

Aus der Klinik und Poliklinik von Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

Topische Kortikosteroidtherapie bei sinunasalen Riechstörungen
Kortikosteroid in Inhalations- oder Sprayform

DISSERTATIONSSCHRIFT

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Islam Batashev
aus Grosny

Dresden 2018

~ 1 ~

Inhaltsverzeichnis		3
Abkürzungsverzeichnis		7
1	Einleitung	9
1.1	Hintergrund und Zielsetzung	9
2	Grundlagen	10
2.1	Die Riechfunktion	10
2.2	Anatomie und Physiologie der Nase	11
2.2.1	Äußere Nase	11
2.2.2	Innere Nase	12
2.2.3	Nasennebenhöhlen	13
2.2.4	Physiologische und immunologische Grundlagen der Nase	14
2.2.5	Anatomie, Biochemie und Physiologie des Geruchssinns	14
2.3	Riechstörungen	17
2.3.1	Ätiologie und Epidemiologie	17
2.3.2	Sinunasale Riechstörungen	19
2.3.2.1	Nicht entzündliche sinunasale Ursachen	19
2.3.2.2	Entzündliche sinunasale Ursachen	20
2.3.3	Allgemeine Therapiestrategien bei sinunasalen Riechstörungen	23
2.3.4	Wirkungsweise von Glukokortikosteroiden	25
2.3.5	Dexamethason	28
3	Material und Methoden	30
3.1	Studiendesign	30
3.2	Probanden	30

3.3	Ablauf der Studie	31
3.3.1	Allgemeine Informationen zu dem zeitlichen Ablauf der Untersuchung und der Behandlung	31
3.3.2	Ablauf jeder einzelnen Sitzung	33
3.3.2.1	Druckstoß-Inhalationstherapie (AMSA®)	33
3.3.2.2	Therapie mit dexamethasonhaltigem Nasenspray (Solupen Sine®)	36
3.4	Dosierungen des Medikaments	36
3.5	Datenerhebung und Auswertung	37
3.5.1	HNO-ärztliche Untersuchung	37
3.5.2	Anamnesebogen	38
3.5.3	Prüfung des Riechvermögens	38
3.5.4	Fragebogen	40
3.5.5	Statistische Auswertung	41
4	Ergebnisse	42
4.1	Deskriptive Statistik	42
4.1.1	Verteilung der Patienten	42
4.1.2	Probanden der Gruppe „A“ (Druckstoß-Inhalationstherapie)	43
4.1.3	Probanden der Gruppe „B“ (Nasenspray)	43
4.1.4	Alkohol, Rauchen, Drogenkonsum, Medikamenteneinnahme	43
4.1.5	Bisherige Therapieversuche	44
4.1.6	Allergie und Asthma	44
4.1.7	Polypen, Septumdeviation, Riechspalte, Nasensekretion und Rötung der Nasenschleimhaut, Nasendurchgängigkeit (vor Beginn der Therapie)	45
4.1.8	Schmeckstörung	47
4.1.9	Phantosmie/Parosmie	48

4.2	Psychophysische Untersuchungen	49
4.2.1	Ergebnisse der Prüfung des Riechvermögens (SDI-Wert)	49
4.2.1.1	Ergebnisse der Riechprüfung vor dem Beginn der Therapie	49
4.2.1.2	Riechleistung nach Druckstoß-Inhalation	50
4.2.1.3	Riechleistung nach Therapie mit Nasenspray	53
4.2.1.4	Vergleich der Riechtestergebnisse zwischen zwei Therapiegruppen	56
4.2.2	Vergleich der Endoskopie-Scores	58
4.2.2.1	Beurteilung der Nasenschleimhaut	58
4.2.2.1.1	Einfluss der Therapie auf die Rötung und die Schwellung der Nasalen Schleimhaut	58
4.2.2.1.2	Einfluss der Therapie auf die Nasensekretion	60
4.2.2.1.3	Einfluss der Therapie auf die Nasenpolypen	62
4.2.3	Auswertung der Fragebögen	62
4.2.3.1	Rhinosinusitis-Behinderungs-Index	62
4.2.3.2	Subjektive Einschätzung des Riechvermögens	65
4.2.3.3	Einfluss der Therapie auf die subjektive Nasendurchgängigkeit	67
4.2.3.4	Einfluss der Therapie auf Geschmackssinn	68
4.2.3.5	Einfluss der Therapie auf Parosmie/Phantosmie	69
5	Diskussion	70
5.1	Pathophysiologie der sinunasalen Riechstörungen	70
5.2	Lokale und systemische Kortikosteroidtherapie bei SNRS	71
5.3	Therapie der chronischen Rhinosinusitis mittels Dexamethason	74
5.4	Bedeutung und Ziel der Therapie	75
5.5	Diskussion der Ergebnisse der Studie	76
5.6	Beobachtete Nebenwirkungen	79

6	Zusammenfassung	80
7	Summary	83
8	Abbildungsverzeichnis	86
9	Tabellenverzeichnis	88
10	Literaturverzeichnis	91
11	Erklärung zur Eröffnung des Promotinsverfahrens	106
12	Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften	107
13	Anhang	108

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Aa.	Arteriae
AMSA	Aerosoliseur Manosonique Automatique
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of variance
CT	Computertomographie
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CNG	Cyclic nucleotide-gated
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps
CRS	Chronische Rhinosinusitis
DNA	Deoxyribonucleic acid
Dtsch. Arztebl.	Deutsches Ärzteblatt
GABA	Gamma-Aminobutyric acid
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GKS	Glukokortikosteroide
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
HNECs	Human nasal epithelial cells
Hrsg.	Herausgeber
IL-5	Interleukin-5
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
J	Jahr
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
N.	Nervus

NP	Nasendpolypen
NNH	Nasennebenhöhle
RS	Riechstörung
RSBI	Rhinosinusitis-Behinderungs-Index
Sig.	Signifikanz
Sitz.	Sitzung
Syn.	Synonym
SNRS	Sinunasale Riechstörungen
SEB	Staphylokokken-Enterotoxin-B
SD	Standardabweichung
SEM	(standard error of the mean) Standardfehler des Mittelwertes
SND	Sinunasale Dysosmie
SDI	Schwelle-Diskriminations-Identifikation
V.	Vena

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Riechstörung oder Riechverlust ist ein häufig beobachtetes Phänomen, dem unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen können. Bei ca. 72 % der „Riechpatienten“ sind sinunasale Erkrankungen für diese Störungen verantwortlich, dabei entfallen 53 % auf Entzündungen der Nase bzw. der Nasennebenhöhlen und 19 % auf respiratorische Störungen (Damm et al., 2004). Letztere sind durch anatomische Veränderungen bedingt, z. B. Septumdeviation, Polypen oder entzündlich bedingte nasale Schleimhautschwellungen, und beeinflussen so die Belüftung der Riechspalte und den Transport von Duftstoffmolekülen an die Regio olfactoria (Zhao et al., 2004).

Als Pathomechanismus für Riechstörungen im Rahmen von Entzündungen der Nase und der Nasennebenhöhlen werden vor allem Veränderungen der Riechschleimhaut angenommen. Histologische Untersuchungen zeigen eine deutliche Zunahme von Entzündungsmediatoren (z. B. Interleukine, TNF-alpha, GM-CSF) im Riechepithel (Kuehnmund et al., 2004), sowie ödematöse Veränderungen und Infiltrationen von Eosinophilen (Kern, 2000). Zusätzlich zu diesen histopathologischen Veränderungen kommt es zu apoptotischen Untergängen der olfaktorischen Rezeptorneurone, getriggert unter anderem durch eine bestehende Entzündung in diesem Areal (Kern et al., 2004).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden verschiedene Therapieansätze zur Behandlung der Riechstörungen im Rahmen von entzündlichen Prozessen der Nase/Nasennebenhöhle untersucht. Am bekanntesten und in über 300 Publikationen untersucht ist die Anwendung von Steroiden. Es werden sowohl positive als auch fehlende therapeutische Effekte berichtet. Dabei scheint die systemische Gabe der topischen überlegen zu sein (Stevens, 2001), diese ist jedoch mit dem Risiko des Auftretens der bekannten unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Die lokale Wirksamkeit eines Steroides ist in verschiedenen Studien nachgewiesen worden (Mösger et al., 2011). Allerdings kann es bei Applikation mittels Nasenspray in Abhängigkeit von der Art der Anwendung sowie von den anatomischen Verhältnissen zu erheblichen Schwankungen der Wirkstoffkonzentration und somit der Wirkung an der Zielregion kommen (Scheibe et al., 2008). Eine homogenere intranasale Verteilung sowie intensivere Wirksamkeit soll durch die Applikation des Wirkstoffs über eine mit Überdruck inhalierte Verneblung möglich sein (Fleiner, 2010).

Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit zwischen der Applikation von Dexamethason per konventionellem Nasenspray und Überdruckinhalation auf Riechstörungen soll in vorliegender Studie untersucht werden.

2. Grundlagen

2.1 Die Riechfunktion

Das menschliche Leben wird sehr stark durch unterschiedliche Gerüche beeinflusst. Gerüche können von verschiedenen Menschen sehr unterschiedlich wahrgenommen werden. Was der eine als angenehm empfindet, kann für den anderen sehr unangenehm sein. Der Geruch ist Ausdruck von Hygiene und Sauberkeit. Gute Gerüche erhöhen das Wohlbefinden, sind motivationssteigernd oder regen den Appetit an. Es gibt Gerüche, die so unangenehm sind, dass sie zu Übelkeit, Brechreiz und sogar zu Todesangst führen. Manche Gerüche prägen sich jahrzehntelang ins Gedächtnis ein. Bestimmte Gerüche, die man vor langer Zeit wahrgenommen hat, können die Erinnerung an die Lebensumstände zu dieser Zeit wieder wachrufen.

Der Geruchssinn spielt in vielen Lebensbereichen eine Rolle, z. B. bei der Nahrungssuche und Nahrungsaufnahme, bei der Säuglingspflege, in der Pubertät sowie bei der Regelung sozialer Beziehungen.

Der Geruchssinn hat auch bei Tieren im sozialen Bereich große Bedeutung, z. B. können sie sich über Markierung mit Hilfe von Geruchsstoffen orientieren. Ebenfalls bedeutsam ist er bei der Fortpflanzung sowie für das rechtzeitige Erkennen von Feinden (Bachert et al., 2002; Damm et al., 2006).

Das Riechorgan ermöglicht dem Menschen beim Essen, Trinken und Atmen die Aufnahme schädlicher Stoffe zu meiden (z. B. Gas- und Brandgeruch).

Beim Menschen ist das Riechvermögen weniger gut entwickelt als bei den meisten Säugern, insbesondere den Raub- und Huftieren (Moser, 1986). Die Anzahl der Geruchsrezeptoren bei z. B. einem Hund ist 45-mal größer als beim Menschen. Die Riechschleimhaut (Regio olfactoria) ist mit einer Fläche von circa 5-6 cm² im vorderen Nasendach und der gegenüberliegenden Nasenscheidewand lokalisiert, bestehend aus der Lamina propria und einem mehrreihigen hochprismatischen Epithel mit vier Zelltypen: den Sinnes-, Basal-, Stütz- und Mikrovillizellen (Leopold et al., 2000). Dennoch ist die Empfindlichkeit des menschlichen

Riechvermögens sehr hoch. Die Signale werden innerhalb der Kaskade verstärkt. So genügen oft schon sehr kleine Duftstoffkonzentrationen zur Auslösung eines Aktionspotenzials. Beispielsweise liegt die Riechschwelle des Menschen für Propionsäure bei $2,2 \times 10^9$ Moleküle pro Milliliter Luft (Hatt, 2007).

Ein regelrecht funktionierender Geruchssinn ist für viele Lebewesen essenziell. Für den Menschen wird das Riechvermögen für weniger wichtig gehalten als das Sehen, Hören oder Tasten, doch bedeutet sein Fehlen eine wesentliche Verschlechterung der Lebensqualität.

2.2 Anatomie und Physiologie der Nase

2.2.1 Äußere Nase

Abhängig von Rasse, Alter und Geschlecht des Individuums besitzen die Größe und die Form der äußeren Nase eine hohe Variabilität.

Die äußere Nase besteht hauptsächlich aus Knochen- und Knorpelgewebe (Abb. 1). Der Nasenrücken wird aus den Ossa nasalia gebildet. Den knöchernen seitlichen Teil der Nase bilden die Processus frontales. Der knöcherne Teil der Nasenöffnung, die Apertura piriformis, wird nach oben durch die Nasenbeine und nach unten bzw. seitlich durch den Oberkieferknochen begrenzt. Der knorpelige Teil der Nase ist beweglich und wird durch den Dreiecksknorpel (Cartilago nasi lateralis) gebildet. Der Cartilago quadrangularis der Nasenscheidewand bildet die Mitte des Knorpelrückens. Das Crus laterale der Nasenflügelknorpel (Cartilago alaris major) bildet das Gerüst für das linke und rechte Nasenloch, während der Nasensteg aus den beiden, nach medial zusammenlaufenden, Crura mediales besteht.

Für die Form der äußeren Nase und für die Höhe der Nasenspitze ist das knorpelige Septum (Cartilago septi nasi) verantwortlich. Das Septum ist mit dem knöchernen Nasenbein verbunden. Die Muskulatur der äußeren Nase wird vom N. facialis motorisch innerviert. Die Gefäßversorgung stammt aus der A. facialis und Ästen der A. maxillaris, A. temporalis superficialis und A. ophthalmica. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. facialis, V. retromandibularis und die V. jugularis interna (Moser, 1986; Boenninghaus et al., 2007)

Abb. 1: Äußere Nase. Das Skelett der äußeren Nase besteht nur im oberen Teil aus Knochen. Die restlichen Teile besitzen ein Gerüst aus Knorpel (Aumüller et al., Thieme, 2014)

2.2.2 Innere Nase

Im Eingangsbereich der Nase liegt der Vorhof (Vestibulum). Er beginnt beim Nasenloch und schließt etwa mit der Unterkante des Dreiecksknorpels ab. Der Vorhof ist nicht wie der Rest mit Schleimhaut ausgekleidet, sondern mit normaler Gesichtshaut. Die Nase wird durch das Septum nasi in zwei Nasenhöhlen geteilt. Hinter dem Vestibulum befinden sich die Nasenhaupthöhlen, die hinter dem Septum gemeinsam in den Nasopharynx münden. An der seitlichen Begrenzung der Nasenhaupthöhle sind Teile des Oberkiefers (Maxilla), des Tränenbeins (Os lacrimale), des Gaumenbeins (Pallatum) und des Keilbeins (Os sphenoidale) beteiligt. Die Lamina cribrosa begrenzt die Nasenhöhlen nach oben. Durch Letztere ziehen die Filae olfactoriae von den Sinneszellen des olfaktorischen Epithels zum Bulbus olfactorius. Der harte Gaumen bildet den Boden der Nase. In der Nasenhaupthöhle befinden sich die drei Nasenmuscheln (Conchae nasales): mit Nasenschleimhaut überzogene Knochenlamellen, die von der seitlichen Nasenwand hinein in die Haupthöhle ragen. Zwischen ihnen befinden sich die Nasengänge (Meatus nasi superior, medius, inferior), durch die die kalte Einatemluft strömen kann. Dabei spielt vor allem der mittlere Nasengang als Abfluss zur Kieferhöhle, Stirnhöhle sowie zu den vorderen Siebbeinzellen eine sehr wichtige klinische Rolle. Unterhalb jeder Nasenmuschel verläuft ein Nasengang, der als Verbindungsstück dient. In den unteren Gang in Augennähe mündet der Tränenkanal (Ductus nasolacrimalis). Die Nasenhöhle ist mit einer Schleimhaut mit Flimmerepithel ausgekleidet. An der Gefäßversorgung der inneren Nase sind sowohl A. carotis interna (Aa. ethmoidales anterior et posterior aus der A. ophthalmica) als auch A. carotis externa (A. sphenopalatina aus der A. maxillaris) beteiligt. Das venöse Blut fließt über die V. facialis, V. retromandibularis und die V. jugularis interna ab. Die sensible Versorgung der inneren Nase erfolgt durch den N. maxillaris (N. trigeminus). (Moser, 1986; Thieme, 2008; Nagel, 2005).

2.2.3 Nasennebenhöhlen

Bei den Nasennebenhöhlen handelt es sich um luftgefüllte Räume (Abb. 2). Sie stehen mit den Nasenhaupthöhlen in Verbindung. Beim Menschen findet man folgende Nasennebenhöhlen:

- Sinus frontalis (Stirnhöhle)
- Cellulae ethmoidales (Siebbeinzellen)
- Sinus sphenoidalis (Keilbeinhöhle)
- Sinus maxillaris (Kieferhöhle)

Die vollständigen Funktionen der Nasennebenhöhlen werden immer noch diskutiert. Die Nasennebenhöhlen sind besondere Strukturen, die Beziehungen zu anatomisch wichtigen Nachbarstrukturen aufweisen. Sie sind nicht selten Ort unterschiedlicher pathologischer Prozesse, die leicht auf benachbarte Strukturen übergreifen können (Zhao et al., 2004; Kuehnmund et al., 2004; Kern 2000; Kern et al., 2004).

Abb. 2: Nasennebenhöhlen beim Menschen (Grevers, 2009)

2.2.4 Physiologische und immunologische Grundlagen der Nase

Der Nase kommt große Bedeutung bei der Aufbereitung der inspirierten Atemluft zu. Die Nase ist Anfangsteil des physiologischen Atemweges des Menschen und sie ist ständig in unmittelbarem Kontakt mit der Umwelt. Das bedeutet, dass durch die exponierte Lage der Nasenschleimhaut diese potenziell pathogenen Einflüssen ausgesetzt ist. Um den Organismus vor solchen pathogenen Einflüssen schützen zu können, verfügt die Nase über unterschiedliche Abwehrmechanismen (mechanische Abwehr, unspezifische und spezifische Immunabwehr, Abwehrreflexe) (Greves et al., 2009).

