion des Histamins ein weiteres interessantes Teilchen im großen Puzzle der Allergieauswirkung auf das Riechsystem.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In der hier vorliegenden Arbeit wurden erstmals mit Hilfe der Sniffin´ Sticks Patienten mit einer saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis in Bezug auf ihr Riechvermögen untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Darüber hinaus wurden die Entzündungsparameter ECP und Tryptase sowie der Schwellungszustand der Nasen mit Hilfe der Rhinomonometrie gemessen und in Korrelation mit den Ergebnissen der Riechtestung gebracht.

Die vorliegende Arbeit ergab folgende Ergebnisse:

- Patienten mit saisonaler oder perennialer allergischer Rhinitis weisen im Vergleich zu gesunden Probanden eine Einschränkung des Riechvermögens auf. Diese Einschränkungen beziehen sich auf alle getesteten Untertest der Sniffin´Sticks-Testbatterie.
- Patienten mit saisonaler oder perennialer allergischer Rhinitis weisen eine erhöhte Riechschwelle auf verglichen mit der Kontrollgruppe.
- Das Diskriminations- und das Identifikationsvermögen sind im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert.
- In der Nasensekretanalyse ergab sich lediglich für die **Patienten mit einer saisonalen Rhinitis allergica** eine signifikante Erhöhung der Tryptase-, sowie der ECP-Konzentration. Für die **Patienten mit einer perennialen Rhinitis allergica** ergaben sich dagegen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der Schwellungszustand der Nase keinen Einfluß des auf das Riechvermögen hat.

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Pathomechanismus der Typ I-Allergie
Abbildung 2:	Sniffin` Sticks
Abbildung 3:	anteriore Rhinomanometrie
Abbildung 4:	Vergleich der Riechschwelle
Abbildung 5:	Vergleich der Diskrimination
Abbildung 6:	Vergleich der Identifikation
Abbildung 7:	SDI – Score
Abbildung 8:	ECP
Abbildung 9:	Tryptase
Abbildung 10:	Rhinomanometrie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Konzentration von Butanol bei der Schwellenbestimmung
Tabelle 2:	Antwortmöglichkeiten im Identifikationstest
Tabelle 3:	Patientendaten und Studienergebnisse

7. Literaturverzeichnis

Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, et al. *Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three*. *Allergy* 2009;64:123–48.

Altman, L.C./ Ayars, G.H./ Baker, C./ Luchtel, D.L. *Cytokines and eosinophil-derived cationic proteins upregulate intercellular adhesion molecule-1 on human nasal epithelial cells*. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:527-536.

Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys*. *Lancet*2006;368: 733–43

Bachert, C. *Histamine-a major role in allergy?* *Clin Exp Allergy*. 1998; 28 Suppl 6:15-19.

Bachert, C./ Behrendt, H./ Diepgen, T./ Fuchs, T. *Weißbuch-Allergie in Deutschland 2000*. München: Urban und Vogel Medien- und Medizin-Verl-Ges.; 2000.

Baraniuk, J.N. (1997). *Pathogenesis of allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol*: S. 763-772.

Bascom, R./Wachs, M./ Naclerio, R.M./ Pipkorn, U. *Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment*. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:580-589.

Bauchau, V. / Durham, S.R. (2004). *Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe*. *Eur Respir J.*, p. 758-64.

Becker S, Pflugbeil C, Gröger M, Canis M, Ledderose GJ, Kramer MF. *Olfactory dysfunction in seasonal and perennial allergic rhinitis*. *Acta Otolaryngol* 2012;132:763–68

Bennich, H./ Ishizaka, K./ Ishizaka, T./ Johansson, S.G. (1969). *Comparative antigenic study of E globulin and myeloma IgND*. *J. Immunol*. 102, 826-831.

Bieber, T. (1997). *Fc Epsilon RI on human epidermal Langerhans cells: An old receptor with new structure and functions* *Int. Arch. Allergy Immunol.* 113, 30 – 34.

Blair, R.J./ Meng, H./ Marchese, M.J./ Ren, S./ Schwartz, L.B./ Tonnesen, M.G./ Gruber, B.L. (1997). *Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor.* *J Clin Invest* 99, 2691-700.

Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; The ISAAC Phase Study Group III. *Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. PediatrAllergy Immunol*2008;19: 110–24.

Blaiss MS; *Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus Group. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report.* *CurrMed Res Opin*2004;20:1937–52.

Bochner, B.S./ Schleimer, R.P. (1994). *The role of adhesion molecules in human eosinophil and basophil recruit-ment.* *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94:427-438.9

Bolger, W.E./ Kennedy, D.W. (1992). *Nasal endoscopy in the outpatient clinic.* *Otolaryngol Clin North;* 25: 791–802.

Bousquet, J. P./ Van Cauwenberge/ Khaltsev, N. (2001). *Allergic rhinitis and its impact on asthma.* *J Allergy Clin Immunol*, 108 (5 Suppl): p. S147-334.

