doi: 10.17116/rosrino201523262-67

Синдром пустого носа (обзор литературы)

С.Я. КОСЯКОВ, А.И. КИРДЕЕВА

Кафедра оториноларингологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

Empty nose syndrome: A literature review

S.YA. KOSYAKOV, A.I. KIRDEEVA

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, Russian Federation, 125993

Синдром пустого носа — симптомокомплекс, включающий парадоксальную носовую обструкцию и возникающий вследствие тотальной или парциальной резекции носовых раковин. Патогенез заболевания связан с дефицитом слизистой оболочки, изменением аэродинамики полости носа и нарушением чувствительной иннервации. Уменьшение касательного напряжения воздушного потока приводит к раздражению чувствительных окончаний тройничного нерва. Одним из видов чувствительных окончаний являются холодовые терморецепторы TRPM8, передающие информацию в респираторный центр головного мозга. В качестве предоперационной подготовки и оценки проведенного хирургического лечения используют как субъективные (SNOT-25), так и объективные (риномanometрия, акустическая ринометрия) методы исследования. Консервативное лечение синдрома пустого носа заключается в постоянном увлажнении его слизистой оболочки. Хирургические методы лечения основаны на имплантации различных материалов под слизистую оболочку для восстановления архитектоники внутриносовых структур и создания ламинарного воздушного потока. Целью операций является улучшение кондиционирования воздуха и устранение симптомов заложенности носа, сухости и образования корочек. Наиболее распространенная техника хирургического лечения заключается в сужении носового клапана за счет подслизистой имплантации материалов в область дна, латеральной стенки и перегородки носа. Анализ эффективности данных операций имеет низкий уровень доказательности и основан на субъективных ощущениях пациента. **Выводы.** Хирургические методы лечения не способны восстановить нервные окончания слизистой оболочки носа. Таким образом, полное выздоровление на сегодняшний день невозможно.

Ключевые слова: синдром пустого носа, вторичный атрофический ринит, TRPM8 терморецепторы, аэродинамика полости носа, подслизистая имплантация.

Empty nose syndrome is a symptom complex disease that includes paradoxical nasal obstruction and that arises from total or partial turbinate resection. The pathogenesis of the disease is associated with mucosal deficit, altered nasal cavity aerodynamics, and impaired sensory innervation. The reduced shear stress of air stream gives rise to irritation of the sensory endings of the trigeminal nerve. TRPM8 cold thermoreceptors that transmit information to the respiratory center in the brain are one of the types of sensory endings. Both subjective (SNOT-25) and objective (rhinomanometry, acoustic rhinometry) measures are used as preoperative preparation and evaluation of surgical treatment. Therapy. Medical treatment for empty nose syndrome is to constantly moisten the nasal mucosa. Surgical treatments are based on the submucosal implantation of various materials to restore the architectonics of endonasal structures and to create a laminar air flow. The aim of surgery is to improve air conditioning and to eliminate the symptoms of nasal congestion, dryness, and crusting. The most common surgical technique is to narrow the nasal valve due to the submucosal implantation of materials into the nasal fundus, lateral wall, and septum. The analysis of the efficiency of these operations has low validity and is based on a patient's subjective sensations. **Conclusion.** Surgical treatments are unable to restore nerve endings n the nasal mucous membrane. Thus, full recovery is impossible today.

Keywords: empty nose syndrome, secondary atrophic rhinitis, TRPM8 thermoreceptors, nasal aerodynamics, submucosal implantation.