Bevor die Atemluft in die Lunge gelangt sollte sie zuvor nach Möglichkeit von größeren Fremdkörpern gereinigt, angewärmt und befeuchtet werden. So ist sie am besten für den Gasaustausch in der Lunge geeignet, ohne an den empfindlichen Alveolen, in denen der Gasaustausch stattfindet, Schaden anzurichten. Um diese Funktion zu erfüllen, ist die Nasenhöhle mit einer Schleimhaut ausgekleidet. Auf dieser Schleimhaut befinden sich Flimmerhärchen, die sich rhythmisch rachenwärts bewegen, um Staubteilchen und Bakterien „eingefangen“ und gerichtet zu abtransportieren.

Die Erwärmung der Atemluft erfolgt durch viele mikroskopisch kleine Blutgefäße, die als dichtes Netz in die Nasenschleimhaut eingebettet sind. Durch Nervenimpulse wird die Menge des durchströmenden Blutes durch Weit- und Engstellen der Gefäße gesteuert: bei kalter Luft mehr Fluss und bei warmer weniger.

Neben den unspezifischen Abwehrmechanismen der Nasenschleimhaut existiert ein spezifisches Immunabwehrsystem der Nase. Dabei spielen die humorale und zelluläre Abwehr eine entscheidende Rolle. Zusammen mit dem unspezifischen Abwehrsystem gewährleisten sie einen Schutz vor Atemwegsinfektionen (Greves et al., 2008).

.2.2.5 Anatomie, Biochemie und Physiologie des Geruchssinns

Die Riechschleimhaut bedeckt beim Menschen eine Fläche von einigen cm² (etwa 5-6 cm² je Nasenseite) und liegt in der Nasenhöhle im Bereich der hinteren, oberen Nasenscheidewand sowie dem angrenzenden Bereich der Nasenhöhle (Greves et al., 2008). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Regio olfactoria sich bis zu den anterioren Anteilen der mittleren Nasenmuschel ausbreiten kann (Leopold et al., 2000). Auf dieser Fläche sitzen ungefähr 10-20 Millionen bipolare Sinneszellen. Diese olfaktorischen Sinneszellen (erstes Neuron) besitzen Axone als basale Zellfortsätze. Diese sind von Schwann-Zellen umschlossen und ziehen zwischen den Stütz- und Basalzellen durch die Basalmembran. Diese Axone werden als Fila olfactoria bezeichnet. Sie durchziehen die Lamina cribrosa ossis ethmoidalis (Siebbein), oberhalb derer sie den N.olfactorius bilden und zum Bulbus olfactorius, dem primären Riechzentrum ziehen, wo sie mit Dendriten der Mitralzellen Riechknäuel (Glomeruli olfactorii) bilden (Abb. 3).

Abb. 3: Schematischer Aufbau der Riechschleimhaut mit den Verbindungen zum Riechkolben (Bulbus olfactorius). In der Riechschleimhaut erkennt man Sinneszellen, Stützzellen, Basalzellen und Drüsenzellen. Die Sinneszellen tragen am apikalen dendritischen Fortsatz eine große Zahl von dünnen Ausläufern (Zilien). Die Riechnervenfaser (Axone) dieser Zellen projizieren vor allem auf die Mitralzellen im Riechkolben. Die periglomerulären Zellen stellen die lateralen Verbindungen zwischen den Glomeruli her. Die Körnerzellen sind ebenfalls meist hemmende Interneurone des Riechkolbens und tragen durch ihre dendrodendritischen Synapsen wesentlich zur Lateralinhibition bei. Darüber hinaus können efferente Nervenfaser aus anderen Bereichen des Gehirns die Aktivität des Riechkolbens modulieren (Hatt, 2007).

Als zweites Neuron werden Mitralzellen und deren Axone bezeichnet, die über den Tractus olfactorius, dann als Stria olfactoria medialis und lateralis zum sekundärem Riechzentrum (primärer olfaktorischer Kortex: Area subcallosa, Area praepiriformis, Area periamygdaloidea) ziehen. Ein drittes Neuron verbindet das zweite Neuron mit dem tertiären Riechzentrum (unter anderem Hippocampus, vordere Inselregion, Formatio reticularis) (Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. Thieme, 2015) (Abb.4).

Abb. 4: Neuroanatomischer Weg der Geruchswahrnehmung (Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U.; Prometheus, Kopf, Hals und Neuroanatomie, Thieme, 2015)

Der Signaltransduktionsweg ist nicht weniger komplex als der neuroanatomische Weg der Geruchswahrnehmung. In der Riechschleimhaut kommt es zur Anlagerung der Duftmoleküle an die Rezeptormoleküle. Durch die Bindung des Liganden an den Rezeptor kommt es zu einer Konformationsänderung und dadurch zur Aktivierung des G-Proteins. Durch Einleitung einer intrazellulären Kaskade kommt es zur Aktivierung einer Adenylatcyclase, was zur Erhöhung des c-AMP Spiegels und zur Öffnung von CNG-Ionenkanälen führt. Der zytosolische Ca^{2+} -Spiegel steigt an, was wiederum über Öffnung von Cl^- -Ionenkanälen einen Cl^- -Ausstrom bewirkt, womit die Zelle nun depolarisiert, wodurch dann ein Aktionspotential ausgelöst werden kann (Spors et al., 2012; Axel, 1995) (Abb.5).

Dieses Signal wird als Aktionspotentialserie zum primären olfaktorischen Cortex und zu den anderen Regionen des Zentralnervensystems weitergeleitet und wird im Endeffekt als olfaktorisches „Bild“ wahrgenommen.

Abb. 5: Olfaktorische Signaltransduktion: Aktivierung einer Adenylatcyclase → Erhöhung des c-AMP Spiegels → Öffnung von CNG-Ionenkanälen → Anstieg des zytosolischen Ca^{2+} -Spiegels → Öffnung von Cl^- -Ionenkanälen → Cl^- -Ausstrom → Depolarisation der Zelle → Auslösung eines Aktionspotentials (Manzini et al., 2014)

2.3 Riechstörungen

2.3.1 Ätiologie und Epidemiologie

Die Riechstörungen sind ein häufig beobachtetes Phänomen in der Gesellschaft. Ungefähr 5 % der Bevölkerung leiden unter einer Anosmie. Das heißt, sie können keine Gerüche wahrnehmen. An deutschen Kliniken stellen sich jährlich über 79.000 Patientinnen und Patienten aufgrund von Riechverschlechterung vor (Damm et al., 2004).

Man unterteilt Riechstörungen in qualitative und quantitative Riechstörungen. Bei qualitativer Riechstörung werden die Gerüche anders wahrgenommen. Bei einer quantitativen Riechstörung erscheinen Gerüche stärker oder weniger stark, als sie von Personen ohne Riechstörung wahrgenommen werden. Quantitative Riechstörungen treten signifikant häufiger auf als qualitative (Briner et al., 1999) (Tab. 1).

Störungen des Riechvermögens haben unterschiedliche Ursachen. Die Riechspalte kann durch Schleimhautschwellungen verlegt und das Sinnesepithel geschädigt oder zerstört sein. Man unterscheidet zwischen sinunasalen und nicht-sinunasalen Riechstörungen. Die häufigsten Ursachen stellen dabei sinunasale Erkrankungen (53 % durch Entzündungen der Nase bzw. der Nasennebenhöhlen, 19 % durch respiratorische Störungen) mit 72 % dar (Damm et al., 2004) (Abb. 6).

Tab. 1: Terminologie der Riechstörungen (AWMF online, 2007)

Qualitative Dysosmie	Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen, die nicht im Raum vorhanden sind
	Parosmie	Die Gerüche werden als unangenehm wahrgenommen
Quantitative Dysosmie	Hyposmie	verminderte Empfindlichkeit gegenüber Riechreizen
	Hyperosmie	Überempfindlichkeit gegenüber Riechreizen
	Normosmie	Normale Empfindlichkeit
	Anosmie	<ul style="list-style-type: none"> • <u>komplette Anosmie:</u> vollständiger Verlust des Riechvermögens • <u>funktionelle Anosmie:</u> deutliche Einschränkung des Riechvermögens, ggf. mit Restwahrnehmung, welche im Alltag keine funktionelle Bedeutung hat • <u>partielle Anosmie:</u> Verminderung der Sensibilität gegenüber einem bestimmten Duftstoff/einer Gruppe von Duftstoffen

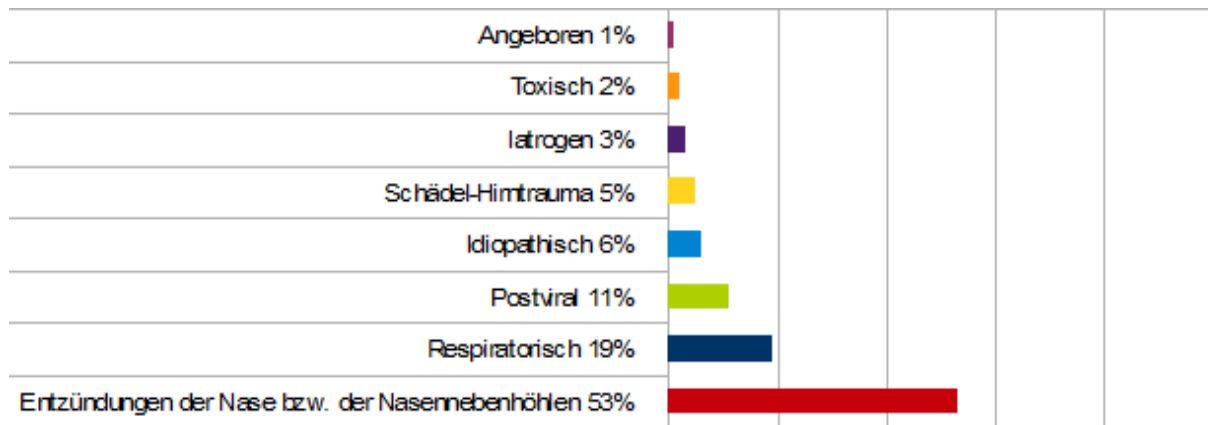


Abb. 6: Häufigkeit und Ursachen der Riechstörungen. Ergebnisse einer Umfrage aus dem Jahr 2000 an 144 HNO-Kliniken in Deutschland, 44 HNO-Kliniken in Österreich und an 12 HNO-Kliniken in der Schweiz (Damm et al., 2004)

Olfaktorische Störungen können mit vielen Krankheiten assoziiert sein. So findet man RS als Frühsymptom neurodegenerativer Krankheiten mit hoher Prävalenz, wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Alzheimer-Demenz. Auch beim Morbus Refsum (Gibberd et al., 2004), Morbus Huntington und Lewy-Body-Demenz sind RS ein häufiges Symptom (Doty, 1988; Müller et al., 2002; Hawkes, 2006).

Wenn die Ursachen der Verschlechterung des Riechvermögens ungeklärt bleiben, spricht man von einer idiopathischen Riechstörung. Die Prävalenz der idiopathischen Riechstörungen wird in der Literatur mit ca. 6 % angegeben (Damm et al., 2004; Förster et al., 2004).

2.3.2 Sinunasale Riechstörungen

Sinunasale Riechstörungen entstehen infolge einer Erkrankung der Nasenhaupt- oder Nasennebenhöhlen (Abb. 7). Der Duftstoff kann das Riechepithel nicht erreichen oder der Duftstoff erreicht das Epithel, wird jedoch wegen einer beeinträchtigten Funktion der Riechschleimhaut nicht oder nur vermindert wahrgenommen (Hotchkiss, 1954; Klimek et al., 1998; Landis et al., 2003; Seiden, 2001). Das olfaktorische System, also das Riechepithel in der Nase und die Riechbahn, welche die Information von peripher nach zentral weiterleitet, kann hierbei mitbetroffen sein.

Sinunasal bedingte Riechstörungen treten am häufigsten zusammen mit einer sinusitischen oder allergischen Begleitsymptomatik auf. Diese kann sich durch behinderte nasale Atmung, chronische Rhinorrhoe, frontale bzw. frontookzipitale Kopfschmerzen sowie nasale Pruritus und Sternutatio äußern (Fein et al., 1996).

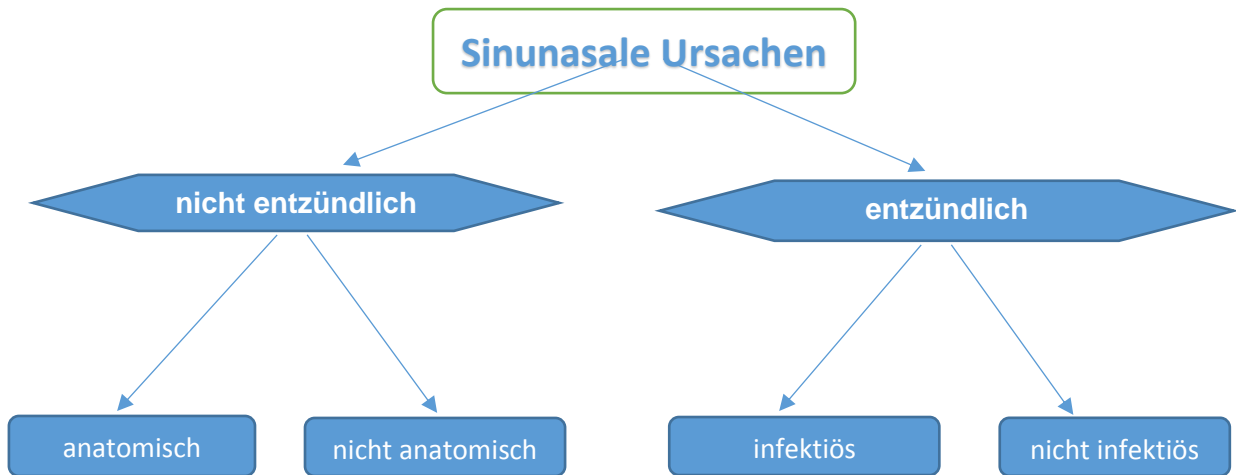


Abb. 7: Differenzierung sinunasaler Störungen (Hummel et al., 2008)

2.3.2.1 Nicht entzündliche sinunasale Ursachen.

a) Zu den anatomischen Ursachen zählen Engstellen im Nasenraum (z. B. durch Synechien), Verkrümmungen der Nasenscheidewand, posttraumatische Nasenveränderungen, Nasen-/NNH-Tumoren, Rhinolith (Damm et al., 2000). Diese anatomischen Besonderheiten können die Nasenatmung behindern.

b) Zu den nicht-anatomischen Ursachen zählen das Anschwellen der Nasenschleimhaut mit Veränderung des Riechvermögens, z. B. durch Nebenwirkung von Medikamenten, hormonell bedingt, nasale Hyperreaktivität Typ 2, neural-reflektorisch oder Aufhebung der Nasenatmung nach totaler Laryngektomie (Hummel et al. 2008; Damm et al., 2004).

2.3.2.2 Entzündliche sinunasale Ursachen

Sinunasale Dysosmien können aufgrund von Entzündungen entstehen. In dieser Gruppe unterscheidet man zwischen infektiösen und nicht infektiösen Ursachen.

Zu den infektiösen Ursachen werden die akute Rhinitis/Rhinosinusitis, akut-rezidivierende und chronische Rhinosinusitis gezählt. Von einer akuten Rhinosinusitis geht man dann aus, wenn die klinische Symptomatik weniger als acht Wochen andauert und nicht häufiger als viermal pro Jahr aufgetreten ist. Wenn die Symptomatik über zwölf Wochen besteht oder die akute Sinusitis zum vierten Mal oder häufiger rezidiert, dann spricht man von einer chronischen Sinusitis (Fokkens et al., 2007; Stuck et al., 2007). Eine weitere Form der Nasennebenhöhlenentzündungen stellt die akut-rezidivierende Rhinosinusitis dar. Hier

wiederholt sich die akute Symptomatik mehr als viermal pro Jahr, wobei es zwischen den Episoden zur vollständigen Remission kommt (Welge-Lüssen et al., 2009).

Im Jahr 2002 wurde in Deutschland bei 6,3 Millionen Patienten eine „akute Sinusitis“ und bei 2,5 Millionen Patienten eine „chronische Sinusitis“ diagnostiziert (Stuck et al., 2007).

Eine Sinusitis betrifft am häufigsten die Kieferhöhle (in ca. 90 % der Fälle) und die Siebbeinzellen (76 %). Seltener sind die Stirnhöhle (ca. 40 %) und die Keilbeinhöhle (27 %) betroffen (Lindbaek et al., 1996).

Die häufigsten Erreger der viralen Atemwegsinfekte sind Rhinoviren (60-80 %), die vermutlich zu keiner relevanten Epitheldestruktion führen. Die begleitend auftretende Riechstörung wird meistens durch nasale Obstruktion durch Schleimhautschwellung mit Hypersekretion verursacht. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass das olfaktorische Epithel mit Entzündungszellen infiltriert wird und dies eine SND begünstigt (Kern, 2000; Hummel et al., 1998; Ge et al., 2002; Hummel et al., 2005).

Bei einer chronischen Rhinosinusitis kommt es neben Ödembildungen zu Verdickungen der Schleimhaut und des Gefäßbindegewebes durch fibrotischen Umbau der lateralen Nasenwand, was zur mechanischen Blockierung oder Einengung des Luftweges zum olfaktorischen Sinnesepithel im Nasendach führen kann (Damm et al., 2000; Damm et al., 2002).

Wenn die Infektion nicht innerhalb von sieben bis zehn Tagen ausheilt und einen komplizierteren Verlauf nimmt, so besteht Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion. Erreger sind meistens *Streptococcus pneumoniae* bzw. *pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* oder *Moraxella catarrhalis* (Fokkens et al., 2007; Stuck et al., 2007). Ge et al. haben in einem Tiermodell gezeigt, dass die Staphylokokkeninfektion innerhalb weniger Tage zu einer Apoptose der Stützzellen, Dendriten und Zilien führen kann und dadurch das Riechepithel atrophiert (Ge et al., 2002).

Die Einengung oder komplette Verlegung des osteomeatalen Komplexes (funktionelle Einheit aus dem mittlerem Nasengang und den Öffnungen zu den Kieferhöhlen und den vorderen Siebbeinzellen) durch geschwollene Schleimhaut führt zur Ventilations- und Drainagestörung der Nasennebenhöhlen und begünstigt somit die Entwicklung einer solchen Superinfektion (Welge-Lüssen et al., 2009).