Bousquet, J./ Khaltsev, N./ Cruz, A.A. et al. (2008). *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update.* (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63:8 - 160.

Bousquet, J./ Neukirch, F./ Bousquet, P.J. et al. (2006). *Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care.* *J Allergy Clin Immunol;* 117(1): 158-162.

Bradding, P./ Roberts, J.A./ Britten, K.M./ Montefort, S. (1994). *Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines*. Am J Respir Cell Mol Biol. 1994;10:471-480.

Briand, L./ Eloit, C./ Nespoulous, C./ Bezirard, V./ Huet, J.C./ Henry, C./ Blon, F./ Trotier, D. and Pernollet, J-C. (2002). *Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant-binding properties*. Biochemistry 41, 7241–7252.

Cain, W.S./ Gent, J.F./ Goodspeed, R.B./ Leonard, G. (1988). *Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemo- sensory Clinical Research Center (CCCRC)*. Laryngoscope; 98:83–88.

Cairns, J.A./ Walls, A.F. (1997). *Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblasts*. J Clin Invest 99, 1313-21.

Canonica, G.W. (1997). *Adhesion molecules in allergy*. J Investig Allergol Clin Immunol. 1997;7:274-276.

Caughey, G. H./ Lazarus, S.C./ Viro, N. F. and Nadel, J. A. (1988). *Tryptase and Chymase: comparison of extraction and release in two dog mastocytoma lines*. Immunology, 63, 339-344.

Chihara, J./ Urayama, O./ Tsuda, A./ Kakazu, T. (1996). *Eosinophil cationic protein induces insulin-like growth factor I receptor expression on bronchial epithelial cells*. Int Arch Allergy Immunol; 111 Suppl 1:43-45.

Chihara, J./ Yamamoto, T./ Kayaba H./ Kakazu, T. (1999). *Degranulation of eosinophils mediated by intercellular adhesion molecule-1 and its ligands is involved in adhesion molecule expression on endothelial cells- selective induction of VCAM-1*. J Allergy Clin Immunol;103 Suppl 5: 452-456.

Christensen M, Moelby L, Svendsen F. *Reliability of skin prick tests during terfenadine treatment in adults with pollen rhinitis*. Allergy 1994; 49: 702–6

Christodoulopoulos, P./ Wright, E./ Frenkiel, S./ Luster, A./ Hamid, Q. (1999). *Monocyte chemotactic proteins in allergen-induced inflammation in the nasal mucosa: effect of topical corticosteroids*. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:1036-1044.

Ciprandi, G./ Cirillo, I., Pistorio, A. (2008). *Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters*. Allergy. 63(3): p. 255-60.

Clement PAR, (1984). *Committee report on standardization of rhinomanometrie*. Rhinology 422:151-155

Clement PAR/ Gordts, F. (2005). *Consensus report on acoustic rhinometrie and rhinomanometrie*. Rhinology.

Coca, A.F./ Grove, E.F. (1925). *Studies in hypersensitiveness: XIII. A study of atopic reagins*. J. Immunol. 10: 445 – 464.

Cookson, W. (1999). *The alliance of genes and environment in asthma and allergy*. Nature. 402 (6760 Suppl): p. B5-11.

Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. Chem Senses 2014;39:185–94.

Corrado O.J., Ollier S., Phillips M.J., Thomas J.M., Davies R.J. *Histamine and allergen induced changes in nasal airways resistance measured by anterior rhinomanometry: reproducibility of the technique and the effect of topically administered antihistaminic and anti-allergic drugs*. Br J Clin Pharmacol. 1987; 24:283-292.

Cowart BJ, Flynn-Rodden K, Mc Gready SL. *Hyposmia in allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 1993;91: 747–51.

Damm M, Jungehülsing M, Schneider D, Eckel HE. *Laryngorhinootologie*. 1995 Oct;74(10):615-21. German.

Dixon, F.J./ Vasquez, J.J./ Weigle, W.O./ Cochrane, C.G. (1958). *Pathogenesis of serum sickness*. A. M. A. Archives of Pathology 65:18 – 28.

Doty RL, Mishra A. *Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis*. Laryngoscope 2001;111:409–23

Doty, R.L. (1994). Olfaction and multiple chemical sensitivity: Toxykology and Industrial Health, Vol. 10, No. 4/5.

Doty, R.L./ Marcus, A./ Lee, W.W. (1996). *Development of the 12- item cross-cultural smell identification test (CC-SIT)*. Laryngoscope 106: 353–356.

Dreborg, S. (1989). *The skin prick test in the diagnosis of atopic allergy*. J Am Acad Dermatol; 21: 820–1.

Drettner, B. (1992). *Physiologie und Pathophysiologie der Nase*. In: Naumann, H./ Helms, J./ Herberhold ,C./ Kastenbauer, E. eds. *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*.Bd.2. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 40-48.

Dykewicz, M.S. (2003). *Rhinitis and sinusitis*. J Allergy Clin Immunol; 111: 520-29.