Как известно, термин «синдром пустого носа» (СПН) был введен E. Kern и M. Stenkvist в 1994 г. после обследования пациентов, перенесших конхотомию и предъявлявших жалобы на затруднение носового дыхания, сухость и образование корочек в носу. По мнению авторов, СПН — ятрогенное заболевание, этиопатогенез которого связан с резекцией носовых раковин, проявляется симптомами вторичного атрофического ринита и парадоксальной носовой обструкции [1, 2]. Именно в качестве вторичного атрофического ринита заболевание и рассматривали многие годы. Согласно данным E. Moore и E. Kern [2], в 89% случаев данная форма ринита связана с предшествующим хирургическим вмешатель-

© С.Я. Косяков, А.И. Кирдеева, 2015

Сведения об авторах:

Косяков Сергей Яковлевич — д.м.н., проф. зав. каф. оториноларингологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России; *Кирдеева Алена Игоревна* — каф. оториноларингологии РМАПО Минздрава России, тел.: +7(917)561-2246, e-mail: Alena-Kirdeeva@mail.ru

ством на внутриносовых структурах. К причинам вторичного атрофического ринита причисляют и лучевую терапию, травмы носа, системные заболевания, такие как склерома, саркоидоз, и некоторые бактериальные инфекции. Особенности клинической картины СПН привели к тому, что заболевание начали считать одной из форм нейропатии и даже психогенного нарушения (*rhinitus hystericus*). [3] После многолетних исследований S. Houser [4] предложил свое определение заболевания СПН — симптомокомплекс, включающий парадоксальную носовую обструкцию и возникающий вследствие тотальной или парциальной резекции носовых раковин.

Большинство оториноларингологов считают, что СПН является осложнением конхопластики. По классификации S. Houser выделяют СПН, возникший после резекции нижних, средних или обеих носовых раковин (ENS-IT, ENS-MT и ENS-both соответственно) [5]. Наиболее часто встречается форма ENS-IT. Существование ENS-MT остается спорным. Наиболее выраженная клиническая картина наблюдается при ENS-both [5]. Данные о распространенности патологии варьируют в широких пределах, возможно, это связано с отсутствием регламентированных клинических исследований для диагностики заболевания [4]. По данным D. Passàli и соавт. [6], у 22% пациентов, перенесших резекцию носовых раковин, появляются симптомы атрофического ринита. Согласно исследованию E. Moore и E. Kern [2], заболевание в 56% случаев связано с частичной, а в 24% — с тотальной резекцией носовых раковин. По данным E. Courtiss и R. Goldwyn [7], в 20% случаев парциальная резекция нижних носовых раковин не приносит улучшения, а у 8% пациентов после нее развиваются симптомы СПН.

При СПН могут превалировать симптомы парадоксальной носовой обструкции, которые невозможно оценить визуально. Также в исследованиях не указывается срок, разграничивающий период репарации ткани и начало развития вторичного атрофического ринита.

Несмотря на множество посвященных СПН работ, существование этого заболевания до сих пор остается спорным. Некоторые пациенты, перенесшие конхотомию, страдают симптомами носовой обструкции, другие — сухостью в носу и образованием корочек. Вопрос о том, у кого из них можно диагностировать СПН, остается открытым.

Патогенез

Патогенез заболевания можно рассмотреть с позиции аэродинамики воздушного потока и нейросенсорной передачи в полости носа. В работах [8—10] проводилось изучение аэродинамики в полости носа в норме и при СПН с помощью компьютерного моделирования. Согласно результатам исследований, скорость воздушного потока снижается в области резецированных средних и нижних носовых раковин. Локальное ускорение потока приходится на задние отделы полости носа, область хоан и крылонебного узла. Раздражением последнего можно объяснить головную боль при СПН.

В моделях ENS-IT поток вдыхаемого воздуха распределялся преимущественно в области нижнего носового хода, минуя верхние отделы полости носа. В MT-ENS данные изменения не отмечены. Ламинарное движение воздуха с единичными завихрениями в области соустий околоносовых пазух, наблюдаемое в норме, при СПН становится хаотичным. Также образуются многочисленные завихрения преимущественно в области дна полости носа, что препятствует нормальной конденсации влаги. Воздушный поток с высокой скоростью ударяется о заднюю стенку глотки, раздражая слизистую оболочку, что объясняет явления фарингита и стекания слизи по задней стенке глотки при СПН [11].