Die Entzündungen können jedoch auch nicht-infektiös bedingt sein. So sind zum Beispiel die allergische Rhinitis, Polypen der Nase oder toxische Reizungen mögliche Auslöser einer Riechstörung. Unter allergischer Rhinitis versteht man eine IgE-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut, deren Ursache eine Sensibilisierung gegenüber einem oder mehreren Allergenen, wie z. B. Hausstaubmilben oder Pollen, ist (Bousquet et al., 2008; Baraniuk, 1997; Bousquet et al., 2001). Viele Studien, die in Kliniken europaweit durchgeführt wurden, zeigten eine Prävalenz von etwa 25 % und die Zahl an Betroffenen steigt weiter (Bousquet et al. 2001, Bauchau et al., 2004). Die Ursache dieser steigenden Tendenz bleibt heutzutage unklar (Maziak et al., 2003; Verlato et al., 2003). Eine genetische Prädisposition sowie die Art und Konzentration von Allergenen und Schadstoffen in der Luft scheinen bei der Entstehung der AR eine wichtige Rolle zu spielen (Kaiser, 2004). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Zunahme der Hygiene und die frühzeitige Antibiotikatherapie bei Kindern mit häufigerem Auftreten der Allergien in Verbindung steht (Nicolai et al., 1997; Kay, 2001).

Die allergische Rhinitis wird nach dem Vorschlag der WHO abhängig von der Dauer der Symptomatik in intermittierende (weniger als vier Tage pro Woche oder weniger als vier Wochen pro Jahr) und persistierende Allergische Rhinitis (mehr als vier Tage pro Woche und mehr als vier Wochen pro Jahr) eingeteilt (Welge-Lüssen et al., 2009).

Häufig leiden Patienten mit einer allergischen Rhinitis unter einer temporären quantitativen olfaktorischen Dysfunktion. Die Riechfunktion ist dabei entweder vermindert oder komplett aufgehoben (Stuck et al., 2003). Die geschwollene Schleimhaut und stark erhöhte Sekretbildung stellen eine Barriere für die eingeatmete Luft dar und können eine konduktive Riechstörung nach sich ziehen. Auch die veränderten Eigenschaften des nasalen Sekrets können eine Dysosmie unterstützen (Welge-Lüssen et al., 2009; Hummel et al., 2005; Klimek et al., 1997; Moll et al., 1998; Welge-Lüssen, 2005).

Eine weitere Ursache der nicht entzündlichen Riechstörungen stellen die Nasenpolypen dar. Sie sind entzündliche, ödematöse, meist gestielte Ausstülpungen der Schleimhaut der Nase und Nasennebenhöhlen. Die Nasenpolypen sind blassgrau gefärbt und gutartig. Von Larsen (Larsen et al., 1998) und Stammberger (Stammberger et al., 1990) wurde als häufigste Ursprungslokalisierung die Schleimhaut der mittleren Nasenmuschel sowie des mittleren Nasenganges identifiziert, während die untere conchae nasales nicht zur Polypenbildung neigt. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt.

Polyposis nasi kann zur Obstruktion der Nase führen und dadurch zu einer behinderten nasalen Atmung, Anosmie und weiteren Erkrankungen. Bei Untersuchungen der olfaktorischen Funktion bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis stellten Litvack et al. fest,

dass Patienten, die zusätzlich Polyposis nasi hatten, mindestens doppelt so oft an einer Hyposmie und 13 mal häufiger an einer funktionellen Anosmie litten, als Patienten ohne Nasenpolypen (Litvack et al., 2008). Insgesamt sind etwa 4 % der Bevölkerung von Nasenpolypen betroffen (Welge-Lüssen et al., 2009) und nur bei weniger als 1 % der Fälle wird die Erkrankung symptomatisch (Lund, 1999). Die genauen Ursachen der Nasenpolypen sind derzeit unbekannt. Man nimmt an, dass die chronische Rhinosinusitis und die Polyposis nasi multifaktoriell bedingt sind. Die Assoziationen der Polyposis nasi mit bestimmten Erkrankungen sind seit langem bekannt. Bis zu 40 % der Polyposis nasi ist mit einem intrinsischen Asthma, bis zu 25 % der Fälle mit einer Acetylsalicylsäure-Intoleranz und bis zu 8 % mit einer Mukoviszidose assoziiert (Welge-Lüssen et al., 2009; Settipane, 1996; Caplin et al., 1971).

Histologisch lassen sich die Polypen in eosinophile, die bei ungefähr 65-90 % der Patienten auftreten, und neutrophile unterteilen (Hellquist, 1996). Als Grund für eine vermehrte Gewebseosinophilie wird eine gesteigerte transendotheliale Migration und eine Inhibierung der Apoptose in Eosinophilen angesehen (Bachert et al., 2001; Tantilipikorn, 2002).

Aktuelle Studien zeigten einen möglichen Zusammenhang zwischen der Besiedlung der Schleimhaut mit *Staphylococcus aureus* und Entstehung der mit Asthma- und Acetylsalicylsäure-Intoleranz-assoziierten Nasenpolypen. Die Staphylokokken bilden Enterotoxine, deren Produkte als Superantigene wirken und eine polyklonale lokale IgE-Bildung verursachen, was mit einer schwereren eosinophilen Entzündung einhergeht (Bachert et al., 2001; Gevaert et al., 2005; Van Zele et al., 2006; Van Zele, 2007; Zhang et al., 2005). Die Bildung solcher IgE-Antikörpern gegen Enterotoxine von *Staphylococcus aureus* scheint von besonderer Bedeutung zu sein und wird als wesentlicher Kofaktor des Krankheitsgeschehens angesehen (Fokkens et al., 2007; Stuck et al., 2007; Damm et al., 2006; Bachert et al., 2002). Bei langjährigem Verlauf kann diese eosinophile Entzündung zusammen mit anderen pathogenetischen Faktoren zu einem schrittweisen „Ausbrennen“ des Riechepithels führen (Welge-Lüssen et al., 2009).

2.3.3 Allgemeine Therapiestrategien bei sinunasalen Riechstörungen

Die Art und Dauer der Therapie hängen von den Ursachen der Riechstörungen ab. Da nicht alle Aspekte der Geruchsstörungen ausreichend erforscht sind, gelingt es nicht in jedem Fall, eine adäquate Therapie zu finden. Als Beispiel gibt es bei angeborenen RS keine Behandlungsoptionen, deren Wirksamkeit nachgewiesen wurde. Das gleiche gilt auch für altersbedingte olfaktorische Funktionsstörungen. Bei einigen Krankheitsfällen kommt es von

alleine nach gewisser Zeit zur Verbesserung oder kompletten Ausheilung der RS. Es gibt einige Faktoren, die die Prognose günstig bzw. ungünstig beeinflussen können. So werden z. B. bei dem postinfektiösen oder posttraumatischen Riechverlust jugendliches Alter, hohes Restriechvermögen, initiale Parosmie und Abwesenheit von Seitenunterschieden in der Riechfunktion als prognostisch günstige Faktoren angesehen (Hüttenbrink et al., 2013). Auch die Dauer der Dysosmie besitzt einen prognostischen Wert (Reden et al., 2006).

Zu den am erfolgreichsten behandelbaren Riechstörungen zählen die sinusal bedingten Dysosmien. Abhängig von der Ursache kann man eine operative oder medikamentöse Behandlung wählen.

Bei einer konservativen Therapie der Riechstörungen steht topische oder systemische Kortikosteroidtherapie im Vordergrund (Jafek et al., 1987). Damit versucht man einer Entzündung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen entgegen zu wirken und die typischen Krankheitssymptome zu bekämpfen.

Für die symptomatische Behandlung können abschwellende Nasentropfen verwendet werden. Eine von wenigen Studien zur Untersuchung des therapeutischen Effekts bei Patienten mit Rhinitis hat mittels MRT einen nur vorübergehenden abschwellenden Effekt von Xylometazolin auf die untere und mittlere Concha nasalis gezeigt. Es wurde gezeigt, dass die abschwellenden Nasentropfen die Drainage und Belüftung der Nasennebenhöhlen für kurze Zeit verbessern, jedoch keinen Einfluss auf die Krankheitsdauer und die Reduzierung der Nasennebenhöhlensymptome bei akuter oder chronischer Sinusitis nehmen (Benammar-Englmaier et al., 1990).

Zur Linderung der Krankheitssymptomatik werden neben abschwellenden Nasentropfen auch Sekretolytika eingesetzt. In einer Studie von März wurde ein sekretolytisches pflanzliches Medikament zusätzlich zur Basistherapie mit Antibiotika und abschwellenden Nasentropfen bei akuter Sinusitis benutzt, was zu einer Verbesserung des therapeutischen Erfolges führte (März et al., 2003). Für weitere Therapeutika mit ähnlichem Wirkmechanismus konnte keine Wirksamkeit bezüglich der Verbesserung der klinischen Symptomatik belegt werden (Behrbohm et al., 1995).

Wenn eine bakterielle Infektion als Ursache der Sinusitis vermutet oder nachgewiesen wird, ist in den meisten Fällen die Gabe von Antibiotika unerlässlich. Die Ermittlung des vorrangigen Erregers ist für die erfolgreiche Therapie unerlässlich. Bei Patienten mit diagnostizierten schweren akuten oder akut-rezidivierenden Nasennebenhöhlenentzündungen, die immer wieder unter prolongierten Riechstörungen leiden, ist eine kalkulierte antibiotische Therapie

indiziert. Wenn Mittel der ersten Wahl (beta-lactamasestabiles Aminopenicillin oder Cephalosporin der 2. Generation) keine Wirkung zeigen, können Abstriche aus dem mittleren Nasengang für eine genauere Identifikation des pathogenen Erregers nützlich sein (Welge-Lüssen et al., 2009).

Bei den Patienten mit klinisch diagnostizierter unkomplizierter akuter Rhinosinusitis haben Antibiotika nur einen geringen oder gar keinen Vorteil gegenüber einer rein symptomatischen Therapie. Zu dieser Schlussfolgerung führte eine randomisierte klinische Studie von Garbutt (Garbutt et al., 2012). Eine weitere Studie hat gezeigt, dass bei 50-70 % solcher Patienten die Beschwerden ohne antibakterielle Therapie nach 7 bis 10 Tagen abklingen (Rosenfeld et al., 2007). Da die Unterscheidung bei einer nur klinisch gestellten Diagnose zwischen viralen und bakteriellen Erkrankung kaum möglich ist, erscheint eine abwartende und beobachtende Strategie bei akuter Sinusitis ratsam zu sein.

Bei schweren mechanischen Veränderungen der Nasenatmung durch z. B. Nasenscheidewandverkrümmung, Polypen in der Nase, ausgeprägte chronisch-entzündliche Veränderungen, kann nur eingeschränkt oder gar keine Luft und somit auch keine Duftstoffe zur Riechschleimhaut gelangen, was eine operative Behandlung notwendig macht. Vorwiegend handelt es sich um (funktionelle, endoskopische) Nasennebenhöhlenoperationen, Septumplastiken, Entfernung der Nasenpolypen, Verkleinerung der Concha nasalis und Synechiendurchtrennungen. Laut Studien können 50 bis 100 % der Patienten nach der Operation besser riechen, obwohl nicht bei allen das postoperative Riechvermögen mit einer Normosmie gleichzusetzen ist. Man muss auch zur Kenntnis nehmen, dass ein zu früher Nachuntersuchungstermin das endgültige Ergebnis verfälschen kann (Damm et al., 2004, Hosemann, 2004).

Ist die olfaktorische Dysfunktion durch allergische Rhinitis verursacht worden, gilt die Allergenkarenz als beste Behandlungsform. Es können aber nicht bzw. nicht ausreichend alle allergieauslösende Stoffe vermieden werden (z. B. Hausstaubmilbenallergie), was eine medikamentöse Behandlung erforderlich macht. Man unterscheidet drei Hauptklassen von Medikamenten, die am effektivsten die Rhinitis-Symptome lindern können: Antihistaminika, Kortikosteroide und Mastzellstabilisatoren (Harf, 2013). In besonders schweren Fällen kann auch eine operative Intervention notwendig werden (Bachert et al., 2006). Insgesamt handelt es sich um eine sehr verbreitete und gutartige Erkrankung, deren Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen und hohen Medikamentenkosten jedoch nur begrenzt möglich ist (Harf, 2013).

2.3.4 Wirkungsweise von Glukokortikosteroiden

Glukokortikoide sind Steroidhormone, die von der Nebennierenrinde produziert werden. Sie werden als natürliche Glukokortikoide bezeichnet und unterliegen im menschlichen Körper einer zirkadianen Rhythmik, mit dem Produktionsmaximum in den frühen Morgenstunden und minimaler Konzentration während der Nacht. Von diesen werden Kortikosteroide unterschieden, die synthetisch für medizinische Zwecke hergestellt werden (Kaiser et al., 2002; Henzen, 2003; Forth et al., 1987). Diese chemisch hergestellten GKS besitzen dasselbe Wirkungsspektrum wie das vom Körper selbst produzierte Hormon Hydrocortison (Neumann et al., 1998).

Die GKS besitzen eine Vielfalt von physiologischen Wirkungen, die sowohl positiv als auch negativ verschiedene Prozesse im menschlichen Organismus beeinflussen können. Neben des katabolen Einflusses auf Protein-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, zeigen sie unter anderem immunsuppressive und antientzündliche Wirkungen (Stahn et al., 2007). Diese zwei Eigenschaften von GKS sind bei der Behandlung von vielen Autoimmunkrankheiten, Allergien und Entzündungen sehr wertvoll.

Es ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt, wie die GKS ihre Wirkungen vermitteln (Watson et al. 2003). Man unterscheidet zwischen drei prinzipiell differenten Wirkungsmechanismen von GKS: genomischer (über zytosolische Glukokortikoid-Rezeptoren vermittelt), nicht-genomischer spezifischer (unabhängig von zytosolischen GR) und nicht-genomischer unspezifischer (physiko-chemische Interaktion der GK mit der plasmatischen Membran) Mechanismus (Buttgereit et al., 2002).

Der genomische Weg beginnt mit der Diffusion des Steroids ins Zytoplasma der Zelle und dessen Bindung hier an einen spezifischen Glukokortikoid-Rezeptor. Die Wirkung tritt mit einer Latenz im Bereich von Stunden auf. Der komplexe Rezeptor besitzt zwei Bindungsdomänen: eine für die DNA und die zweite für das Hormon. Die Bindung des GKS an den GR initiiert eine Hyperphosphorylierung des GR. Eine ganze Reihe von Veränderungen auf molekularer Ebene führt zur vollständigen Aktivierung des GR (Davies, 2002). Der aktivierte GR kann die Transkription von GKS-abhängigen Genen im Zellkern induzieren oder hemmen (Morrison et al., 1993; Subramaniam et al., 1997; Drouin, 1933). Die Induktion der Transkription wird als Transaktivierung bezeichnet (Abb. 8). Ein Beispiel hierfür ist die Induktion des Hemmproteins Lipocortin-1, welches im Zytoplasma und auf der Zelloberfläche von vielen Zellen vorkommt (Fava et al., 1989). Lipocortin-1 führt über Hemmung der Phospholipase A2 zur Reduktion der Synthese der Arachidonsäure, die einen wichtigen Ausgangsstoff zur Bildung von Entzündungsmediatoren, wie z. B. Leukotrienen, Prostaglandinen, darstellt (Goulding et al., 1993; Hirata et al., 1980). Der Begriff Transrepression bedeutet eine Hemmung der Transkription der GKS-abhängigen Gene (Bamberger et al., 1996). Die Interaktion der GKS

mit den an die DNA gebundener Transkriptionsfaktoren, wie NFκB oder AP-1 führt zur Hemmung von Genen, die Zytokine, Chemokine und Zellenoberflächenmoleküle kodieren (Buttgereit et al., 1996; Von Knebel Doeberitz et al., 1990; Auphan et al., 1995).

Seit Jahren sind aber auch schnell einsetzende Effekte von GKS bekannt, die hohe klinische Relevanz besitzen, z. B. intravenöse Applikation von Glukokortikoiden beim Status asthmaticus. Diese raschen Wirkungen lassen sich nicht durch einen genomischen Weg erklären.

Abb. 8: Modell des molekularen Wirkmechanismus der Glukokortikoide in der Immunregulation (Sudowe S., GANZIMMUN Diagnostics AG, 2014)

Der nicht genomische spezifische Wirkungsmechanismus wird auch als proteinsyntheseunabhängiger Mechanismus bezeichnet. Die Wirkung tritt innerhalb von Minuten auf (Inagaki et al., 1992). Die Bindung des GK an seinen Rezeptor führt zur Aktivierung verschiedener Signaltransduktionsmechanismen oder second-messenger-Systemen (z. B. Ca⁺-abhängige Proteinkinase, Phosphatidylinositol-3-Kinase, cAMP, IP) (Croxtall et al., 2000; Muto et al., 2000). Die Forschungsgruppe um Koukouritaki hat Endometriumzellen von Menschen untersucht, bei denen es unter Einwirkung von Dexamethason innerhalb von Minuten zu einer cAMP-abhängigen proteinsyntheseunabhängigen Polymerisation und Stabilisierung von Aktinfilamenten kam (Koukouritaki et al., 1996). Die Steroide modulieren die Empfindlichkeit anderer spezifischer Rezeptoren für ihre Agonisten. So können in Sekunden nach der Injektion von „Neurosteroiden“ wie Pregnenolon sedative und antikonvulsive Effekte auftreten, was durch verstärkte GABA-Wirkung am GABA-Rezeptor hervorgerufen wird (Lüllman et al., 2010).

GKS können direkt mit der Zellmembran interagieren. In sehr hohen Konzentrationen beeinflussen Steroide die Fluidität der Plasmamembranen und sekundär die in die Membran eingebetteten Proteine (Kanalproteine, Rezeptoren) (Lüllman et al., 2010). Es kommt rasch zu folgenden Effekten:

- Interaktion mit Membranproteinen wie z. B. Na⁺-K⁺-ATPase und Ca²⁺ und dadurch Hemmung des Natrium- und Kalzium-Einstroms in die Zelle;

- Änderung der physikalischen Membraneigenschaften, z. B. Reduktion der Membranfluidität und Erhöhung der osmotischen Resistenz von Zellen;
- Reduktion des Phospholipid-Turnovers in den Membranen;
- Schutz vor posttraumatischer Lipidperoxidation;
- Hemmung der Degranulation und Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, insbesondere Histamin aus Mastzellen und basophilen Granulozyten, sowie Freisetzung gewebsschädigender lysosomaler Enzyme. Dieser Wirkungsmechanismus von GKS wird als unspezifischer, nicht-genomischer Mechanismus bezeichnet (Buttgereit et al., 1996; Ferguson et al., 2001; Falkenstein et al. 2000; Niedner, 2001).