Eccles, R. (1983). *Sympathetic control of nasal erectile tissue*. Eur Respir J.; 64 Suppl 128:150 f.

Eccles, R. (1992). *Plasma exudation in rhinitis*. Clin Exp Allergy. 1992;22:319-320.

Eccles, R. (2000). *Pathophysiology of nasal symptoms*. Am J Rhinol. 2000;14:335-338.

Edwards, S. W. (1986). *Polymorphonuclear leukocytes*. In: *Biochemistry and physiology of the neutrophil*, Edwards, S. W. (Hrsg.), Cambridge University Press, New York, 1. Auflage, 4.

Echtenacher, B./ Mannel, D.N./ Hultner, L. (1996). *Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis*. Nature 381, 75-7.

- Galli, S.J./ Wershil, B.K. (1996). *The two faces of the mast cell*. Nature 381, 21-2
- Friedrich R.W. (2002). *Real time odor representation*, Trends in Neurosciences 25, 487-489.
- Frings, S. (2001). *Chemolectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates*, Cellular and Molecular Life Sciences, 58, 510-519.
- Gomez, E./ Corrado, O.J./ Baldwin, D.L./ Swanston, A.R./ Davies, R.J. (1986). *Direct in vivo evidence for mast cell degranulation during allergen-induced reactions in man*. J Allergy Clin Immunol. 1986;78:637-645.
- Gounni, A. S./ Lamkhioued, B./ Ochiai, K./ Tanaka, Y./ Delaporte, E./ Capron, A./ Kinet, J. P./ Capron, M. (1994). *High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites*. Nature 367; 183 – 186.
- Gounni, A. S./ Lamkhioued, B./ Koussih, L./ Ra, C./ Renzi, P. M./ Hamid, Q. (2001). *Human neutrophils express the high-affinity receptor for immunoglobulin E (FcεRI): role for asthma*. FASEB J. 15; 940 – 949.
- Grevers, G. (1998). *Praktische Rhinologie*. München: Urban & Schwarzenberg.
- Guilemany, J.M./ Garcia-Pinero, A. (2009). *Alobid I et al. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation*. Laryngoscope; 119(2): 233-238.
- Guilemany, J.M./ Garcia-Pinero, A./ Alobid, I. et al. (2012). *The loss of smell in persistent allergic rhinitis is improved by levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion. (the CIRANO study)*. Int Arch Allergy Immunol 2012; 158:184-90**
- Guss, J./ Doghramji, L./ Reger, C./ Chiu, A.G. (2009). *Olfactory dysfunction in allergic rhinitis*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec; 71(5): 268-272.
- Hamann, K.J./ Ten, R.M./ Loegering, D.A. et al. (1990). *Structure and chromosome localization of the human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein*

genes: evidence for intronless coding sequences in the ribonuclease gene superfamily. Genomics; 7(4): 535-546.

Haro, J de./ Benitez, P./ Alobid, I./ Gonzalez, J. A./ Pascual, B./ Mullo, J. (2008). *Alteraciones olfativas en las rinitis alergicas a polenes y acaros.* Acta Otorrinolaringol Esp 59: 47–51.

Hartmann, T./ Ruoss, S.J./ Raymond, W.W./ Seuwen, K./ Caughey, G.H. (1992). *Human tryptase as a potent, cell-specific mitogen: role of signaling pathways in synergistic responses.* Am J Physiol 262, L528-34.

Hermann-Kunz E (1999) Häufigkeit allergischer Krankheiten in Ost- und Westdeutschland. Gesundheitswesen 61:S100–S105

Hermann-Kunz E (2000) *Allergische Krankheiten in Deutschland – Ergebnisse einer repräsentativen Studie.* Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 43:400–406

Holgate, S.T./ Church, M. (1996). *Allergologie.* Wiesbaden: Ullstein Mosby; 193-202.

Holmberg, K./ Bake, B./ Pipkorn, U. (1989). *Mucosal blood flow in the human nose following local challenge with histamine.* Allergy. 1989;44:45-51.

Howarth, P.H./ Salagean. M./ Dokic, D. (2000). *Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease.* Allergy; 55 Suppl 64: 7-16.

Hummel, T./ Sekinger, B./ Wolf, S./ Pauli, E./ Kobal, G. (1997). *“Sniffin’ Sticks”:* olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem Senses 22:39–52.

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 Otorhinolaryngol; 264(3): 237-243.

Hüttenbrink, K.B. (1997). *Disorders of smell and taste. Standard and recent methods in diagnosis and therapy.* Laryngo- rhinootologie; 76: 506–514.

Ishizaka, T. (1981). *Analysis of the triggering events in mast cells for immunoglobulin E-mediated histamine releases.* J. Allergy Clin. Immunol. 67, 90-96.

Jadassohn, J. (1895). *Kontaktekzem.* In: “*Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*“, Lesser, E. (Hrsg.), Springer, Berlin, 14. Auflage, 524.