Помимо направления и скорости воздушного потока, изменению подвергаются и другие характеристики нормального носового дыхания. Адаптация полости носа к условиям внешней среды происходит за счет слизистой оболочки [12]. К параметрам регуляции относятся касательное напряжение воздушного потока и температура, которые при спокойном дыхании составляют 0,5 Па/с и 20 °С соответственно. Касательное напряжение воздушного потока характеризуется силой, с которой воздух взаимодействует со слизистой оболочкой носа. Эта величина пропорциональна скорости воздушного потока и объему полости носа. Касательное напряжение благодаря механическому воздействию на эндотелиальные клетки сосудистой стенки влияет на процессы адаптации полости носа к меняющимся условиям внешней среды с помощью секреции вазоактивных субстанций и нейротрансмиттеров эндотелия. Происходит преобразование механической энергии в биохимический и электрофизиологический сигналы. Следствием чего является изменение сосудистого тонуса (быстрая адаптация), а также ремоделирование и неореваскуляризация сосудов (длительная адаптация). Теоретически слизистая оболочка полости носа обладает автономной нервной системой, которая регулируется за счет касательного напряжения полости носа и местных вазоактивных медиаторов [12].

N. Even-Tzur и соавт. [13] и L. Chambers и соавт. [14] *in vitr*o продемонстрировали, что активность ионных каналов респираторного эпителия зависит от величины касательного напряжения воздушного потока.

Изменение касательного напряжения воздушного потока происходит не только при обструкции полости носа, но и при патологическом ее расширении, например, в случае СПН. Уменьшение касательного напряжения приводит к раздражению чув-

ствительных окончаний тройничного нерва, передающих сигнал о нарушении работы носа головному мозгу [15]. Согласно W. Freund и соавт. [16], при СПН имеется повышение активности лимбической системы и теменной коры (по данным функциональной магнитно-резонансной томографии). Рецепторные окончания слизистой оболочки являются трансмембранными белками. Существует множество семейств данных белков, специфичных к различным раздражителям. Одним из таких семейств являются холодовые терморецепторы TRPM8 (окончания тройничного нерва).

Процесс нейросенсорной передачи выглядит следующим образом: поток вдыхаемого воздуха приводит к вапоризации с поверхности слизистой оболочки полости носа, задержке жидкости фосфолипидами мембран и поверхностному охлаждению. Данный процесс активирует TRPM8, передающие информацию в респираторный центр головного мозга, что приводит к расслаблению дыхательной мускулатуры [17, 18]. Вдыхаемый воздух стимулирует рецепторы растяжения бронхов, передавая сигнал о насыщении легких кислородом в центральную нервную систему благодаря носолегочному рефлексу [19]. Происходит дисбаланс между импульсацией от холодовых терморецепторов TRPM8 полости носа и рецепторов растяжения бронхиол. По некоторым данным, активация зон головного мозга при СПН напоминает таковую при гиперкапнии и респираторном дистресс-синдроме [20].

Это объясняет чувство нехватки воздуха, наблюдаемое у пациентов, страдающих СПН. Больные сконцентрированы на дыхании, что мешает сосредоточиться, способствует утомлению, раздражительности и депрессии.

По данным S. Naftali и соавт. [11], после перенесенной резекции средних и нижних носовых раковин кондиционирование воздуха уменьшается на 12 и 16% соответственно. Согласно работе J. Lindemann и соавт. [21], несмотря на увеличение объема полости носа после конхотомии, объем вдыхаемого воздуха остается прежним. Авторы выполняли переднюю активную риноманометрию и акустическую ринометрию пациентам, перенесшим одностороннюю конхотомию. Отношение площади полости носа и слизистой оболочки в оперированной и здоровой половине полости носа оказалось равным 8:10 и 3:10 соответственно. Возникает дефицит слизистой оболочки. Воздух становится более сухим и теплым, так как нос не способен к достаточной реабсорбции влаги, транспортируемой из легких.