Glukokortikoide beeinflussen ein breites Spektrum physiologischer Prozesse im menschlichen Organismus und spielen eine zentrale Rolle bei vielen biologischen Vorgängen wie z. B. Wachstum, Fortpflanzung oder Stoffwechsel. Seit mehr als 60 Jahren verwendet man sie in der klinischen Medizin und sie repräsentieren die wichtigste und am häufigsten eingesetzte Klasse antiinflammatorisch und immunsuppressiv bzw. immunomodulatorisch wirksamer Medikamenten.

2.3.5 Dexamethason

Dexamethason ist ein synthetisch hergestellter, entzündungshemmender, immunsuppressiver und antiallergischer Wirkstoff aus der Gruppe der Glukokortikoiden mit Wirkung auf den Stoffwechsel, den Elektrolythaushalt, und auf Gewebefunktionen. Mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. 300 Minuten und einer biologischen Halbwertszeit von 36 bis 54 Stunden gehört Dexamethason in die Kategorie der langwirksamen Kortikoide (Meilby et al., 1961).

Dexamethason besitzt eine etwa 7,5-mal stärkere glukokortikoide Wirkung als Prednisolon und Prednison. Im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30-mal stärker wirksam, mineralkortikoide Wirkungen fehlen. Eine Dosis von 25 mg Kortisol ist somit 0,75 mg Dexamethason therapeutisch äquivalent.

Dexamethason wird dosisabhängig hauptsächlich an Plasmaalbumin gebunden. Im Gegensatz zu anderen Kortikoiden kann es zum größten Teil die Plazenta passieren. Das pharmakokinetische Profil zeigt eine Passage der Blut-Hirn-Schranke, sowie einen sehr geringen Übergang in die Muttermilch (Dauderer M., 2001). Dexamethason wird beim Menschen hauptsächlich als freier Dexamethasonalkohol über die Nieren im Urin

ausgeschieden. Zum Teil erfolgt eine Metabolisierung. Die Effekte beruhen auf der Bindung an intrazelluläre Glukokortikoid-Rezeptoren.

Im Zellkern wird über die Expression verschiedener Proteine, zu denen auch Transkriptionsfaktoren gehören, die antiinflammatorische Wirkung von Dexamethason vermittelt (Beato et al. 1995; Hayashi et al. 2004). Dexamethason kann lokal und systemisch (oral, intravenös oder intramuskulär) angewandt werden.

Hauptindikationen für den Einsatz von Dexamethason sind Atemwegsobstruktionen, die Therapie eines Hirnödems (ausgelöst durch Schädel-Hirn-Trauma), intrazerebrale Blutung, neurochirurgische Eingriffe, Nerven- und Rückenmarkskompressionen, Spannungsschmerz bei Leberkapseldehnung, akute, schwere Hauterkrankungen, schwere allergische/anaphylaktische Reaktionen, chronisch - entzündliche Gelenkerkrankungen, sowie die Therapie und Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen onkologischer Therapieschemata und der anästhesiebedingten postoperativen Übelkeit/Erbrechen. Perioperativ wird Dexamethason zur Substitution bei Vorliegen einer Nebennierenrindeninsuffizienz eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen von Dexamethason sind abhängig von Dosis und Dauer der Behandlung, sowie von Alter, Geschlecht und Grunderkrankungen des Patienten. Es können alle für Kortison bekannten Nebenwirkungen auftreten. Die Gefahr der unerwünschten Wirkungen ist bei kurzfristiger Therapie (bis zu 10 Tagen), selbst mit hohen Dosen, gering. Bei länger dauernder systemischer Behandlung (über 14 Tage) sind unerwünschte Wirkungen zu erwarten (Daudeker M., 2001).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Ziel dieser Studie war es, eine 12-tägige topische Dexamethason-Applikation bei Patienten mit sinunasalen Riechstörungen zu evaluieren:

- Gruppe 1: per Druckstoß-Inhalation oder
- Gruppe 2: per herkömmlichem Nasenspray.

Die Studie ist als pseudorandomisierte, monozentrische Studie angelegt. Das Riechvermögen zu Beginn und Ende der Therapie wurde durch subjektive Olfaktometrie (SDI-Wert mittels „Sniffin’ Sticks“) getestet. Dabei galt, basierend auf früheren Studien, eine Änderung um mindestens drei Punkte in Schwellen- und Diskriminationswert als signifikant. Insgesamt sollten 25 Patienten eingeschlossen werden, sodass entsprechend der Fallzahlschätzung pro Gruppe mindestens 10 auswertbare Patienten enthalten sind. Diese wurden aus der „Riechsprechstunde“ der HNO-Universitätsklinik in Dresden rekrutiert. Im Zeitraum von Dezember 2012 bis Januar 2015 wurden 29 Patienten in die Studie aufgenommen. Dabei waren Probanden in beiden Gruppen von Alter und Geschlecht her vergleichbar.

3.2 Patienten/Probanden

An der Studie nahmen männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren teil, die sich aufgrund ihrer Riechbeschwerden an der HNO-Universitätsklinik vorstellten und bestimmte Aus- und Einschlusskriterien erfüllten (Tab. 2). Die Probanden sollten mit Ausnahme der Riechstörung möglichst gesund sein. Es wurden nur Patienten mit sinunasalen Riechstörungen, wie z. B. chronischer Nasennebenhöhlenentzündung, in die Auswertung eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer wurden durch die ausführenden Ärzte (Prof. Dr. med. Thomas Hummel oder Dr. med. Jens Reden) schriftlich und mündlich über den Ablauf der Studie aufgeklärt. Die Einwilligung wurde von jedem Studienteilnehmer unterzeichnet. Jeder Patient hatte die Möglichkeit, jederzeit die Teilnahme an der klinischen Studie ohne Angabe von Gründen und ohne daraus entstehende Nachteile für die medizinische Versorgung zu beenden. Anamnestische Erkrankungen, die das ZNS, die Riechfunktion oder die Nasenatmung maßgeblich beeinflussen können, galten als Ausschlusskriterien (z. B. Hirninfarkt oder Unfall mit Schädelbeteiligung). Das Vorliegen der Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien wurde anhand der Aktenlage und mithilfe eines ärztlichen Anamnesegesprächs geprüft und dokumentiert.

Tabelle 2: Darstellung der Ein-und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Der Proband leidet unter einer ärztlich diagnostizierten somatisch bedingten sinusalen Riechstörung • Der Proband ist zwischen 18 und 75 Jahre alt • Der Patient hat schriftlich seine Einwilligung in die Studie erklärt 	<ul style="list-style-type: none"> • Verdacht auf Missbrauch von Alkohol oder Drogen • Teilnahme des Patienten an einer Arzneimittelprüfung innerhalb der letzten 4 Wochen • Diabetes mellitus Typ 1 • Chronischer Heuschnupfen • Engwinkelglaukom • Rhinitis sicca • Unbehandelte Infektion der Nasenschleimhaut • Schwangerschaft/Stillzeit • Eine Schutzimpfung in den letzten 2 Wochen erfolgt oder in den nächsten 4 Monaten geplant

3.3 Ablauf der Studie


3.3.1 Allgemeine Informationen zu dem zeitlichen Ablauf der Untersuchung und der Behandlung

Mit den Patienten, die sich im Rahmen der Riech- und Schmecksprechstunde in der Ambulanz der HNO in der Universitätsklinik Carl Gustav Carus in Dresden vorstellten, erfolgte zunächst ein ausführliches Anamnesegespräch. Bei diesem Gespräch berichteten die Patienten über ihre Beschwerden und wurden zu bisherigen Erkrankungen, Allergien, Unfällen, Operationen sowie der Einnahme von Medikamenten befragt. Danach erhielten die Patienten eine orientierende HNO-ärztliche Untersuchung, bei welcher eine Endoskopie der Nase durchgeführt wurde, um mögliche anatomische Veränderungen auszuschließen. Dies dauerte ca. jeweils zehn Minuten. Jeder Patient bekam einen Anamnesefragebogen und im Anschluss wurde das Riechvermögen mithilfe von Riechstiften (Sniffin' Sticks) untersucht. Die psychophysische Messung nahm rund 30 Minuten in Anspruch (Abb. 9).

1 Untersuchungstag:

- Anamnese →
- Endoskopie der Nase →

- Geruchssinn: Identifikation, Diskriminierung, Schwellenbestimmung →
- Prüfen des jeweiligen Probanden auf Einschluss- und Ausschlusskriterien →
- Einwilligungserklärung und Aufklärung

Gruppe A- Druckstoß- Inhalation:	Gruppe B- Nasenspray:
1. Ausfüllen der Fragebögen	
2. Beginn der Therapie	
	
Inhalationstherapie mit dem AMSA®-Gerät, insgesamt 10 Sitzungen. Dauer je Sitzung ca. 15 Minuten	Applikation 12 Tage lang morgens und abends, je zwei Sprühstöße des dexamethasonhaltigen Nasensprays pro Nasenloch
Ort der Therapie: HNO-Klinik Dresden	Ort der Therapie: zu Hause

12 Tage Therapie

2 Untersuchungstag (14 Tag nach Beginn der Therapie):

- Ausfüllen der Fragebögen
- Geruchssinn: Identifikation, Diskriminierung, Schwellenbestimmung
- Endoskopie der Nase

6 Wochen Pause

3 Untersuchungstag (zwei Monate nach Beginn der Therapie):

- Ausfüllen der Fragebögen
- Geruchssinn: Identifikation, Diskriminierung, Schwellenbestimmung
- Endoskopie der Nase
- Abschlussgespräch

Abb. 9: Schematische Darstellung des Ablaufs der Studie

Danach wurden die Patienten um ihre Teilnahme an der Studie gebeten. Nachdem die Patienten über den Studieninhalt aufgeklärt wurden und die Patienteneinwilligung unterzeichnet wurde, erhielten die Probanden den Fragebogen (RSBI), den sie selbstständig im Warteraum des Arbeitsbereiches ausfüllen sollten. Anschließend erfolgte die zufällige

individuelle Zuordnung zu einer Therapieform: Probanden, die dem Arm A „Inhalation“ zugeordnet wurden, erhielten zehn Sitzungen je 15 Minuten in zwei aufeinander folgenden Wochen in der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Dresden. Hierzu wurde eine Insufflation durch einen Vibrationsvernebler mit Druckstoß (AMSA®: aerosoliseur manosonique automatique. Schumacher & Partner GmbH) angewandt.

Wurden die Probanden dem Arm B „Spray“ zugeordnet, sollten sie 12 Tage lang morgens und abends je zwei Sprühstöße des Nasensprays Solupen® sine (dexamethasonhaltiges Nasenspray) pro Nasenloch applizieren. Die gesamte Untersuchungsperiode dauerte zwei Monate. Unabhängig davon, welchem „Therapie-Arm“ die Studienteilnehmer angehörten, wurden sie 14 Tage und zwei Monate nach Beginn der Therapie in der Abteilung Riechen und Schmecken der HNO-Klinik wieder einbestellt. Dabei erfolgte jeweils eine detaillierte Untersuchung der Nasenhaupthöhle und der Nasengänge mit einer starren 30°-Optik (Karl Storz-Endoskope, Kaltlicht-Fontäne 486), die Prüfung des Riechvermögens mit den „Sniffin' Sticks“ Riechstiften und die Probanden bekamen den Fragebogen (Rhin sinusitis-Behinderungs-Index) ausgehändigt. Am letzten Untersuchungstag wurde jeder Studienteilnehmer zu einem abschließenden Gespräch mit einem der Studienärzte eingeladen, in dem die einzelnen Ergebnisse der Therapie und der Untersuchung im Rahmen der Studie besprochen wurden.

3.3.2 Ablauf jeder einzelnen Sitzung

3.3.2.1 Druckstoß-Inhalationstherapie (AMSA®)

Die topische Kortikosteroidtherapie mit dem Druckstoß-Inhalator (AMSA®) umfasste insgesamt zehn Sitzungen innerhalb von 12 Tagen. Die Behandlung und die Untersuchung fanden im Arbeitsbereich der HNO-Ambulanz in der Universitätsklinik Carl Gustav Carus in Dresden statt. Jede einzelne Sitzung nahm etwa 10-15 Minuten in Anspruch.

Das verwendete AMSA®-Gerät (Abb. 10) (aérosoliseur manosonique automatique, Schumacher & Partner GmbH, Dausenau, Deutschland) ist ein automatischer Vibrationsaerosolvernebler, der sonore Vibrationen und induzierbare Druckstöße erzeugt. AMSA® erlaubt eine unterstützte Therapie und Therapieerweiterung bei akuter und chronischer Sinusitis und Pathologien von Nebenhöhlen, Ohrtrompete und des Mittelohres.

Der Patient nahm auf dem Untersuchungsstuhl Platz und ihm wurde der genaue Ablauf des Vorgehens erläutert. Ein mit Inhalationslösung gefüllter Düsenvernebler wurde vom Probanden mit dem binären Nasenadapter, der in drei unterschiedlichen Größen vorlag, in

beide Nasenhaupthöhleneingänge positioniert und verschlossen. Zwei Kunststoffrohre verbinden den Nebulizator mit dem AMSA®-Gerät, wobei eins der zwei Rohre sonore Vibrationen überträgt, das andere Druckstöße. Der Düßenvernebler fasst bis zu 12 ml Flüssigkeit. Eine vom Gerät kontinuierlich erzeugte sonore Vibration transportiert die mit Aerosol beladene Luft in die Nasenhöhle. Die Tröpfchengröße von 2,2 µm ermöglicht das Eindringen des Inhalats in engste Öffnungen. Durch die hohe Nebeldichte lässt sich eine ausreichend hohe Wirkstoffmenge transportieren.

1. AMSA®-Gerät
2. Nebulizator
3. Nasenstück
4. Kunststoffrohr (überträgt Vibrationen)
5. Kunststoffrohr (überträgt Druckstöße)



Abb. 10: Druckstoß-Inhalator (AMSA®) (Schumacher & Partner GmbH, Dausenau, Deutschland).

Die Flussstärke des Aerosols beträgt 4 bis 15 ml pro Minute. Durch die überlagerte Schwingung von 100 Hz werden die Teilchen im Medikamentennebel mit einer gesteigerten Eigendynamik versehen. Hierdurch wird eine größere Penetration und Kontakt mit der Schleimhaut gewährleistet (Badré et al., 1979). Während der Inhalation sollte der Patient nur durch den Mund atmen. Ca. zweimal pro Minute wurde der Proband durch ein Signal des Gerätes aufgefordert, zu schlucken. Hierbei wird der Weichgaumen gegen die Rachenhinterwand gedrückt und es entsteht ein geschlossenes System: Nasenhaupt-/ Nasennebenhöhlen-Nasopharynx-Ohrtrumpete-Mittelohr. Innerhalb des geschlossenen Systems ist es während dieser kurzen regelbaren Überdrucksituation (ca. 10 bis 50 mbar Überdruck) möglich, das kortisonhaltige Aerosol in die Riechrinne, die Nasennebenhöhlen und

das Mittelohr zu pressen (Abb. 11). Der Vernebler muss mindestens fünf Minuten laufen. Simulationsversuche an physischen Modellen ergaben eine 100-fach erhöhte Aerosolpenetration bei Überdruckstoßmomenten im Gegensatz zu einfachen Aerosol-Verneblern (Badré et al., 1979).

Die Bestandteile, wie die Kunststoffrohre, der Nasenstück und der Düsenvernebler, wurden nach jeder Sitzung gründlich gereinigt, mit Zellstoff abgewischt und somit für den nächsten Therapietag bereitgelegt. Jeder Patient bekam sein eigenes Set, bestehend aus den Kunststoffrohren, dem passenden Nasenstück und dem Düsenvernebler, um ausreichende Hygiene zu gewährleisten.

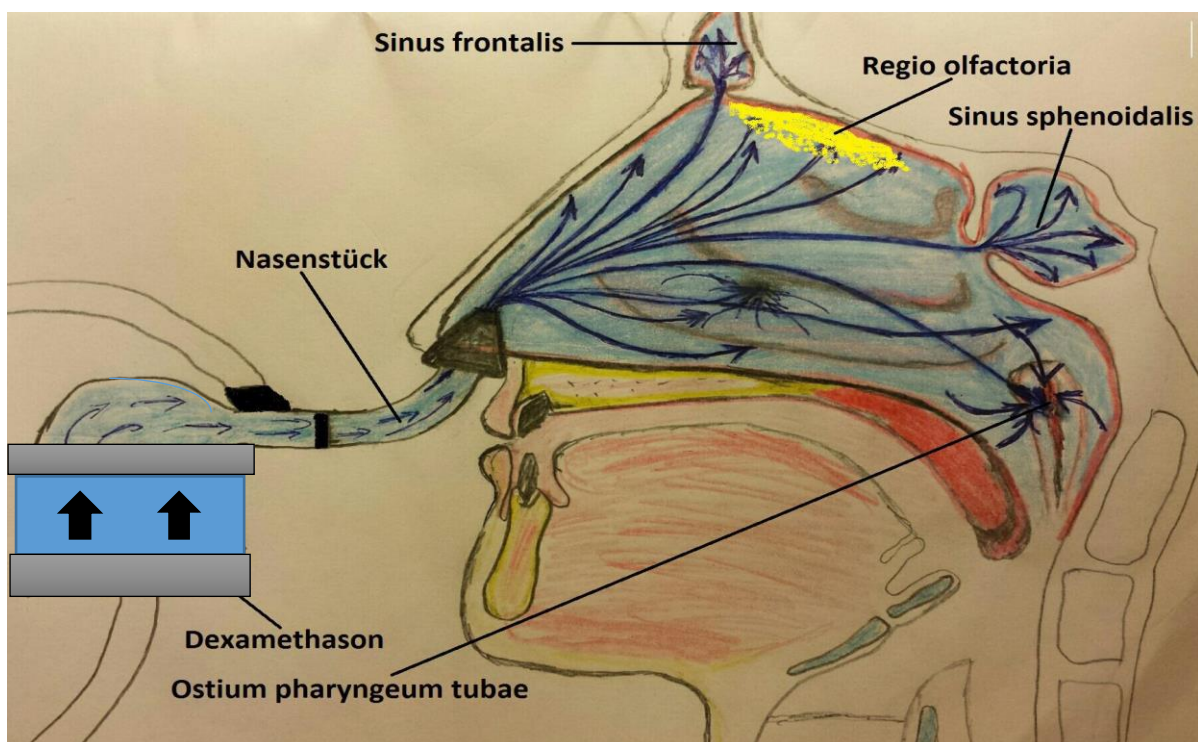


Abb. 11: Druckstoß-Inhalationstherapie (Abb. I. Batashev). Dexamethason gelangt aus dem Düsenvernebler in Form eines Aerosols über den Nasenadapter in die Nasenhaupthöhle, die Nasennebenhöhlen, den Nasenrachen und über die Ohrtrompete in das Mittelohr.