Jahnsen, F.L./ Haraldsen, G./ Aanesen, J.P./ Haye, R./ Brandtzaeg, P. (1995). *Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps.* Am J Respir Cell Mol Biol. 1995;12:624-632.

Johansson, S.G.O./ Bieber, T./ Dahl, R./ Friedmann, P.S./ Lanier, B.Q./ Lockety, R.F./ Motala, C./ Martell, J.A.O./ Platts-Mills, T.A.E./ Ring, J./ Thien, F./ Cauwenberge, P.V./ Williams, H. C. (2004). *Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization.* J Allergy Clin Immunol; 113: 832–6.

Katelaris, C.H. (2003). *Allergic rhinitis and asthma: epidemiological evidence for the link.* Clin Exp All Rev ; 3: 5-8.

Katotomichelakis, M.et al. (2007). *The effect of smoking on the olfactory function.* Rhinology 45(4).

Kayser, R. (1895). *Die exakte Messung der Luftdurchgängigkeit der Nase.* Arch. Laryng. Rhinol., 8, 101.

Kaiser, H.B. (2004). *Risk factors in allergy/asthma.* Allergy Asthma Proc; 25(1): p. 7-10.

Kenney, J.S./ Baker, C./ Welch, M.R./ Altman, L.C. (1994). *Synthesis of interleukin-1 alpha, interleukin-6, and interleukin-8 by cultured human nasal epithelial cells.* J Allergy Clin Immunol. 1994;93:1060-1067.

Kersten, W./ Wahl, P.-G./ von Lange, C.E./ Wenning, J. (2000). *Empfehlungen zur In-vitro-Diagnostik allergischer Erkrankungen*. Allergo J; 9: 21–6.

Kinet, J.-P. (1999). *The high affinity IgE receptor (FcεRI): From physiology to pathology*. Annu. Rev. Immunol. 17; 931 – 972.

Kleine-Tebbe, J./ Lepp, U./ Niggemann, B. et al. (2001). *In vitro Diagnostik bei Nahrungsmittelallergien*. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen. Allergo J 2001; 10:333-339.

Klimek, L./ Pfaar, O./ Hackenberg, B./ Cazan, D. (2013). *Die nasale Provokationstestung mit Allergenen Methoden der klinischen Anwendung*. Allergo Journal, Issue 3, pp 189-202

Klimek, L./ Eggers, G. (1997). *Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation*. J Allergy Clin Immunol; 100(2): 158-164.

Klimek L, Rasp G. 1999. *Norm values for eosinophil cationic protein in nasal secretions: influence of specimen collection*. Clin Exp Allergy 29:367-374

Knox, R. B. (1979). *Pollen and Allergy*. In: *Studies in Biology*; The Institute of Biology (Hrsg.). Edward Arnold Verlag, London, 107: 1, 23–32, 51.

Kobal, G./ Hummel, T./ Sekinger, B./ Barz, S./ Roscher, S./ Wolf, S. (1996) “*Sniffin’ Sticks*”: *screening of olfactory performance*. Rhinology; 34: 222–226.

Kobal, G./Klimek, L./ Wolfensberger, M./ Gudziol, H./ Temmel, A./ Owen, C.M./ 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 Otorhinolaryngol 257: 205–211.

Kramer, M.F./ Ostertag, P./ Pfrogner, E./ Rasp, G. (2001a). *Nasal IL-16 and MIP-1 alpha in late-phase allergic response*. Allergy Asthma Proc; 22(3): 127-132.

Kramer, M.F./ Ostertag, P./ Pfrogner, E./ Rasp, G. (2001b). *Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis*. Laryngoscope; 110(6): 1056-1062.

Kramer M.F., Burow G., Pfrogner E. and Rasp G. (2004). *In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation*. Clin Exp Allergy 2004; 34:1086–1092

Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. *Ratings of overall olfactory function*. Chem Senses 2003;28:691–94

Lane, A.P./ Zweiman, B./ Lanza, D.C. et al. (1996). *Acoustic rhinometry in the study of the acute nasal allergic response*. Ann Otol Rhinol Laryngol; 105(10): 811-818.

Leal-Berumen, I./ Conlon, P./ Marshall, J.S. (1994). *IL-6 production by rat peritoneal mast cells is not necessarily preceded by histamine release and can be induced by bacterial lipopolysaccharide*. J Immunol 152, 5468-76.

Li W, Luxenberg E, Parrish T, Gottfried JA. *Learning to smell the roses: experience-dependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices*. Neuron 2006;52: 1097–108.

Lippert, H. (2006). *Lehrbuch der Anatomie*. München: Urban & Schwarzenberg. 7. Auflage

Löbel, D./ Jacob, M./ Volkner, M./ Breer, H. (2002). *Odorants of different chemical classes interact with distinct odorant binding protein subtypes*. Chem. Senses 27, 39–44.

Malaviya, R./ Ikeda, T./ Ross, E./ Abraham, S.N. (1996). *Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha*. Nature 381, 77-80.

Malm, L./ Gerth van Wijk, R./ Bachert, C. (2000). *Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, air-flow, and airflow resistance*. International Committee on

Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. Rhinology; 38: 1–6.