Изменением аэродинамики можно объяснить симптомы атрофического ринита, а парадоксальную носовую обструкцию — дефицитом нервных волокон. Возникает вопрос: почему не все пациенты, перенесшие резекцию носовых раковин, страдают СПН?

Институтом Цюриха ведется изучение TRP (transient receptor potential) рецепторов в полости носа у здоровых и страдающих СПН людей. Согласно данным исследования, низкая экспрессия трансмембранных TRP-белков наблюдается при высоком пороге чувствительности. При этом имеется риск нарушения носового дыхания после хирургической коррекции носовой перегородки и раковин. Возможно, изучение данной группы трансмембранных белков поможет в прогнозировании результатов операций на внутриносовых структурах [22].

Стойкое нарушение сенсорной иннервации может являться следствием неправильного процесса заживления слизистой оболочки в послеоперационном периоде [11]. Как известно, нижние носовые раковины являются источником нейронального ростового фактора, медиатора, отвечающего за рост, репарацию и образование аксональных связей периферических окончаний чувствительных нейронов. Дефицит нервных окончаний существенно скажется на функциональных особенностях носа, что наблюдается у пациентов, страдающих СПН [23].

Анализируя сказанное, можно предположить, что вероятность развития СПН возрастает с увеличением объема удаленной ткани раковины. Таким образом, тотальная резекция носовых раковин является наиболее опасной техникой хирургического лечения. E. Huizing и J. De Groot [24] назвали данную процедуру «носовым преступлением» .

Согласно S. Houser [25], предпочтительна резекция задней трети нижней носовой раковины. Такие методы конхопластики, как лазерная и электрокоагуляция, приводят к обширному повреждению слизистой оболочки носовых раковин, способствуя развитию синдрома пустого носа. Подслизистую вазотомию с латеропозицией можно считать наиболее щадящим методом хирургического лечения. Подслизистая нижняя остеоконхотомия, выполненная неаккуратно, также приводит к обширному повреждению слизистой оболочки. Для остановки интраоперационного кровотечения часто применяют коагуляцию кровоточащих сосудов, что приводит к дополнительной деструкции ткани. Поэтому подслизистая нижняя остеоконхотомия также не является безопасной техникой.

С целью хирургического лечения хронического ринита предложено множество хирургических техник. Мнения о наиболее безопасном методе лечения неоднозначны. Но для справедливости следует отметить, что любое хирургическое вмешательство изменяет архитектонику полости носа и повреждает чувствительные окончания нейронов.

Методы лечения

Консервативное лечение СПН заключается в постоянном увлажнении слизистой оболочки полости носа. Для ирригационной терапии применяются

солевые растворы, растворы антибиотиков (гентамицин), минеральных масел, глицерина, парафина с ментолом, пилокарпина, ацетилхолина [26]. При этом обязательна терапия сопутствующей аллергии и хронического синусита [4].

C. Lemogne и соавт. [27] сообщают о возможности лечения СПН как психосоматического нарушения. По их данным, когнитивная поведенческая терапия совместно с приемом антидепрессантов (венлафаксин) привела к значительному улучшению состояния пациента. Тем самым данный вид лечения может быть рассмотрен как альтернативный хирургическому вмешательству.

Цель хирургического лечения СПН — создание ламинарного воздушного потока в полости носа, что благоприятно сказывается на кондиционировании воздуха и способствует устранению симптомов заложенности носа, сухости и образования корочек.

В хирургии СПН правильное расположение импланта играет ключевую роль: он должен располагаться так, чтобы проходящий поток воздуха принимал физиологическое направление. Различными авторами предложены методики установки импланта в области латеральной стенки, перегородки и дна полости носа.

При планировании предстоящего хирургического лечения проводят тест: небольшой кусочек ваты, смоченный изотоническим раствором (NaCl), помещают в область предстоящей имплантации. Через полчаса оценивают субъективные ощущения от процедуры. При недостаточном эффекте меняют размер или локализацию кусочка ваты. Данная манипуляция продолжается до тех пор, пока пациент не почувствует улучшение. При отсутствии положительного эффекта от процедуры вопрос о необходимости хирургического лечения остается дискутабельным [4].