3.3.2.2 Therapie mit dexamethasonhaltigem Nasenspray (Solupen® sine)

Die Patienten, die dem Arm B „Spray“ zugeordnet wurden, bekamen ein dexamethasonhaltiges Nasenspray ausgehändigt. Diese sollten für 12 Tage ausreichend viel Wirkstoff enthalten und wurden von den Patienten selbständig zu Hause angewendet. Es sollten pro Nasenloch morgens und abends je zwei Sprühstöße appliziert werden. Jedem Patienten wurden Hinweise zur korrekten Anwendung des Nasensprays gegeben. Sollten Nebenwirkungen auftreten, sollte die Anwendung des Arzneimittels abgebrochen werden. Nach zwei und acht Wochen nach Beginn der Therapie stellten sich die Patienten in der Poliklinik der HNO-Klinik erneut vor. Der Ablauf der Untersuchungen bei Wiedervorstellungen war identisch wie bei der Gruppe A „Druckstoß-Inhalationstherapie“.

3.4 Dosierungen des Medikaments

Anwendung zu Hause

Drei Flaschen Solupen® sine 10 ml wurden durch sprühen vollständig geleert. Es wurden sowohl die Flaschen als auch die Lösungen gewogen (Tab. 3).

Tabelle 3: Dosierungen des Medikaments

Durchgang	Sprühstöße (Anzahl)	Sprühstöße (Gewicht in g)	Gewicht/Sprühstoß in g	Rest in der Flasche in g
1	93	8,99	0,097	0,7
2*	92	8,8	0,096	0,72
3*	90	8,66	0,096	0,7

*Flasche neu gefüllt mit 10 ml Wasser; geringer Verlust beim Schließen des Deckels

- **1 g enthält 0,15 mg Dexamethason**
- **Ein Sprühstoß (0,096 g) enthält 0,0144 mg Dexamethason**

Es wurden morgens und abends je zwei Sprühstöße pro Nasenloch appliziert:

- **acht Sprühstöße pro Tag**
- **insgesamt 0,1152 mg Dexamethason pro Tag**
- **entspricht 0,768 g Lösung**
- **eine Flasche Solupen Sine 10 ml reichte für die zweiwöchige Anwendung aus**

Anwendung im Labor

Der Vernebler wurde mit verschiedenen Lösungsmengen getestet. Es wurde Wasser verwendet und das Gerät am Probanden platziert. Im System verblieben etwa 1,5 g Lösung und es kam zu Aussetzern bei der Verneblung (Tab. 4). Die 1,5 g sind somit als Mindestmenge anzusetzen. Der Vernebler sollte unbedingt aufrecht gehalten werden.

Tabelle 4: Testung des Verneblers im Labor

Durchgang	Dauer	Startmenge in g	Endmengen g	Kommentar
1	5 min	10	8,94	Verbrauch 1,06g
2	5 min	1,5	1,45	Aussetzer nach 30 Sekunden
3	5 min	3,0	2,25	Verbrauch 0,75g, keine Aussetzer

Es wurde die Tagesdosis der Anwendung zu Hause in einer Anwendung appliziert. Die Lösung wurde direkt aus einer Sprühflasche in den Vernebler gegeben. Hierzu war es wichtig die Sprühflasche gerade zu halten und einen kurzen Schlauch (5 cm) auf die Sprühdüse aufzusetzen und das andere Schlauchende in die Verneblerschale zu halten.

- ***Es wurden 1,5 g + 0,768 g Lösung in den Vernebler eingefüllt***
- ***Das entspricht 22 Sprühstößen***
- ***Eine Flasche Solupen® sine reichte für vier Anwendungen***
- ***Vernebler musste fünf Minuten laufen***

Da der Vernebler ab der Mindestmenge von 1,5 g Lösung nicht mehr korrekt arbeitete, war ein Überschreiten der Laufzeit von fünf Minuten nicht als kritisch anzusehen, da kaum mehr Lösung effektiv vernebelt werden konnte. Pro zehn Sitzungen wurden 1,152 mg Dexamethason appliziert.

3.5 Datenerhebung und Auswertung

3.5.1 HNO-ärztliche Untersuchung

Die klinische Untersuchung des Patienten begann mit einem ausführlichen Anamnesegespräch, in dem wichtige Daten über bestimmte Krankheitsbilder, Voroperationen im Kopfbereich, Exposition gegenüber Chemikalien, Alkoholgenuss und Rauchgewohnheiten erhoben wurden. Danach wurden das Trommelfell und die Ohrhöhle mit einem kleinen Trichter untersucht. Als Nächstes wurde die Nase von außen beurteilt. Dabei wurde auf die Farbe und Integrität der Haut, auf das Vorhandensein von Knochenbildungen und entzündlichen Veränderungen geachtet. Bei der Untersuchung des Naseninneren wurden die Nasenlöcher

mit einem Spekulum gedehnt und die Nase mit einer speziellen Lampe ausgeleuchtet. Anschließend wurde ein starres Endoskop unter die Concha nasalis geschoben, um die hintere Nasenhöhle zu beurteilen. Dabei wurde der Bereich der Ostien besonders detailliert inspiziert, um das Vorhandensein von Polypen nicht zu übersehen. Des Weiteren fanden eine gründliche Inspektion der Mundhöhle mithilfe eines Metall- oder Holzspatels und eine Beurteilung des Nasenrachenraumes mit einem Spiegel statt. Der HNO-Status wurde durch die Untersuchung der Nervenaustrittspunkte im Bereich des Kopfes und durch die Inspektion der Lymphknoten vom Bereich hinter den Ohren über den Nacken sowie unter dem Kinn und den Unterkiefern bis hin zur Halsgrube und den Schlüsselbeinen vervollständigt.

3.5.2 Anamnesebogen

Eine ausführliche Anamnese erlaubte, die aktuellen Beschwerden, die gesundheitliche Vorgeschichte, besondere Dispositionen und die Lebensumstände des Patienten zu erfassen. Ein Fragebogen, der von der Arbeitsgemeinschaft „Olfaktologie und Gustologie“ der Deutschen HNO-Gesellschaft entwickelt wurde (Tommel et al., 2002), diente zur Erfassung von Ess-, Trink- und Rauchgewohnheiten sowie Erkrankungen, Unfällen, Operationen und eingenommener Medikamente. Vor allem erlaubte der Anamnesebogen den zeitlichen Zusammenhang zwischen z. B. Unfällen, Medikamenteneinnahme, Infekten oder anderen vom Patienten berichteten besonderen Ereignissen und dem Auftreten der Riechstörung zu erfassen. Diese Anamneseerhebung war wegweisend für Art und Umfang der weiterführenden diagnostischen Maßnahmen und führte häufig bereits zu einer Verdachtsdiagnose. Eine Voraussetzung für die Studienteilnahme war es, dass jeder Proband einen solchen Anamnesebogen ausgehändigt bekommen und mithilfe des Studienleiters die Fragen sorgfältig beantwortet hatte.

3.5.3 Prüfung des Riechvermögens

Das Riechtestverfahren mit Sniffin' Sticks (Kobal et al., 1966; Wolfensberger et al., 2000) wurde 1995 von Kobal und Hummel (Hummel et al., 1997) entwickelt und besteht aus Screening-, Schwellenbestimmungs-, Diskriminations- und Identifikationstest. Mithilfe dieses Tests kann die Fähigkeit zur Erkennung und Unterscheidung von Düften untersucht werden. Das Verfahren gibt auch Aufschluss über die Riechschwelle- jene Konzentration eines Duftstoffes, die gerade eben noch wahrgenommen werden kann. Das Testset ist neun Monate bis max. ein Jahr haltbar und umfasst 120 Filzstifte. Jeder Stift enthält flüssigen, in Propylen-Glykol gelösten Riechstoff. Zum Testen wird die Stiftkappe abgenommen, der Stift wird 2 cm unter der Nasenöffnung einmalig für ein bis zwei Atemzüge angeboten. Der Stift wird sofort wieder

verschlossen, um ein weiteres Austreten des Geruchsstoffes zu verhindern und die Kontamination der Raumluft zu minimieren. Das Intervall zwischen der Präsentation der einzelnen Stifetriplets sollte etwa 30 Sekunden betragen. Die Riechprüfung kann für beide Nasenseiten gemeinsam, aber auch seitengetrent erfolgen. Zur lateralisierten Testung wird eine Nasenseite mit Pflaster verklebt. Da die Riechstifte farbig markiert sind und dies zur visuellen Beeinflussung des Testergebnisses führen kann, empfiehlt es sich, die Augen des Probanden mit einer blickdichten Maske zu verbinden. Der Untersucher soll bei der Testung geruchlose Handschuhe tragen. Zuerst wird die Riechschwelle bestimmt, gefolgt von Diskrimination und Identifikation.

Schwellenbestimmung

Der Schwellentest besteht aus 16 Stifte-Triplets, ein Triplet besteht aus zwei geruchlosen Stiften und einem Stift mit Phenylethylalkohol in einer Verdünnungsreihe von 0,00012 % bis 4 %. Der Untersuchte muss den Stift mit Phenylethylalkohol erkennen. Dazu werden Stifte-Triplets in zunehmender Konzentration präsentiert, bis der nach n-Butanol riechende Stift zweimal hintereinander richtig erkannt wird. Somit wird der erste Wendepunkt erreicht. Dann wird die nächst kleinere Konzentration angeboten, bis ein Triplet falsch erkannt wird (der nächste Wendepunkt). Es werden insgesamt 7 solcher Wendepunkte erfasst. Das arithmetische Mittel der letzten vier Wendepunkte ergibt die Riechschwelle, die einen Wert von 1 bis 16 annehmen kann. Eine Riechschwelle von 16 bedeutet, dass der Untersuchte in der Lage ist, die Triplets mit maximaler Verdünnung richtig zu bezeichnen. Ein Schwellenwert von 1 zeigt, dass auch die stärkste Konzentration nicht wahrgenommen werden kann. Während der Testung werden die Augen des Probanden mit einer Schlafmaske verbunden.

Diskriminationstest

Anhand des Diskriminationstests wird die Fähigkeit der Testperson, verschiedene Duftstoffe voneinander zu unterscheiden, geprüft. Die Messung der Diskriminationsfähigkeit erfolgt mit 16 Stifte-Triplets. Ein Triplet besteht aus zwei gleichriechenden und einem andersriechenden Stift. Der Proband soll von jeweils drei Stiften denjenigen erkennen, der anders riecht als die anderen zwei. Wenn der andersriechende Stift nicht erkannt werden konnte, musste der Proband sich trotzdem für einen dieser drei Stifte entscheiden. Als Ergebnis kann ein Punktwert von 0 (kein Triplet konnte korrekt diskriminiert werden) bis 16 (alle Triplets wurden korrekt diskriminiert) erreicht werden. Auch der Diskriminationstest wird mit verschlossenen Augen durchgeführt.

Identifikationstest

Der Identifikationstest wurde mit 16 Duftstoffen in überschwelligen Konzentrationen durchgeführt. Dem Probanden wurde ein kleines Heft mit vier Antwortmöglichkeiten vorgelegt, was die Identifizierung der Duftstoffe erleichtern sollte. Es wurden 16 Stifte nacheinander präsentiert. Nachdem der Proband an einem Stift gerochen hatte, musste er sich für eine der im Heft dargestellten Antwortmöglichkeiten entscheiden. Nur eine von diesen vier dargestellten Varianten stimmt mit dem in dem Stift befindlichen Duftstoff überein. Wenn der korrekte Duftstoff vom Probanden nicht sicher identifiziert werden konnte, musste er sich trotzdem für eine von den präsentierten Antwortmöglichkeiten entscheiden. Für jede richtige Antwort erhielt die Versuchsperson einen Punkt und die Summe der richtigen Antworten ergab den Identifikationswert (I-Wert).

Auswertung

Für die Schwellenbestimmung (S), die Identifikation (I) und die Diskrimination (D) konnte ein Punktwert von je 0–16 erreicht werden. Die Punkte der einzelnen Tests wurden zum SDI-Wert addiert. Der für jeden Probanden individueller SDI-Wert wurde anhand entsprechender altersabhängiger Normwerttabellen (Tab. 5) in Normosmie, Anosmie oder Hyposmie eingeteilt.

Tabelle 5: Altersadaptierte Einteilung der Testergebnisse (SDI-Wert) in Normosmie, Anosmie und Hyposmie nach Kobal et al., 2000

Alter in Jahren	<16	16-35	36-53	>53
Normosmie	>25	>32	>29	>28
Hyposmie	16-25	16-32	16-29	16-28
Anosmie	<16	<16	<16	<16

3.5.4 Fragebogen

Zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Sinusitis wurde 1997 von Benninger der krankheitsspezifische „Rhinosinusitis Disability Index“ (RSDI) entwickelt, der die Kriterien nicht nur der sogenannten „face-validity“, sondern auch der Konstrukt-Inhalts-Validität, der Sensitivität und der Reliabilität für den amerikanischen Lebensraum erfüllt. Eine Anpassung auf deutsche Verhältnisse erfolgte als Rhinosinusitis Behinderungsindex (Maune et al., 1999). Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen und erfasst physische, psychische, emotionale, soziale und funktionelle Aspekte der Lebensqualität. Die Antwortkategorien des RSBI wurden auf einer 5–stufigen Skala („sehr selten“, „selten“, „manchmal“, „häufig“, „sehr häufig“) mit 0 (= „sehr selten“) bis 5 (= „sehr häufig“) abgebildet. Der Patient hat entsprechend

seiner subjektiven Einschätzung bei jeder Frage eine Kategorie ausgewählt und angekreuzt. Für alle Fragen galt, dass niedrigere Zahlenwerte für eine geringere Beeinträchtigung stehen. Die Addition der Punktwerte ergab den Gesamtscore, welcher zwischen 0 und 120 Punkten lag. Abhängig von den Punktwerten wurden die Patienten in fünf Kategorien eingeteilt (Tab. 6).

Tabelle 6: Zusammenfassung der Patienten in fünf Kategorien in Abhängigkeit von Beeinträchtigung der Lebensqualität durch chronische Sinusitis

Kategorie	Punkte	Beeinträchtigung der Lebensqualität
1	0-23	sehr niedrig
2	24-47	niedrig
3	48-71	mäßig
4	72-96	stark
5	97-120	sehr stark

Abschließend wurde von Patienten anhand einer siebenstufigen Symptomskala die Gesamtstärke ihrer Nasen- und Nasennebenhöhlen-Beschwerden eingeschätzt. Ein bis zwei Punkte sprechen für geringe, drei bis fünf Punkte für mittelmäßige und sechs bis sieben Punkte für schwerwiegende Rhinosinusitis-Beschwerden.

3.5.5. Statistische Auswertung

Die Datenanalyse erfolgte mittels SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ gesetzt. Für Gruppenvergleiche wurden t Tests angewandt. Psychophysikalische Daten wurden anhand einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung [„Innersubjektfaktor“: Sniffin´ Sticks (Geruchsschwelle, Diskriminierung und Identifizierung) und „Zwischensubjektfaktor“: Applikationsformen (Spray, AMSA)] analysiert.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Verteilung der Patienten

Es wurden insgesamt 29 Probanden in die Studie eingeschlossen. Von ihnen waren 14 (48,3 %) männlichen und 15 (51,7 %) weiblichen Geschlechts im durchschnittlichen Alter von 56,5 Jahren ($\pm 14,9$ SD). Alle Teilnehmer waren Patienten der Sprechstunde der „Riech- und Schmeckambulanz“. Der jüngste Patient war 28 und der älteste 75 Jahre alt. Die Teilnehmer beider Therapiegruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter ($p=0,92$), Körpergröße ($p=0,73$), Körpergewicht ($p=0,35$) und Geschlechterverteilung ($p=0,3$) (Tab. 7). Ein wesentliches Einschlusskriterium der hier besprochenen Studie war, dass die Probanden unter Riechstörung sinunasaler Genese leiden. Diese Voraussetzung war bei allen Teilnehmern der Studie erfüllt.

Tabelle 7: Gruppenstatistik

	N	Mittelwert	SD	T-Test für die Mittelwertgleichheit		
				T	df	Signifikanz (2-seitig)
Alter: SPRAY	16	56,7	15,2	0,81	27	0,92
AMSA	13	56,2	15,0			
Jahre						
Gewicht: SPRAY	16	75,7	13,9	-0,95	27	0,35
AMSA	13	81,4	18,4			
Kilogramm						
Größe: SPRAY	16	170,9	7,9	0,35	27	0,73
AMSA	13	169,9	7,8			
Zentimeter						

4.1.2 Probanden der Gruppe „A“ (Druckstoß-Inhalationstherapie)

An der Druckstoß-Inhalationstherapie nahmen 13 Probanden teil, davon waren 6 Frauen (46,2 %) und 7 Männer (53,8 %) im Alter von 28 bis 75 Jahren (mittleres Alter $56,2 \pm 15$ Jahre), mittleres Gewicht betrug $81,4 \pm 18,4$ kg und die Körpergröße lag bei $169,9 \pm 7,8$ cm. Der durchschnittliche SDI-Wert zur Beginn der Studie betrug $18,17 \pm 8,21$, was im Allgemeinen einer Hyposmie entspricht. Keiner der Patienten war zu Beginn der Untersuchung normosmisch, bei 7 Patienten konnte die Prüfung des Riechvermögens mittels Sniffin´ Sticks eine Hyposmie, also ein vermindertes Riechvermögen aufzeigen. Eine funktionelle Anosmie konnte bei 6 Patienten nachgewiesen werden.