Mann, S. S./ Maini, S./ Nageswari, K. S./ Mohan, H./ Handa, A. (2002). *Assessment of olfactory status in allergic and non-allergic rhinitis patients. Indian J Physiol Pharmacol 46: 186–194.*

Maziak, W. et al. (2003). *Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. Allergy; 58(7): p. 572-9.*

Maurer, M./ Zuberbier, T. (2007). *Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. Allergy; 62(9): p. 1057-63.*

Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery J, et al. *Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. J Allergy Clin Immunol 2009;124: S43–70.*

Minshall, E.M./ Cameron, L./ Lavigne, F./ Leung, D.Y. (1997). *Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. Am J Respir Cell Mol Biol. 1997;17:683-690.*

Molinari, J.F./ Scuri, M./ Moore, W.R./ Clark, J./ Tanaka, R./ Abraham, W.M. (1996). *Inhaled tryptase causes bronchoconstriction in sheep via histamine release. Am J Respir Crit Care Med 154, 649-53.*

Moll, B./ Klimek, L./ Eggers, G./ Mann, W. (1998). *Comparison of olfactory function in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. Allergy; 53(3): 297-301.*

Moll, B. (2006). *Anatomie. München: Elsevier- Verlag, Urban & Fischer, 18. Auflage; S.320ff.*

Molino, M./ Barnathan, E.S./ Numerof, R./ Clark, J./ Dreyer, M./ Cumashi, A./ Hoxie, J.A./ Schechter, N./ Woolkalis, M./ Brass, L.F. (1997). *Interactions of mast cell tryptase with thrombin receptors and PAR-2. J Biol Chem 272, 4043-9.*

Mullol, J./Raphael, G.D./ Lundgren, J.D./ Baraniuk, J.N. (1992). *Comparison of human nasal mucosal secretion in vivo and in vitro*. J Allergy Clin Immunol. 1992;89:584-592.

Murakami, M./ Kashiwadani, H./Kirino, Y./ Mori, K. (2005). *State-dependent sensory gating in olfactory cortex*, Neuron, 46, 285-296.

Mombaerts, P. (2004). *Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor-one neuron hypothesis revisited*, Current Opinion in Neurobiology, 14, 31-36.

Naclerio, R.M./ Meier, H.L./ Kagey-Sobotka, A./ Adkinson, N.F.Jr./ Norman, P.S./ Lichtenstein, L.M. (1983). *Mediator release after nasal airway challenge with allergen*. Am. Rev. Respir. Dis. 128; 597 – 602.

Naclerio, R.M. (1988). *The pathophysiology of allergic rhinitis: impact of therapeutic intervention*. J. Allergy Clin. Immunol. 82; 927 – 934.

Naclerio, R.M./ Baroody, F.M. (1994). *Observations on the response of the nasal mucosa to allergens*. Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;111:355-363.

Naclerio, R. (1997). *Pathophysiology of perennial allergic rhinitis*. Allergy.;52:7-13.

Naclerio, R./ Rosenwasser, L./ Ohkubo, K. (2002). *Allergic rhinitis: current and future treatments*. Clin Exp All Rev; 2: 137-47.

Naftali, S./ Schroter, R.C./ Shiner, R.J./ Elad, D. (1998). *Transport phenomena in the human nasal cavity: a computational model*. Ann Biomed Eng; 26(5): 831-839.

Nascimento, S M./ Naspitz, C./ Sole, D. (2001). *Evaluation of quality of life in children and teenagers with allergic rhinitis: adaptation and validation of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)*. Allergol Immunopathol (Madr) 29: 111–118.

Naukkarinen, A./ Harvima, I.T./ Aalto, M.L./ Horsmanheimo, M. (1994). *Mast cell tryptase and chymase are potential regulators of neurogenic inflammation in psoriatic skin*. Int J Dermatol 33, 361-6.

- Nishino, T. (2000). *Physiological and pathophysiological implications of upper airway reflexes in humans*. Jpn J Physiol, 50(1), 3-14.
- Nonaka, M./ Nonaka, R./ Jordana, M./ Dolovich, J. (1996). *GM-CSF, IL-8, IL-1R, TNF-alpha R, and HLA-DR in nasal epithelial cells in allergic rhinitis*. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:1675-1681
- Numata, T./ Konno, A./ Terada, N./ Hanazawa, T. (2000). *Role of vascular reflex in nasal mucosal swelling in nasal allergy*. Laryngoscope; 110 (2.Pt.1): 297-302.
- Passalacqua, G./ Montagna, P./ Pesce, G./ Canonica, G.W./ Bagnasco, M. (1996). *Adhesion molecules in allergy*. Allerg Immunol (Paris). 1996;28:34-38.
- Patella, V./ de Crescenzo, G./ Marino, I./ Genovese, A. (1996). *Eosinophil granule proteins activate human heart mast cells*. J Immunol; 157: 1219-1225.
- Pelikan, Z. (1978). *Late and delayed responses of the nasal mucosa to allergen challenge*. Ann Allergy. 1978;41:37-47.
- Pelosi, P. (1994). *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 29, 199-228.
- Pelosi, P. (1996). *Perireceptor events in olfaction*. J. Neurobiol. 30, 3–19.
- Pelosi, P. (2001). *The role of perireceptor events in vertebrate olfaction*. Cell. Mol. Life Sci. 58, 503–509.
- Pirquet, C. v. (1906). *Allergie*. Munchener Medizinische Wochenschrift, 30, 1457- 1458.
- Poletti, S./ Hummel, T./ Stuck, B. (2016). *Riechfunktion bei allergischer Rhinitis: eine systematische Übersichtsarbeit*. Allergo Journal: interdisziplinäre Zeitschrift für Allergologie und Umweltmedizin: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung 25(4):34-49**