Для оценки тяжести заболевания чаще всего используют опросник Snot-20 (sinonasal outcome test), реже — визуально-аналоговую шкалу Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) и Rhinosinusitis Quality of Life (RhinolQoL). Snot-20 модифицировали, добавили 5 пунктов, специфичных для СПН [29]. Средний показатель Snot-25 при СПН выше, чем при полипозном и хроническом риносинусите, что может указывать на большую психологическую и функциональную нагрузку пациентов [29].

О выраженном психологическом компоненте носовой обструкции свидетельствует работа J. Clarke и R. Eccles [30]. Авторы проводили слепое плацебо-контролируемое исследование среди пациентов с острой респираторно-вирусной инфекцией. Носовая обструкция оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы, а также риноманометрии. Субъективно носовое дыхание улучшилось как у пациентов, получавших пероральные деконгестанты, так и у тех, кто получал плацебо, несмотря на отсутствие улучшения по данным риноманометрии. Авторами рекомендовано в качестве предоперационной подготовки и оценки проведенного хирургического лечения использовать объективные методы исследования носового дыхания — риноманометрию, а также компьютерное моделирование аэродинамики носа. Компьютерное моделирование также может проводиться для планирования места установки импланта.

Наиболее распространенная техника хирургического лечения заключается в сужении носового клапана за счет подслизистой имплантации материалов в область дна, латеральной стенки и перегородки носа. В качестве имплантируемых материалов используют в 47% случаев очищенную от клеточных элементов дерму (Acellular dermis Alloderm), полиэтилен высокой плотности (Medpor), в то время как хрящ перегородки носа и носовой раковины — в 38% случаев, по данным S. Leong [30]. Согласно публикациям [31, 32], положительно зарекомендовали себя филлеры гиалуроновой кислоты, также имеются сведения об инъекционном введении бета-трикальций фосфата в область латеральной стенки полости носа.

Для качественного анализа эффективности проведенного хирургического лечения большинство авторов использует опросник Snot-25. Лишь в одной работе в послеоперационном периоде проводилась акустическая ринометрия, но статистически достоверных результатов получено не было [33].

Сообщения об интраоперационных осложнениях, согласно рассмотренной литературе, отсутствуют. Имеются данные о хроническом риносинусите, гиперкоррекции носового клапана [31, 32] и обструкции носослезного канала. Сообщается о реабсорбции гиалуроновой кислоты через 12 мес после инъекции [31].

Подслизистая имплантация различных материалов с целью реконструкции носовой раковины и сужения носового клапана уменьшает симптомы заболевания, однако данных в пользу конкретного материала для имплантации нет.

Согласно S. Leong [29], методы оценки хирургического лечения СПН имеют низкий уровень доказательности. Около 20% пациентов, перенесших операцию, отмечают субъективное улучшение. Максимальный срок наблюдения за больными составил 1 год.

Несмотря на все успехи в хирургии СПН, ни одна из вышеперечисленных операций не способна восстановить нервные окончания слизистой оболочки носа. Таким образом, полное выздоровление на сегодняшний день невозможно. Одним из новых направлений в лечении заболевания может стать стимуляция чувствительных окончаний тройничного нерва. В работе [34] спрей с капсицином показал хороший результат среди пациентов с симптомом парадоксальной носовой обструкции.

Заключение

В настоящее время СПН остается плохо изученной патологией. Симптомы заболевания варьируют, но основным диагностическим признаком является парадоксальная носовая обструкция. В связи с отсутствием объективных данных, иногда СПН относят к психосоматической патологии. У некоторых пациентов встречаются симптомы атрофического ринита — сухость в носу, образование корочек, боль, гипосмия и даже удушье, часто развивается депрессия. Отмечено, что вышеуказанные жалобы беспокоят меньше во время простудных заболеваний.