4.1.3 Probanden der Gruppe „B“ (Nasenspray)

Unter 16 Probanden mit Nasenspraytherapie waren 9 Frauen (56,3 %) und 7 Männer (43,7 %) im Alter 33 bis 74 Jahren (mittleres Alter $56,8 \pm 15,3$), mit mittlerem Gewicht von $75,7 \pm 13,9$ kg und mittlerer Größe von $170,94 \pm 7,85$ cm. Der SDI-Wert bei erster Sitzung lag im Durchschnitt bei $18,57 \pm 6,97$. Es konnte bei keinem der Studienteilnehmer eine Normosmie nachgewiesen werden, 12 Patienten waren hyposmisch und 4 anosmisch. Die Daten von 2 Patienten konnten nicht vollständig erhoben werden, da sie aufgrund äußerer Umstände die dritte Sitzung nicht wahrnehmen konnten. Die Daten der ersten und zweiten Sitzungen flossen trotzdem in die Gesamtauswertung ein.

4.1.4 Alkohol, Rauchen, Drogenkonsum, Medikamenteneinnahme

Im Rahmen des Studiengesprächs wurde eine Befragung der Patienten bezüglich des Genussmittelkonsums durchgeführt. Dabei wurden Fragen zum Rauchverhalten, Drogen- und Alkoholkonsum gestellt. Unter AMSA- Patienten fanden sich 2 Personen, die regelmäßig und 8 Personen, die nur gelegentlich Alkohol getrunken haben, 3 Probanden berichteten über keinerlei Alkoholkonsum. 1 von 13 Probanden war Raucher. In der Gruppe der Patienten, die mit dem Nasenspray behandelt wurden, berichteten 10 von 16 Personen über gelegentlichen Alkoholkonsum, wohingegen 6 Personen die Frage nach regelmäßigem oder gelegentlichem Alkoholkonsum verneinten. 3 Teilnehmer der gleichen Gruppe äußerten 5 bis 15 Zigaretten am Tag zu rauchen, der restliche Teil zählte sich zu den Nichtraucher. Die Signifikanzprüfung zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen bezüglich des Rauchverhaltens ($p=0,39$) und Alkoholkonsums ($p=0,26$). Die Frage zum Drogenkonsum wurde von allen Teilnehmern der Studie verneint. Einige Patienten wurden zum Zeitpunkt des Studienbeginns mit verschiedener Pharmaka therapiert. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um Antihypertensiva, Lipidsenker, hormonelle Therapeutika (z. B. Schilddrüsenmedikamente).

4.1.5 Bisherige Therapieversuche

Der größte Teil der Probanden hatte bis zum Zeitpunkt der Befragung mehrere Therapieversuche hinter sich. Am häufigsten wurden folgende Therapieformen angewandt:

- Lokal (Nasenspülungen, Nasenspray, Nasenpflege, Einlage von Kortison-Schwämmchen)
- Kortison (z. B. Prednisolon systemisch)
- OP (Septum-OP, NNH-OP, Polypektomie)
- Akupunktur
- Antibiotika

Von allen bisherigen Therapieversuchen ließ sich bei den Studienteilnehmern die Prednisolonstoßtherapie subjektiv als wirksamste Behandlung feststellen.

4.1.6 Allergie und Asthma

Unter einer Allergie litten 10 Studienteilnehmer (34,5 %). Es wurden Allergien auf Tierhaar, Hausstaubmilbe, Nahrungsmittel, sowie Kreuzallergien beschrieben. Bei den meisten Patienten der Sprechstunde der „Riech- und Schmeckambulanz“ mit anamnestisch bekannten Allergien stellte Heuschnupfen die häufigste Allergieform dar. Da der Heuschnupfen als Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie definiert wurde, wurden keine Probanden mit allergischer Rhinitis in die Studie aufgenommen. Insgesamt waren 4 (13,8 %) Patienten an Asthma erkrankt. 3 von diesen 4 Asthmatikern litten unter einer Allergie und nur einer hatte keine bekannte Allergie in der Vorgeschichte. 3 Patienten der AMSA-Gruppe und 7 Patienten der SPRAY-Gruppe berichteten über in Vergangenheit ärztlich diagnostizierte Allergie (Tab. 8).

Tabelle 8: Asthma und Allergie unter Studienteilnehmern

	Ja	Nein	Gesamt	Signifikanz
--	----	------	--------	-------------

Asthma	AMSA	1	12	13	0,390
	SPRAY	3	13	16	
Allergie	AMSA	3	10	13	0,244
	SPRAY	7	9	16	

4.1.7 Polypen, Septumdeviation, Riechspalte, Nasendurchgängigkeit, Nasensekretion und Rötung der Nasenschleimhaut, (vor Beginn der Therapie)

Polyposis Nasi

Um Menge, Größe und Lage der Nasenpolypen begutachten zu können, wurde die Nase seitengenotrennt mithilfe einer Spreizzange und mit dem Nasenendoskop untersucht. Die Bestimmung des Grades der Polyposis nasi erfolgte nach der Vier-Punkt-Scala von Lund und McKay (Tab. 9).

Tabelle 9: Vier-Punkt-Skala für Polypen nach Lund und McKay (Hopkins et al., 2007)

Grad 0	Keine Polypen
Grad I	Polypen im mittleren Nasengang
Grad II	Polypen außerhalb des mittleren Nasengangs, aber ohne die Nase vollständig zu verschließen
Grad III	Die Nase wird vollständig durch die Polypen blockiert

Dabei galt der Wert des stärker betroffenen Nasenlochs als Grad der Polyposis nasi. Es fanden sich bei insgesamt 6 Studienteilnehmern Nasenpolypen, bei einem von diesen 6 Patienten lag eine Polyposis nasi des II Grades vor und bei keinem war Polyposis nasi III Grades nachweisbar. Die Tabelle 10 zeigt die Patienteneinteilung in Abhängigkeit des Polypengrads. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in Polypenverteilung zwischen beiden Untersuchungsgruppen ($p=0,59$) (Tab. 11 im Anhang).

Tabelle 10: Patienteneinteilung in Abhängigkeit vom Grad der Polypen (vor Beginn der Therapie)

Patientengruppen:		AMSA (insgesamt 13 Pat.)	SPRAY (insgesamt 16 Pat.)
Grad	Grad 0	10	13
	Grad I	3	2
	Grad II	0	1
	Grad III	0	0

Septumdeviation

Die Septumdeviation kann Entzündungen im Rachen, im Mittelohr oder in den Nasennebenhöhlen begünstigen. Des Weiteren kann das Riechen eingeschränkt werden. Im Rahmen des Untersuchungsgesprächs wurde die Symptomatik erfragt. Das genaue Ausmaß der Nasenscheidewandverkrümmung wurde durch eine Nasenspiegelung untersucht. Dabei wurde das innere der Nase mit einem Nasenspekulum und einem starren Nasenendoskop betrachtet. Die Untersuchung zeigte bei 8 (61,6 %) Patienten der AMSA-Gruppe und 9 (56,2 %) Patienten der Spray-Gruppe eine leichtgradige Septumdeviation ohne subjektive Behinderung der Nasenatmung.

Riechspalte

Massive Nasenscheidewandverkrümmungen, Polypen oder Tumoren können den Lufttransport der Duftstoffe zur Riechschleimhaut stören. Ausschlaggebend ist bei der konduktiven Riechstörung, dass die Duftstoffe weder von vorne (über die Nase), noch von hinten (beim Essen), zur Riechspalte gelangen. Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Studie besonderer Wert auf die Beurteilung der Riechspalte gelegt (gut einsehbar, schlecht einsehbar oder nicht einsehbar). Dabei war endoskopisch bei 10 (76,9 %) Probanden der AMSA-Gruppe und 15 (93,8 %) Probanden der SPRAY-Gruppe die Riechspalte gut einsehbar, wogegen bei 2 (15,4 %) Patienten der AMSA-Gruppe und 1 (6,2 %) Patienten der SPRAY-Gruppe die Riechspalte schlecht einsehbar war und nur bei einem (7,7 %) Studienteilnehmer der AMSA-Gruppe konnte die Riechspalte nicht eingesehen werden.

Schleimhäute und Sekretion

Gerötete und geschwollene Nasenschleimhäute und Nasensekretion sind Symptome, die für einen andauernden Irritations- beziehungsweise Entzündungszustand der Nasenschleimhaut sprechen. Die Ergebnisse der endoskopischen Beurteilung der Nasenschleimhäute und der Befragung der Patienten bezüglich der Nasensekretion sind unten in der Tabelle 12

dargestellt. Unter den Probanden der AMSA-Gruppe fanden sich signifikant mehr Teilnehmer mit nasaler Rötung und Schwellung, als bei SPRAY-Gruppe ($p=0,021$, Tab. 13 im Anhang). Bezüglich der Nasensekretion fand sich zwischen beiden Untersuchungsgruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,406$, Tab. 14 im Anhang).

Tabelle 12: Beurteilung der Nasenschleimhaut und Nasensekretion (vor Beginn der Therapie)

	Patienten gesamt	Rötung/Schwellung	Patientenzahl	Sekretion	Patientenzahl
AMSA	13	0	1	0	8
		I	9	I	5
		II	3		
SPRAY	16	0	9	0	13
		I	6	I	3
		II	1		

* Rötung/Schwellung: 0-keine Rötung/Schwellung; I-leichte Rötung ohne Schwellung; II-Rötung und Schwellung vorhanden. *Sekretion: 0-kein Nasenlaufen; I-Nasenlaufen vorhanden

Luftdurchgängigkeit der Nase

Im Rahmen des Anamnesegesprächs wurde bei allen Probanden die subjektive Einschätzung der Luftdurchgängigkeit der Nase erfasst. In Abhängigkeit von dem Ausmaß der Beeinträchtigung wurden drei Schweregrade unterschieden: leicht, mittelschwer und schwer. 7 Patienten der AMSA-Gruppe und 3 Patienten der SPRAY-Gruppe berichteten über mittelschwere Behinderung der Nasenatmung. Eine schwergradige Nasenatmungsbehinderung konnte nur bei einem Patienten der AMSA-Gruppe und einem Probanden der SPRAY-Gruppe festgestellt werden ($p=0,121$, Tab. 15 im Anhang)

4.1.8 Schmeckstörung

In einem standardisierten Testverfahren wurden bei allen Studienteilnehmern die vier Grundgeschmacksqualitäten (süß, sauer, bitter und salzig) untersucht. Die Geschmacksstoffe wurden in flüssiger Form (Spray) angeboten. Dabei wurden eine 10-prozentige Saccharoselösung, eine 5-prozentige Zitronensäurelösung, eine 7,5-prozentige Natriumchloridlösung und eine 0,05%-prozentige Chininhydrochloridlösung ein oder mehrmals in den Mund gesprüht (ca. 60 μm pro Sprühstoß). Der Proband wurde nach jeder getesteten

Geschmacksqualität zur Identifikation aufgefordert. Es konnte bei keinem Patienten eine Beeinträchtigung des globalen Geschmackvermögens diagnostiziert werden. Dagegen gaben 11 (84,6 %) Patienten der AMSA- und 12 (75 %) der SPRAY-Gruppe eine Verschlechterung des feinen Schmeckens an (Tab. 16).

Tabelle 16: Anzahl der Patienten mit bzw. ohne subjektive Beeinträchtigung des Geschmackempfindens vor Beginn der Therapie

	Normogeusie	Verschlechterung des feinen Geschmacks	Verschlechterung der vier Grundgeschmacksqualitäten	Gesamt	Signifikanz
AMSA	2	11	0	13	0,525
SPRAY	4	12	0	16	

4.1.9 Phantosmie/Parosmie

Wegen fehlender Möglichkeiten die qualitativen Riechstörungen objektiv zu messen, beruhte die Diagnosestellung der Phantosmie und Parosmie auf einer subjektiven Selbsteinschätzung der Patienten. Die Angaben der Patienten bezüglich des Leidens an einer Par-/Phantosmie wurden im Rahmen des Anamnesegesprächs erhoben. So fanden es sich unter SPRAY-Patienten 4 Probanden mit einer Phantosmie und 3 Personen mit einer Parosmie. 1 Patient der AMSA-Gruppe berichtete über Wahrnehmung eines unangenehmen Geruchs, obwohl keine Geruchsquelle vorhanden war. Bei einem Patienten derselben Gruppe konnte ein Vorhandensein einer Parosmie identifiziert werden (Tab. 17).

Tabelle 17: Anzahl der Patienten mit Phantosmie bzw. Parosmie

	Phantosmie	Signifikanz	Parosmie	Signifikanz	Gesamt
AMSA	1	0,220	1	0,390	13
SPRAY	4		3		16

4.2 Psychophysische Untersuchungen

4.2.1 Ergebnisse der Prüfung des Riechvermögens (SDI-Wert)

Die Hauptthese dieser Dissertationsarbeit war, dass die Anwendung des Dexamethasons mithilfe eines Überdruckinhalators zu einer effektiveren Therapie im Sinne einer verstärkten Verbesserung des Riechvermögens, als durch die Anwendung eines konventionellen Nasenspray-Applikators führt. Das Riechvermögen sollte in den Ergebnissen eines psychophysischen Untersuchungsverfahrens erfasst werden und die erhobenen Daten zwischen beiden Untersuchungsgruppen verglichen werden.

4.2.1.1 Ergebnisse der Riechprüfung vor dem Beginn der Therapie

Die Tabelle 18 und die Abbildung 12 präsentieren die Ausgangswerte der Riechprüfung von beiden Untersuchungsgruppen. Der statistische Vergleich der Riechergebnissen von zwei Gruppen ließ keinen signifikanten Unterschied des Riechvermögens erkennen.

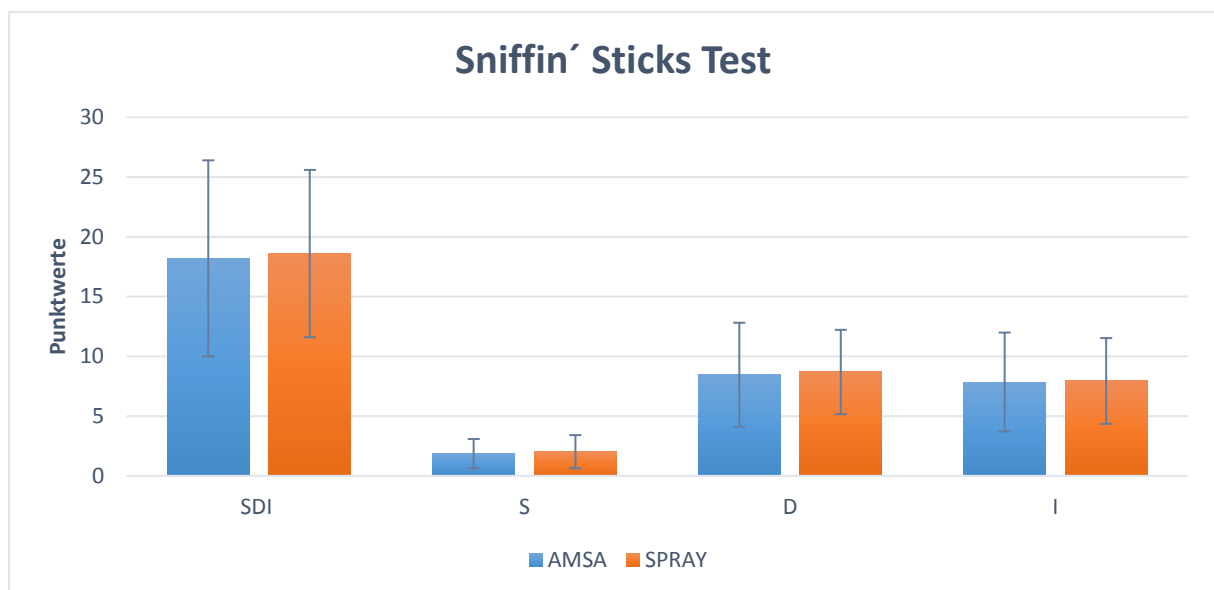


Abb. 12: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte zwischen zwei Untersuchungsgruppen vor Beginn der Therapie

Tabelle 18: Riechtestergebnisse beider Untersuchungsgruppen vor Beginn der Therapie

		N	Mittelwert	SD	T-Test für die Mittelwertgleichheit		
					T	df	Signifikanz (2-seitig)
SDI	SPRAY	16	18,57	6,97	0,14	27	0,89
	AMSA	13	18,17	8,21			
S	SPRAY	16	2,01	1,39	0,31	27	0,76
	AMSA	13	1,86	1,22			
D	SPRAY	16	8,68	3,53	0,15	27	0,88
	AMSA	13	8,46	4,35			
I	SPRAY	16	7,93	3,59	0,64	27	0,95
	AMSA	13	7,84	4,14			
Subjektive Einschätzung des Riech- vermögens	SPRAY	16	4,25	0,45	-0,76	27	0,45
	AMSA	13	4,39	0,51			

4.2.1.2 Riechleistung nach Druckstoß-Inhalation

Die Riechprüfung mittels Sniffin´ Sticks zeigte nur bei einem der 13 nach Druckstoß-Inhalation untersuchten Patienten eine Verbesserung der Riechschwelle um mindestens 3 Punkte. Bei 4 Patienten brachte die Therapie eine Verbesserung der Riechschwelle um weniger als 3 Punkte. Bei 6 Probanden blieb der Schwellenwert unverändert und bei 2 Personen kam es zur Verschlechterung des Punktwertes für den Schwellentest. Die Punktwerte für die Diskrimination waren bei 3 Patienten um mindestens 3 Punkte höher als vor der Druckstoß-Inhalation. 6 getestete Patienten erreichten eine Verbesserung der Diskrimination um weniger als 3 Punkte. Bei 2 Patienten zeigte die Messung einen konstanten Diskriminationswert, bei weiteren 2 Probanden verschlechterte er sich maximal um 3 Punkte. Die Testung der Identifikation zeigte bei 3 Patienten eine Zunahme des Punktwertes um mindestens 3 Punkte. 4 Patienten reagierten auf die Druckstoß-Inhalation mit einer Besserung um weniger als 3 Punkte. Eine Verschlechterung höchstens um 3 Punkte konnte bei 4 Patienten festgestellt werden. Weder positiv, noch negativ beeinflusste die Druckstoß-Inhalation den Identifikationswert von zwei untersuchten Patienten (Abb. 13). Tab und Ab von Tab 5 bis hier