Prausnitz, C./ Küstner, H. (1921). *Studien über die Überempfindlichkeit*. Zbl. Bakt. I Orig. 86; 160 – 169.

Putz, R. (2000). *Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen*. (Bd. 21); Jena: Urban & Fischer.

Ra, C./ Jouvin, M. H./ Blank, U./ Kinet, J. P. (1989). *A macrophage Fc gamma receptor and the mast cell receptor for IgE share an identical subunit*. Nature 341; 752 – 754.

Rasp, G. (1992). *Allergic rhinopathy: Magic Lite SQ Allergy Screen Inhalant and CAP-FEIA SX1--comparison of two allergen-specific screening tests in serum*. Laryngorhinootologie, 71(6), 298-301.

Riechelmann, H./ Bachert, C./ Goldschmidt, O./ Hauswald, B./ Klimek, L./ Schlechter, W./ Tasman, A./ Wagenmann, M. (2002). *Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege*. Allergo J; 11: 29–36.

Ring, J./ Messmer, K. (1977). *Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes*. Lancet; 466 – 469.

Ring, J. (1995). *Pathomechanismen allergischer Reaktionen. IgE und Atopie*. In: “*Angewandte Allergologie*“, Ring, J. (Hrsg.), MMW Taschenbuch, München, 2. Auflage.

Ring, J. (2004). *Angewandte Allergologie*. 3. Auflage. München MMV Medizin Verlag.

Ring, J./ Bachert, C./ Baucer, C-P./ Czech W. (Hrsg.) (2010). *Weißbuch Allergie in Deutschland*. Urban & Vogel, München.

Reiche, D. (2003) *Roche Lexikon Medizin*.

Rosenberg, H.F./ Domachowske, J.B. (2001). *Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens*. J Leukoc Biol.; 70: 691-698.

Ruëff F1, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. *Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions*. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology Pneumologie. 2011 Aug;65(8):484-95. doi: 10.1055/s-0030-1256476

Ruoss, S.J./ Hartmann, T./ Caughey, G.H. (1991). *Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts*. J Clin Invest 88, 493-9.

Rydzewski, B./ Pruszewicz, A./ Sulkowski, W.J. (2000). *Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis*. Acta Otolaryngol; 120(2): 323-326.

Samandari, F. (1993). *Funktionelle Anatomie der Hirnnerven und des vegetativen Nervensystem*. Berlin: De Gruyter, 2. Auflage.

Schiebler, T. (2005). *Anatomie*. Heidelberg: Springer, 9. Auflage.

Schleimer, R.P./ Bochner, B.S. (1998). *The role of adhesion molecules in allergic inflammation and their suitability as targets of antiallergic therapy*. Clin Exp Allergy. 1998;28 Suppl 3:15-23.

Schopf, R. (1997). *Immunglobulin-Klassen und Subklassen*. In: *Allergologie systematisch*, Schopf, R. (Hrsg.), UNI-MED Verlag, Bremen, 1. Auflage, 49 – 50.

Schwarz, L.B./ Lewis, R.A./ Austen, K.F. (1981). *Tryptase from pulmonary mast cells. Purification and characterisation*. J. Biol Chem. 256, 11939 – 11943.

Schwartz, L.B./ Bradford, T.R./ Littman, B.H./ Wintroub, B.U. (1985). *The fibrinogenolytic activity of purified tryptase from human lung mast cells*. J Immunol 135, 2762-7.

Seiden AM, Litwin A SD. *Olfactory deficits in allergic rhinitis*. Chem Senses 1989;14:746–47

Sibbald B, Rink E: *Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history*. Thorax 46: 895–901 (1991)

Simola M, Malmberg H: Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 53: 190–194 (1998)

Sivam, A./ Jeswani, S./ Reder, L. et al. (2010). *Olfactory cleft inflammation is present in seasonal allergic rhinitis and is reduced with intranasal steroids*. *Am J Rhinol Allergy*; 24(4): 286-290.

Smith, T.J./ Hougland, M.W./ Johnson, D.A. (1984). *Human lung tryptase. Purification and characterization*. *J Biol Chem* 259, 11046-51.