Как тотальная так и парциальная резекция носовых раковин в некоторых случаях приводят к патологии. После перенесенной операции время развития заболевания варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет, возможно, из-за вторичной атрофии ткани.

Основой патогенеза СПН является дефицит слизистой оболочки, который приводит к изменению аэродинамики полости носа и нарушению чувствительной иннервации. Идеальным методом лечения было бы полное замещение недостающей слизистой оболочки.

На сегодняшний день единственным методом хирургической терапии считается подслизистая имплантация различных материалов с целью реконструкции нормальной анатомии полости носа. К сожалению, данные операции не способны восполнить дефицит слизистой оболочки, которая содержит в себе автономную нервную систему, регулирующую адаптацию полости носа к меняющимся условиям внешней среды.

Конфликт интересов отсутствует.
Участие авторов:
Концепция и дизайн, редактирование: С.К.
Сбор и обработка материала, написание текста: А.К.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scheithauer MO. Surgery of the turbinates and «empty nose» syndrome. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 2010;9(3):1-28.
doi:10.3205/cto000067.
2. Moore EJ, Kern EB. Atrophic rhinitis: a review of 242 cases. *Am J Rhinol*. 2001;15(6):355-61.
3. Payne SC. Empty nose syndrome: what are we really talking about? *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42(2):331-337.
doi:10.1016/j.otc.2009.02.002.
4. Houser SM. Surgical treatment for empty nose syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(9):858-863.
doi:10.1001/archotol.133.9.858.
5. Houser SM. Empty nose syndrome associated with middle turbinate resection. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(6):972-997.
doi:10.1016/j.otohns.2005.04.017.
6. Passàli D, Lauriello M, Anselmi M, Bellussi L. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(6):569-575.
doi:10.1177/000348949910800608.
7. Courtiss EH, Goldwyn RM. Resection of obstructing inferior nasal turbinates: a 10-year follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 1990;86(1):152-154.
8. Di MY, Jiang Z, Gao ZQ, Li Z, An YR, Lv W. Numerical simulation of airflow fields in two typical nasal structures of empty nose syndrome: a computational fluid dynamics study. *PLoS One*. 2013;8(12):e84243.
doi:10.1371/journal.pone.0084243.
9. Wexler D, Segal R, Kimbell J. Aerodynamic effects of inferior turbinate reduction computational fluid dynamics simulation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131(12):1102-1107.
doi:10.1001/archotol.131.12.1102.
10. Chen XB, Leong SC, Lee HP, Chong VF, Wang DY. Aerodynamic effects of inferior turbinate surgery on nasal airflow — a computational fluid dynamics model. *Rhinology*. 2010;48(4):394-400.
doi:10.4193/Rhino09.196.
11. Naftali S, Rosenfeld M, Wolf M, Elad D. The air-conditioning capacity of the human nose. *Ann Biomed Eng*. 2005;33(4):545-553.
doi:10.1007/s10439-005-2513-4.
12. Hildebrandt T, Heppt WJ, Kertzscher U, Goubergrits L. Facial Plast Surg. The concept of rhinorespiratory homeostasis — a new approach to nasal breathing. *Facial Plast Surg*. 2013;29(2):85-92.
doi:10.1055/s-0033-1341590.
13. Even-Tzur N, Kloog Y, Wolf M, Elad D. Mucus secretion and cytoskeletal modifications in cultured nasal epithelial cells exposed to wall shear stresses. *Biophys J*. 2008;95(6):2998-3008.
doi:10.1529/biophysj.107.127142.
14. Chambers LA, Rollins BM, Tarran R. Liquid movement across the surface epithelium of large airways. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2007;159(3):256-270.
doi:10.1016/j.resp.2007.06.005.
15. Elad D, Naftali S, Rosenfeld M, Wolf M. Physical stresses at the air-wall interface of the human nasal cavity during breathing. *J Appl Physiol*. 2006;100(3):1003-1010.
doi:10.1152/japplphysiol.01049.2005.
16. Freund W, Wunderlich AP, Stöcker T, Schmitz BL, Scheithauer MO. Empty nose syndrome: limbic system activation observed by functional magnetic resonance imaging. *Laryngoscope*. 2011;121(9):2019-2025.
doi:10.1002/lary.21903.
17. Sozansky BS, Houser SM. Pathophysiology of empty nose syndrome. *Laryngoscope*. 2015;125(1):70-74.
doi:10.1002/lary.24813.
18. Baraniuk JN. Subjective nasal fullness and objective congestion. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):62-69.
doi:10.1513/pats.201006-042RN.
19. Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, Jammes Y. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol*. 1996;81(4):1739-1743.
20. Shelegl ES, Green JF. An overview of the anatomy and physiology of slow adapting pulmonary stretch receptors. *Respiration Physiology*. 2001;125(1):17-31.
doi:10.1016/S0034-5687(00)00202-4.
21. Lindemann J, Keck T, Wiesmiller KM, Rettinger G, Brambs HJ, Pless D. Numerical simulation of intranasal air flow and temperature after resection of the turbinates. *Rhinology*. 2005;43(1):24-28.
22. Michael S. Trigeminal Endonasal Perception: A Predictor for Septoplasty Outcome This study is currently recruiting participants. Verified September 2014 by University of Zurich. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02230423. Available at: https://clinicaltrials.gov/show/NCT022304. Accessed 2015-02-06. (Identifier: NCT02230423)
23. Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1217-1281.
doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.1217.