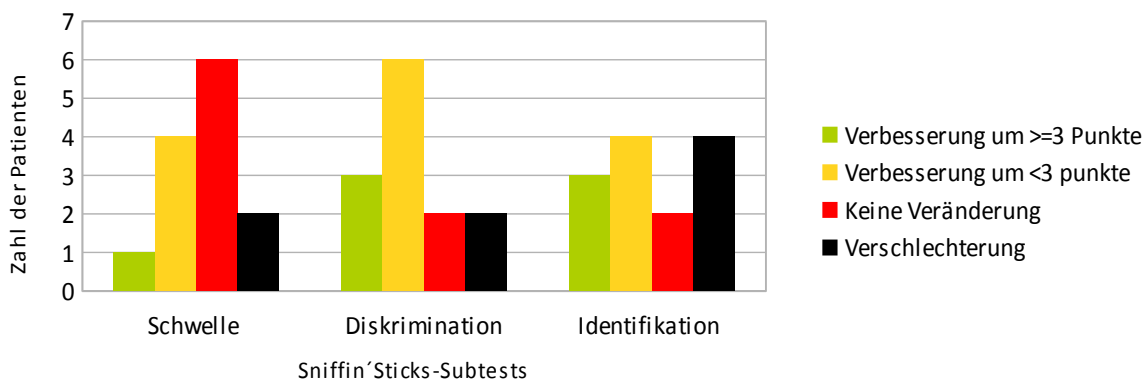


Abb. 13: Veränderung der Riechschwelle, der Diskrimination und der Identifikation bei der zweiten Sitzung im Vergleich zu den Riechergebnissen der bei der ersten Sitzung durchgeführten Testung der Riechfunktion. Untersuchungsgruppe: AMSA

Die Tabelle 19 präsentiert die Veränderungen der Subtests bei zweiter und dritter Riechprüfung. Die Übersicht zeigt die Anzahl der Patienten, die von der Therapie profitiert bzw. nicht profitiert haben oder sich verschlechtert haben, und ermöglicht die Beurteilung des Einflusses des sechswöchigen therapiefreien Zeitraumes auf den durch die Therapie erreichten Effekt.

Tabelle 19: Veränderung der Riechschwelle, der Diskrimination und der Identifikation bei der zweiten und dritten Sitzungen im Vergleich zu den Riechtestergebnissen der bei der ersten Sitzung durchgeführten Testung der Riechfunktion. Untersuchungsgruppe: AMSA

AMSA	Verbesserung um mindestens drei Punkte		Verbesserung um weniger als drei Punkte		Keine Veränderung		Verschlechterung		Gesamt
	1 Sitz.	3 Sitz.	2 Sitz.	3 Sitz.	2 Sitz.	3 Sitz.	2 Sitz.	3 Sitz.	
S	1	0	4	5	6	6	2	2	13
D	3	4	6	2	2	1	2	6	13
I	3	1	4	6	2	1	4	5	13

*Zahlen=Zahl der Patienten

Der initiale mittlere SDI- Wert betrug $18,17 \pm 8,22$ und lag gleich nach dem Abschluss der Inhalationstherapie bei $20,4 \pm 9,46$. Die Einzelergebnisse der Untersuchung der Riechfunktion zeigten Verbesserung des Riechvermögens: der Punktwert der Schwelle stieg von $1,86 (\pm 1,2)$ auf $2,4 (\pm 1,6)$, der Punktwert der Diskrimination von $8,46 (\pm 4,3)$ auf $9,46 (\pm 4,2)$ und der Punktwert der Identifikation von $7,84 (\pm 4,1)$ auf $8,53 (\pm 4,5)$. Die erneue Messung der

Riechfunktion nach einem behandlungsfreien Intervall von 6 Wochen zeigte einen SDI-Wert von $18,65 \pm 9$ Punkten (Tabellen 20-21, Abbildung 14).

Tabelle 20: Ergebnisse der Riechprüfung bei AMSA-Patienten vor Beginn der Therapie, 14 Tage und 8 Wochen nach Abschluss der Therapie (gesamt und getrennt)

AMSA	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
SDI 1 Sitzung	13	6	30	18,17	8,22
SDI 2 Sitzung	13	6,00	36,50	20,4038	9,47
SDI 3 Sitzung	13	8	36	18,65	9,02
S 1 Sitzung	13	1,0	4,8	1,865	1,22
S 2 Sitzung	13	1,00	5,50	2,4038	1,62
S 3 Sitzung	13	1,0	5,5	1,962	1,52
D 1 Sitzung	13	1,0	14,0	8,462	4,35
D 2 Sitzung	13	2,0	16,0	9,462	4,52
D 3 Sitzung	13	3,0	15,0	8,692	3,92
I 1 Sitzung	13	4,0	15,0	7,846	4,14
I 2 Sitzung	13	3,0	15,0	8,538	4,50
I 3 Sitzung	13	3,0	16,0	8,00	4,28

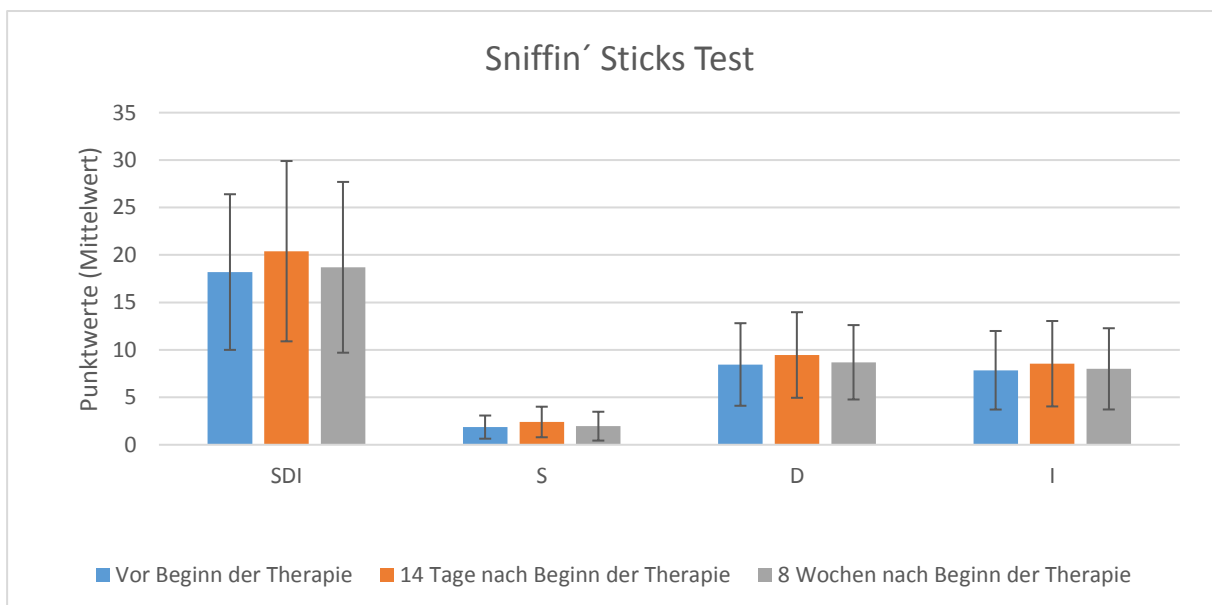


Abb. 14: Vergleich der Mittelwerte der in den einzelnen Sniffin' Sticks Tests vor bzw. 2 und 8 Wochen nach Beginn der Inhalationstherapie mit Druckstoß erreichten Punkten

Tabelle 21: Direkter Vergleich der SDI-Werte sowie der einzelnen SDI-Werte aller drei Sitzungen bei AMSA-Gruppe. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben

Gruppe AMSA	Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall I der Differenz				
			Untere	Obere			
Paaren 1: SDI 1 Sitz.- SDI 2 Sitzung	-2,11	4,67	-4,6	0,38	-1,81	15	0,09
Paaren 2: SDI 1 Sitz. - SDI 3 Sitz.	-1,839	4,4	-4,38	0,7	-1,56	13	0,14
Paaren 3: S 1 Sitz. - S 2 Sitz.	-,92188	1,99	-1,98	0,14	-1,85	15	0,08
Paaren 4: S 1 Sitz. - S 3 Sitz.	-0,7	1,7	-1,68	0,28	-1,53	13	0,15
Paaren 5: D 1 Sitz. - D 2 Sitz.	-,6875	3,4	-2,5	1,12	-0,81	15	0,43
Paaren 6: D 1 Sitz. - D 3 Sitz.	-,8571	3,66	-2,97	1,25	-0,88	13	0,4
Paaren 7: I 1 Sitz. - I 2 Sitz.	-,3750	2,96	-1,95	1,2	-0,51	15	0,62
Paaren 8: I 1 Sitz. - I 3 Sitz.	-,5000	3,01	-2,24	1,24	-0,62	13	0,55

4.2.1.3 Riechleistung nach Therapie mit Nasenspray

Betrachtet man die Veränderung der einzelnen Untertests des SDI, findet man bei 3 von insgesamt 16 Patienten eine Verbesserung der Riechschwelle um mindestens 3 Punkte, bei weiteren 7 Patienten hat sich die Riechschwelle um weniger als 3 Punkte verbessert. Unverändert blieben die Testergebnisse bei 3 Patienten und bei 3 Patienten konnte eine Verschlechterung der Riechschwelle beobachtet werden. Die Prüfung der Diskrimination ergab bei 4 Patienten eine Zunahme des Punktwertes um mindestens 3 Punkte. Eine Verbesserung um weniger, als 3 Punkte erreichten 3 Probanden, bei 2 Patienten war keine Differenz zwischen den Punktwerten für die Diskrimination vor und nach der Therapie zu finden. 7 Patienten verschlechterten sich leicht. Eine (um mindestens 3 Punkte) Verbesserung der Identifikation war bei 3 Patienten nachweisbar. 6 Patienten erreichten eine Verbesserung der Identifikation um weniger als 3 Punkte. Das Riechergebnis für die Identifikation blieb bei 3 Patienten trotz Therapie gleich. Eine Verschlechterung der Identifikation wurde bei 4 Patienten beobachtet (Abb. 15)

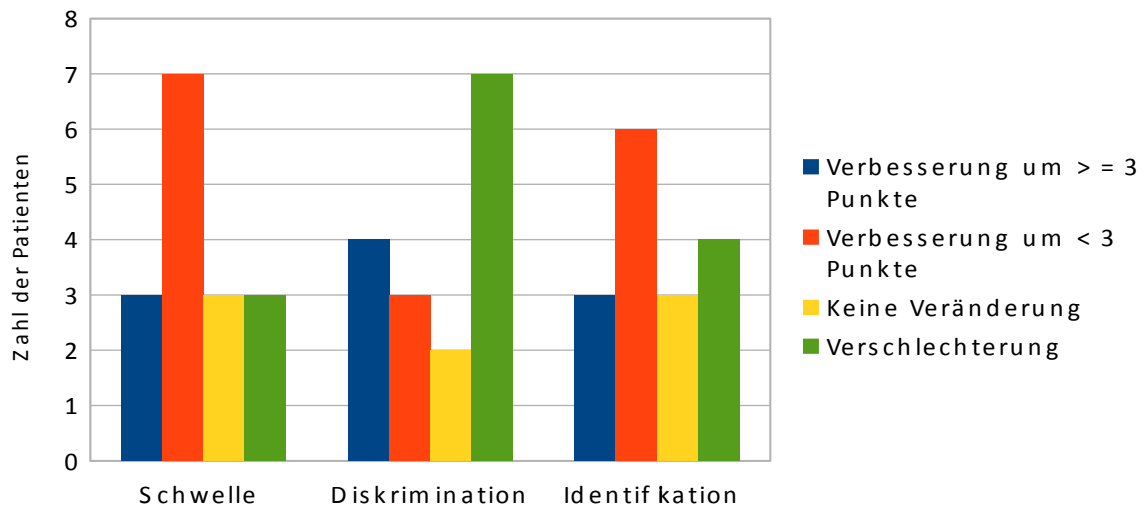


Abb. 15: Veränderung der Riechschwelle, der Diskrimination und der Identifikation bei der zweiten Sitzung im Vergleich zu Riechergebnissen der bei der ersten Sitzung durchgeführten Testung der Riechfunktion. Untersuchungsgruppe: SPRAY

Der Tabelle 22 ist Anzahl der Patienten mit veränderten bzw. gleich gebliebenen Subtest des Sniffin'-Sticks-Riechtests nach einem sechswöchigen therapiefreien Intervall zu entnehmen.

Tabelle 22: Veränderung der Riechschwelle, der Diskrimination und der Identifikation bei der zweiten und dritten Sitzungen im Vergleich zu den Riechergebnissen der bei der ersten Sitzung durchgeführten Testung der Riechfunktion. Untersuchungsgruppe: SPRAY

SPRAY	Verbesserung um mindestens drei Punkte		Verbesserung um weniger als drei Punkte		Keine Veränderung		Verschlechterung		Gesamt	
	Sitzung		Sitzung		Sitzung		Sitzung			
	zweite	dritte	zweite	dritte	zweite	dritte	zweite	dritte		
S	3	2	6	3	4	5	3	4	16	14
D	4	5	3	3	2	2	7	4	16	14
I	3	5	6	1	3	2	4	6	16	14

*Bei der dritten Sitzung wurden die Daten nur von 13 Probanden analysiert, da zwei Patienten den abschließenden Termin nicht wahrnehmen konnten

*Zahlen= Zahl der Patienten

Die Prüfung der initialen Riechfunktion mittels „Sniffin Sticks“ bei den Probanden, die zur Therapie mit einem dexamethasonhaltigem Nasenspray einwilligten, zeigte einen mittleren SDI-Wert von 18,58 ($\pm 6,9$). Die durchschnittliche Riechfunktion nach 14 Tagen nach Beginn

der Behandlung lag bei einem SDI-Wert von 20,68 ($\pm 7,2$). Der Punktwert der Schwelle stieg von 2,01 ($\pm 1,38$) auf 2,93 ($\pm 2,3$), der Punktwert der Diskrimination verbesserte sich von 8,68 ($\pm 3,5$) auf 9,37 ($\pm 2,9$) und der Punktwert der Identifikation zeigte eine Zunahme von 7,93 ($\pm 3,5$) auf 8,31 ($\pm 3,5$). Die erneute Kontrolle der Riechfunktion bei der Wiedervorstellung nach 2 Monaten nach Beginn der Therapie ergab einen SDI-Wert 19,39 ($\pm 7,7$) (Tabellen 23-24, Abb. 16).

Tabelle 23: Ergebnisse der Riechprüfung bei SPRAY-Patienten vor Beginn der Therapie, 14 Tage und 8 Wochen nach Abschluss der Therapie (gesamt und getrennt)

SPRAY	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
SDI 1 Sitzung	16	7	28	18,58	6,97
SDI 2 Sitzung	16	8,0	32,50	20,69	7,22
SDI 3 Sitzung	14	6	30	19,39	7,73
S 1 Sitzung	16	1,0	5,5	2,02	1,39
S 2 Sitzung	16	1,0	8,25	2,94	2,35
S 3 Sitzung	14	1,0	7,8	2,75	2,40
D 1 Sitzung	16	3,0	15,0	8,69	3,53
D 2 Sitzung	16	4,0	16,0	9,37	2,94
D 3 Sitzung	14	3,0	15,0	9,07	3,10
I 1 Sitzung	16	2,0	13,0	7,94	3,59
I 2 Sitzung	16	3,0	14,0	8,31	3,59
I 3 Sitzung	14	2,0	13,0	7,86	3,37

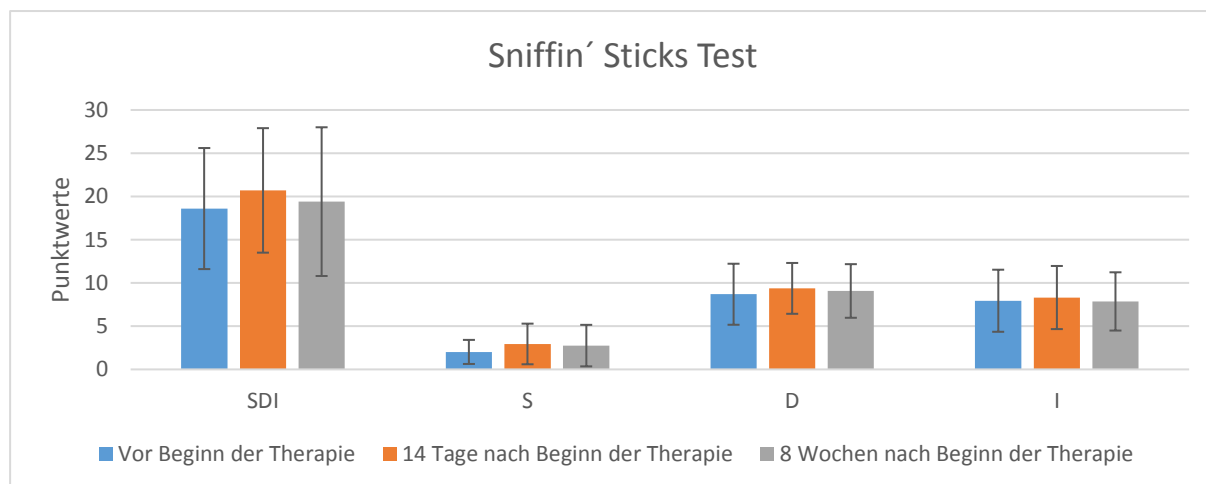


Abb. 16: Vergleich der Mittelwerte der in den einzelnen Sniffin' Sticks Tests vor bzw. 2 und 8 Wochen nach Verwendung des dexamethasonhaltigen Nasensprays erreichten Punkten

Tabelle 24: Direkter Vergleich der SDI-Werte sowie der einzelnen SDI-Werte aller drei Sitzungen bei SPRAY-Gruppe. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben

Gruppe SPRAY	Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall der Differenz				
			Untere	Obere			
Paaren 1: SDI 1 Sitz. - SDI 2 Sitz.	-2,23	2,75	-3,9	-0,57	-2,92	12	0,13
Paaren 2: SDI 1 Sitz. - SDI 3 Sitz.	-0,48	3,68	-2,71	1,74	-0,47	12	0,65
Paaren 3: S 1 Sitz. - S 2 Sitz.	-0,54	1,27	-1,31	0,23	-1,52	12	0,15
Paaren 4: S 1 Sitz. - S 3 Sitz.	-0,1	1,24	-0,85	0,66	-0,28	12	0,79
Paaren 5: D 1 Sitz. - D 2 Sitz.	-1	2,68	-2,62	0,62	-1,35	12	0,2
Paaren 6: D 1 Sitz. - D 3 Sitz.	-0,23	2,68	-1,85	1,39	-0,31	12	0,76
Paaren 7: I 1 Sitz. - I 2 Sitz.	-0,69	1,93	-1,86	0,47	-1,29	12	0,22
Paaren 8: I 1 Sitz. - I 3 Sitz.	-0,15	1,95	-1,33	1,03	-0,28	12	0,78

4.2.1.4 Vergleich der Riechtestergebnisse zwischen zwei Therapiegruppen

Die Mittelwerte der Riechfunktion mittels Sniffin´Sticks beider Untersuchungsgruppen erhöhten sich nach der initialen Behandlung. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der olfaktorischen Funktion vor der initialen Behandlung, 2 und 8 Wochen nach der Therapie mit Dexamethason gezeigt werden [$F(2; 50) = 4,93, p = 0,01$]. Die Verbesserung der SDI-Werte nach 2 Wochen der topischen Steroid-Anwendung war signifikant ($p = 0,005$). Nach sechswöchigem therapiefreien Intervall hat sich die Riechleistung bei beiden Gruppen verschlechtert (Tabelle 25, Abbildung 17) (Verschlechterung: AMSA: 1,8 Punkte, Nasenspray: 1,2 Punkte, $p = 0,005$). Jedoch war weder eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren "SDI" und "Art der Anwendung" [$F(2; 50) = 0,18, p = 0,82$] noch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Anwendungsformen nachweisbar [$F(1, 25) = 0,04, p = 0,95$] (Abb. 17).