Songu, C. (2009). *Sneeze reflex: facts and fiction*. *Ther Adv Respir Dis*, 3(3), 131-141.

Stadler, B.M. (1997). *Allergie. Immunologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 235-250.

Stassen, M./ Muller, C./ Arnold, M./ Hultner, L./ Klein-Hessling, S./ Neudorfl, C./ Reineke, T./ Serfling, E./ Schmitt, E. (2001). *IL-9 and IL-13 Production by Activated Mast Cells Is Strongly Enhanced in the Presence of Lipopolysaccharide: NF-kappaB Is Decisively Involved in the Expression of IL-9*. *J Immunol* 166, 4391-4398.

Stead, R.H./ Tomioka, M./ Quinonez, G./ Simon, G.T./ Felten, S.Y./ Bienenstock, J. (1987). *Intestinal mucosal mast cells in normal and nematode-infected rat intestines are in intimate contact with peptidergic nerves*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 2975-9.

Steinhoff, M./ Vergnolle, N./ Young, S.H./ Tognetto, M./ Amadesi, S./ Ennes, H.S./ Trevisani, M./ Hollenberg, M.D./ Wallace, J.L./ Caughey, G.H./ Mitchell, S.E./ Williams, L.M./ Geppetti, P./ Mayer, E.A./ Bunnett, N.W. (2000). *Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism*. *Nat Med* 6, 151-8.

Stevenson RJ. *An initial evaluation of the functions of human olfaction*. *Chem Senses* 2010;35:3–20.

Storms, WW. (2002). *Rethinking our approach to allergic rhinitis management*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88 (4.Suppl.1.):30-35.

Strotmann, J. 2001, *Targeting of olfactory neurons*, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 58, 531-537.

Stuck, B.A./ Blum, A./ Hagner, A.E./ Hummel, T./ Klimek, L./ Hormann, K. (2003). *Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis*. *Allergy*; 58(11):1195.

Tam, E.K./ Franconi, G.M./ Nadel, J.A./ Caughey, G.H. (1990). *Protease inhibitors potentiate smooth muscle relaxation induced by vasoactive intestinal peptide in isolated human bronchi*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2, 449-52.

Tcatchoff, L./ Nespoulous, C./ Pernollet, J.C./ Briand, L. (2006). *A single lysyl residue defines the binding specificity of a human odorant-binding protein for aldehydes*. *FEBS Lett*; 580(8): 2102-2108.

Tegoni, M./ Pelosi, P./ Vincent, F./ Spinelli, S./ Campanacci, V./ Grolli, S./ Ramoni, R./ Cambillau, C. (2000). *Mammalian odorant binding proteins*. *Biochim. Biophys. Acta* 1482, 229-240.

Temann, U.A./ Geba, G.P./ Rankin, J.A./ Flavell, R.A. (1998). *Expression of interleukin 9 in the lungs of transgenic mice causes airway inflammation, mast cell hyperplasia, and bronchial hyperresponsiveness*. *J Exp Med* 188, 1307-20.

Thomas, V.A./ Wheelless, C.J./ Stack, M.S./ Johnson, D.A. (1998). *Human mast cell tryptase fibrinogenolysis: kinetics, anticoagulation mechanism, and cell adhesion disruption*. *Biochemistry* 37, 2291-8.

Van Cauwenberge, P./ De Belder, T./ Vermeiren, J./ Kaplan, A. (2003). *Global Resources in Allergy (GLORIA): allergic rhinitis and allergic conjunctivitis*. *Clin Exp All Rev*; 3: 46-50.

Varney, V.A./ Jacobson, M.R./ Sudderick, R.M./ Robinson, D.S. (1992). *Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils, and neutrophils*. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:170-176.

Venge, P. (1994). *Soluble markers of allergic inflammation*. Allergy; 49:1-8.

Venge, P./ Bystrom, J./ Carlson, M./ Hakansson, L. (1999). *Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease*. Clin Exp Allergy; 29: 1172-1186.

Verlato, G. et al. (2003). *Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study*. J Allergy Clin Immunol. 111(6): p. 1232-8.

Vincent, F./ Löbel, D./ Brown, K./ Spinelli, S./ Grote, P./ Breer, H./ Cambillau, C./ Tegoni, M. (2001) *J. Mol. Biol.*305, 459-469.

Vincent, F./ Spinelli, S./ Ramoni, R./ Grolli, S./ Pelosi, P./ Cambillau, C./ Tegoni, M. (2000). *Complexes of porcine odorant binding protein with odorant molecules belonging to different chemical classes*. J. Mol. Biol. 300, 127–139.

Waldeyer, A. (2003). *Anatomie des Menschen*. Berlin: De Gruyter, 17. Auflage.

Wang, M.F./ Lin, H.C./ Wang, Y.Y./ Hsu, C.H. (2004). *Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria*. Pediatr Allergy Immunol; 15: 152-8.

Watson, W.T./ Becker, A./ Simons, F.E. (1993). *Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness*. J Allergy Clin Immunol. 1993;91:97-101.