24. Huizing EH, De Groot J. *Functional reconstructive nasal surgery*. New York: Thieme; 2003:286.

25. Houser SM. Does the method of inferior turbinate surgery affect the development of empty nose syndrome. *J Otol Rhinol*. 2014;3:3.

doi:10.4172/2324-8785.1000159.

26. Cowan AL, Ryan M. Atrophic Rhinitis. The University of Texas Medical Branch Department of Otolaryngology. Grand Rounds Presentation March 30, 2005. Available at: http://www.powershow.com/view1/4c31e-ZDc1Z/Atrophic_Rhinitis_UTMB_Dept_of_Otolaryngology_March_30_2005_powerpoint_ppt_presentation. Accessed February 6, 2015.

27. Lemogne C, Consoli SM, Limosin F, Bonfils P. Treating empty nose syndrome as a somatic symptom disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015 Feb pii: S0163-8343(15)00035-3.

doi:10.1016/j.genhosppsych.2015.02.005.

28. Browne JP, Hopkins C, Slack R, Cano SJ. The Sino-Nasal Outcome Test (SNOT): can we make it more clinically meaningful? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(5):736-741.

doi:10.1016/j.otohns.2007.01.024.

29. Leong S. The Clinical Efficacy of Surgical Interventions for Empty Nose Syndrome: A Systematic Review. *The Laryngoscope*. 2015;5:1-6.

doi:10.1002/lary.25170.

30. Clarke JD, Eccles R. Paradoxical sensation of nasal airflow in patients with common cold. Are we measuring the correct modality? *Acta Otolaryngol*. 2005;125(12):1307-1311.

doi:10.1080/00016480510043404.

31. Modrzynski M. Hyaluronic acid gel in the treatment of empty nose syndrome. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(2):103-106.

doi:10.2500/ajra.2011.25.3577.

32. Bastier PL, Bennani-Baiti AA, Stoll D. b-Tricalciumphosphate implant to repair empty nose syndrome: preliminary results. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(3):519-522.

doi:10.1177/0194599812472436.

33. Jang YJ, Kim JH, Song HY. Empty nose syndrome: radiologic findings and treatment outcomes of endonasal microplasty using cartilage implants. *Laryngoscope*. 2011;121(6):1308-1312.

doi:10.1002/lary.21734.

34. Havas TE. Paradoxical nasal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(2):53-54.

doi:10.1016/j.otohns.2004.06.015.