Weck, A.L. (1993). *Diagnostic approaches to allergy*. Int Arch Allergy Immunol; 101: 346–51.

Wolf, M./ Naftali, S./ Schroter, R.C./ Elad, D. (2004). *Air-conditioning characteristics of the human nose*. J Laryngol Otol; 118(2):87-92.

Wolfensberger, M./ Schnieper, I. (1999). *Sniffin' Sticks: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag*. HNO 47: 629-636.

Wolfensberger, M./ Schnieper, I./ Welge-Lussen, A. (2000). *Sniffin 'Sticks: a new olfactory test battery*. Acta Otolaryngol 120:303–306.

Xu, P./ Atkinson, R./ Jones, D.N./ Smith, D.P. (2005). *Drosophila OBP LUSH is required for activity of pheromone- sensitive neurons*. Neuron 45, 193–200.

Zinkernagel, R.M./ Doherty, P.C. (1979). *MHC-restricted cytotoxic Z cells: Studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T cell restriction-specificity, function and responsiveness*. Advanc. Immunol. 27; 51 – 177.

Zweiman, B./ Getsy, J./ Kalenian, M. et al. (1997). *Nasal airway changes assessed by acoustic rhinometry and mediator release during immediate and late reactions to allergen challenge*. J Allergy Clin Immunol; 100(5): 624-631.

Literatur aus dem Internet

Allergo J. 2010; 19: 402-15. http://dgaki.de/wp-content/uploads/2010/05/Leitlinie_Hauttests-bei-Soforttyreaktionen2010.pdf (19.04.2013)

Bulletin of the World Health Organization. 2001:
<http://www.who.int/bulletin/archives/79%284%29373.pdf> (31.01.2007)

Biol. Unserer Zeit. 2005: <http://www.molekulare-physiologie.de/publication/pdf/BiuZ05.pdf>
(05.11.2015)

Lexikon der Psychologie. 2000: <http://www.spektrum.de/lexikon/psychologie/forced-choice-methode/5117> (05.11.2015)

<http://www.hno.uniklinik-bonn.de/patienten/diagnostik/chemosensorik.html> (15.10.2015)

8. Eidesstattliche Versicherung

Pflugbeil, Claus

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Einfluss der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis auf das Riechvermögen“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Andechs, 07.06.2019

Ort, Datum

Claus Pflugbeil

Unterschrift Doktorand

9. Danksagung

Primär gilt mein herzlicher Dank Herrn Prof. A. Berghaus, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München, der es mir ermöglicht hat, meine Doktorarbeit an einer der namhaftesten Universitätskliniken anfertigen zu können.

Herrn Prof. Dr. med. M. Kramer danke ich für die ausgezeichnete fachliche Unterstützung bei der Themenwahl und Themeneingrenzung sowie den lehrreichen Stunden bei den Allergiesprechstunden. Außerdem war er während der gesamten Zeit stets ein hervorragender Ansprechpartner bei fachlichen Problemstellungen jeglicher Art und ein mehr als geduldiger **Doktorvater**.

Meinem Betreuer und persönlichen Freund, Herrn PD Dr. med. Sven Becker, gebührt mein ausdrücklicher Dank, **da** er in den vielen Monaten der klinischen Versuchsreihen als auch während der schriftlichen Ausarbeitung jederzeit für mich da war, und mir stets hilfreich und freundschaftlich zur Seite stand. Für **seine** Geduld bis zur Fertigstellung der Dissertation **bedanke** ich mich bei Herrn Becker in dieser Form höflichst.

Ein großer Dank gilt Frau Elisabeth Pfrogner, die mich bei der Vorbereitung und Durchführung der Studie vor allem methodisch, aber auch menschlich ganz exzellent unterstützt hat und auch ein offenes Ohr für Themen außerhalb der Medizinwelt für mich hatte.

Die engagierte Hilfestellung bei den labortechnischen Arbeiten durch Frau Gabriele Bähr und Frau Gabriele Holwick möchte ich ebenfalls ausdrücklich erwähnen.

Ein großes Dankeschön **gilt** allen Schwestern und Ärzten der Klinik, die mir bei der Vermittlung geeigneter Patienten und den nötigen Formalien geholfen haben. Nicht zuletzt sei auch den vielen Patienten und zahlreichen Freunden gedankt, ohne deren freundliche Einwilligung und Mithilfe meine Dissertation nicht zustande gekommen wäre.

Ein gesonderter Dank geht an Herrn Prof. Dr. Carl Peter Bauer, Chefarzt der Fachklinik Gaißach, der mir vom ersten Tag meiner Anstellung in seiner Klinik jegliche Unterstützung zur Fertigstellung meiner Dissertation einräumte.

Ein ganz besonderer Dank geht an Prof. Dr. Thomas Lang, Chefarzt der Kinderklinik Starnberg, der mit seiner Menschlichkeit und Kollegialität einen großen Einfluss auf meine weitere ärztliche Entwicklung genommen hat.