Tabelle 25: Vergleich der SDI-Werte aller 3 Sitzungen zwischen AMSA- und SPRAY-Gruppen

SDI-Wert		Mittelwert	SD	N
1 Sitzung	AMSA	18,2	8,2	13
	SPRAY	18,6	7	16
	Gesamt	18,4	7,6	29
2 Sitzung	AMSA	20,4	9,5	13
	SPRAY	20,7	7,2	16
	Gesamt	20,5	8,4	29
3 Sitzung	AMSA	18,7	9	13
	SPRAY	19	8,6	14
	Gesamt	18,9	8,8	27

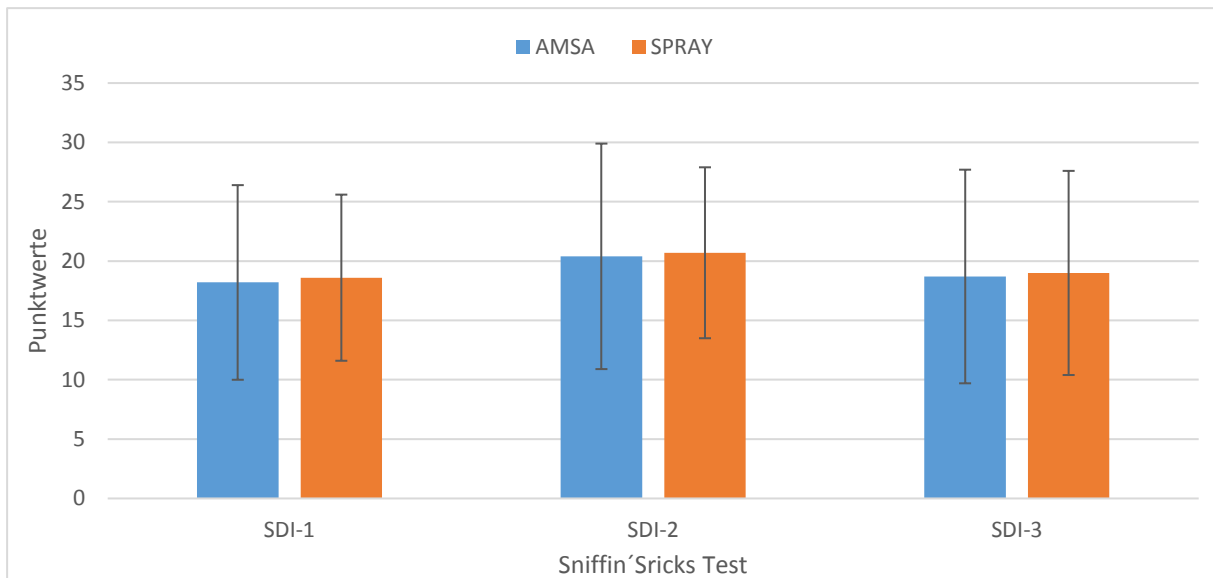


Abb. 17: Vergleich der Mittelwerte der in den einzelnen Sniffin´ Sticks Tests vor bzw. 2 und 8 Wochen nach Beginn der Therapie erreichten Punkte zwischen beiden Untersuchungsgruppen

Die Abbildung 18 präsentiert die Veränderung des Riechvermögens in den einzelnen Subtests (Schwellentest, Diskriminations- und Identifikationstest) vor bzw. 2 und 8 Wochen nach der Druckstoß-Inhalation bzw. Therapie mit dem dexamethasonhaltigen Nasenspray.

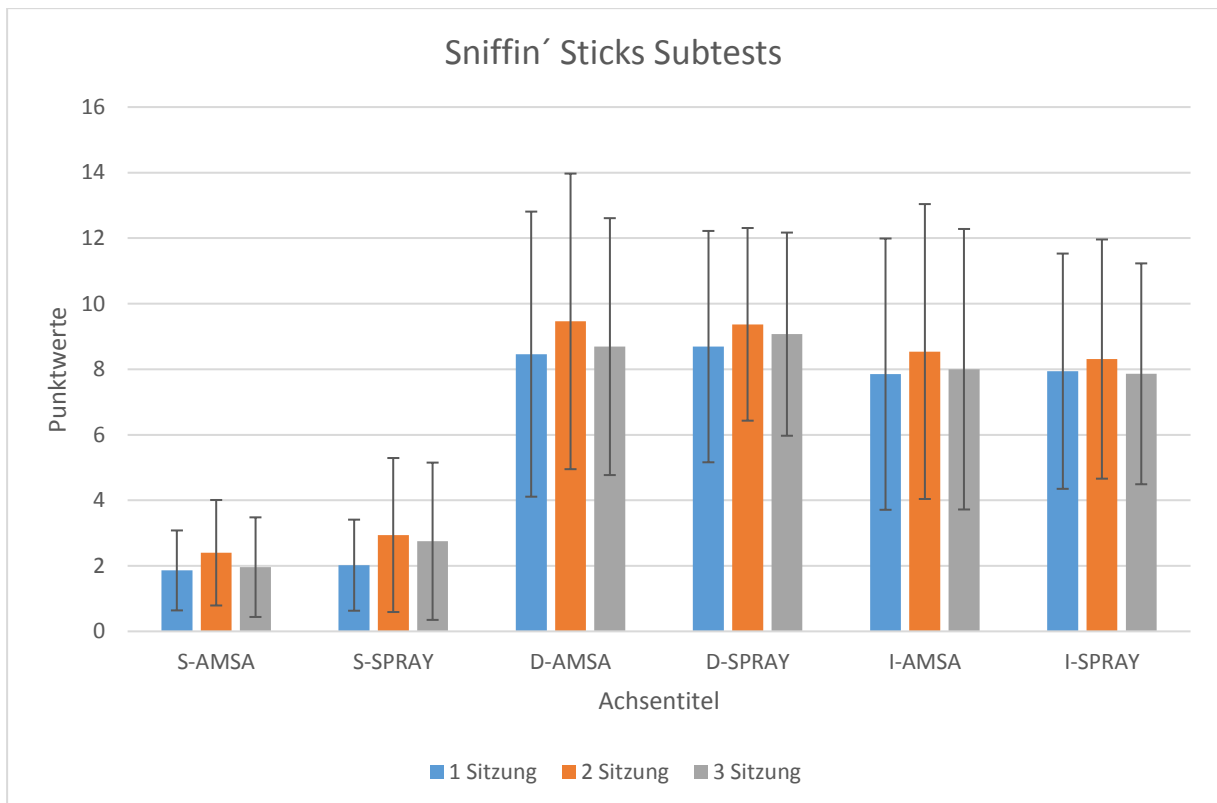


Abb. 18: Vergleich der Punktwerte für die Subtest des „Sniffin` Sticks“- Riechtests zwischen AMSA- und SPRAY-Gruppen vor bzw. 2 und 8 Wochen nach der Druckstoß-Inhalation bzw. Therapie mit dem dexamethasonhaltigen Nasenspray
***S=Schwelle; D=Diskrimination; I=Identifikation**

4.2.2 Vergleich der Endoskopie-Scores

4.2.2.1 Beurteilung der Nasenschleimhaut

4.2.2.1.1 Einfluss der Therapie auf die Rötung und die Schwellung der nasalen Schleimhaut

Die Beurteilung der Nasenschleimhaut erfolgte durch die vordere und hintere Rhinoskopie. Dabei wurde die Schleimhaut nach dem Ausmaß der Rötung und Schwellung beurteilt. Der dabei ermittelte Score ergab sich aus der Summe der Bewertungspunkte (0- keine Rötung/Schwellung, 1- leichte Rötung ohne Schwellung; 2- Schleimhaut geschwollen und gerötet). Die wichtigsten Beurteilungsorte waren die Nasenscheidewand, der Nasenboden, die mittlere Nasenmuschel und die untere Nasenmuschel. Für jede Nasenhöhle wurde eine Punktzahl errechnet und die Summe der Bewertungspunkte von beiden Nasenhöhlen ergab den Score. Es konnten maximal 6 Punkte erreicht werden. Die Tabelle 26 und Abbildung 19

helfen dabei einen Überblick über die Ergebnisse der Untersuchung der Nasenschleimhaut zu schaffen.

Tabelle 26: Die Mittelwerte der Scores zur Beurteilung von Schwellung und Rötung für alle Sitzungen bei AMSA- und SPRAY- Patienten

Nummer der Sitzung	MW und SD der Scores von Gruppe "AMSA"	MW und SD der Scores von Gruppe "SPRAY"	Signifikanz	Zahl der Probanden	
				AMSA	SPRAY
Sitzung 1	1,15±0,55	0,5±0,63	0,02	13	16
Sitzung 2	0,23±0,44	0,13±0,34	0,45	13	16
Sitzung 3	0,54±0,66	0,21±0,42	0,31	13	14

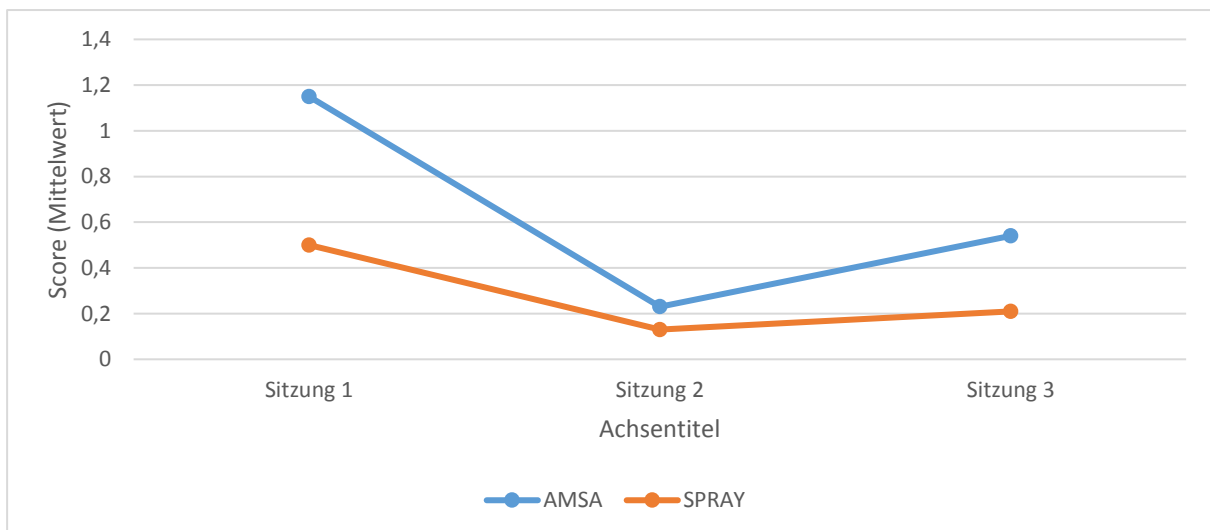


Abb. 19: Vergleich der Mittelwerte der Scores zur Beurteilung von Schwellung und Rötung für drei Sitzungen bei AMSA- und SPRAY- Patienten

Der Vergleich der initialen Scores zur Beurteilung von Schwellung und Rötung zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen ($p=0,02$) (Tab. 26) Die obenstehende Abbildung (Abb. 19) zeigt, dass die Scores für die Schwellung und Rötung der nasalen Schleimhaut, die bei der zweiten Sitzung erhoben wurden, im Vergleich zu den Scores der ersten Sitzung deutlich abgenommen haben. Dies bedeutet, dass die Behandlung mit lokalwirkendem Kortikoid in Form eines Sprays bzw. einer Druckstoß-Inhalation eine Linderung der Nasenschleimhautentzündung gebracht hat. Dieser positive Therapieeffekt war bei beiden Studiengruppen feststellbar. Der Abfall des Scores von $1,15\pm 0,55$ auf $0,23\pm 0,44$ bei AMSA-Gruppe lässt einen besseren Behandlungseffekt vermuten, als bei den Patienten der SPRAY-Gruppe, bei den der Score bei der ersten Sitzung $0,5\pm 0,63$ betrug und bei der

zweiten Sitzung bei $0,13 \pm 0,34$ lag. Jedoch war kein signifikanter Unterschied nach zweiwöchiger Therapie zwischen beiden Untersuchungsgruppen nachweisbar ($p=0,45$). Die Kontrolluntersuchung nach sechswöchigem therapiefreien Zeitraum ließ eine leichte Zunahme der Scores bei beiden Gruppen beobachten, was für das Nachlassen der lokalen Wirkung des Medikaments spricht.

4.2.2.1.2 Einfluss der Therapie auf die Nasensekretion

Zu Beginn jeder Sitzung wurden die Probanden zur Absonderung von einem Nasensekret gefragt. Es sollte zwischen einer serösen, eitrigen, fötiden oder hämorrhagischen Rhinorrhoe unterschieden werden. Anschließend vordere und hintere Rhinoskopie erleichterte die Zuordnung zu den obengenannten Formen der Rhinorrhoe. Die Summe der Einzelpunkten ergab einen Score (0=kein Nasenlaufen, 1=nicht temporäres Nasenlaufen; 2=permanentes Nasenlaufen). Es erfolgte die Erhebung des Scores für jede Nasenhöhle separat. Die Summe von Einzelpunkten ergab einen Score, dessen maximal erreichbarer Wert bei 4 Punkten lag (Tab. 27).

Tabelle 27: Zahl der Patienten mit bzw. ohne Nasenlaufen

	Zahl der Pat. ohne Rhinorrhoe		Zahl der Pat. mit temporärer Rhinorrhoe		Zahl der Pat. mit permanenter Rhinorrhoe		Gesamt	
	AMSA	SPRAY	AMSA	SPRAY	AMSA	SPRAY	AMSA	SPRAY
1 Sitzung	8	13	5	3	0	0	13	16
2 Sitzung	11	16	2	0	0	0	13	16
3 Sitzung	12	16	1	0	0	0	13	13

Bei Patienten, die ein Vorhandensein einer Nasensekretion angegeben haben bzw. endoskopisch nachweisen ließen, war die seröse Rhinorrhoe als einzige Form der Nasensekretion zu beobachten. Unter AMSA-Patienten fanden sich initial 5 und unter SPRAY-Patienten 3 Personen mit leichter Form einer serösen Rhinorrhoe. Bei zweiter Sitzung berichteten zwei Patienten der AMSA-Gruppe über weiter bestehendes Nasenlaufen. Bei der dritten Vorstellung beschwerte sich nur noch ein Patient der AMSA-Gruppe über ab und zu laufende Nase. Bei keinem Studienteilnehmer der SPRAY-Gruppe war am zweiten und dritten Untersuchungstag eine pathologische Nasensekretbildung nachweisbar. Ein Patient der

SPRAY-Gruppe, der initial eine leichte seröse Rhinorrhoe hatte und bei der zweiten Sitzung über keine erhöhte Nasensekretion berichtete, konnte an der dritten Sitzung nicht teilnehmen. Aus diesem Grund bleibt uns unbekannt, ob die Rhinorrhoe bei ihm nach sechs Wochen ohne Therapie wiederkehren würde. Noch ein Patient der SPRAY-Gruppe, welcher sowohl vor als auch nach der Therapie keine erhöhte Nasensekretbildung angegeben hat, konnte den letzten Termin nicht wahrnehmen.

Tabelle 28: Die Mittelwerte der Scores zur Beurteilung von Nasensekretion für alle Sitzungen bei AMSA- und SPRAY- Patienten

Nummer der Sitzung	MW und SD der Scores von Gruppe "AMSA"	MW und SD der Scores von Gruppe "SPRAY"	Zahl der Probanden		Signifikanz
			AMSA	SPRAY	
Sitzung 1	0,38±0,5	0,19±0,4	13	16	0,238
Sitzung 2	0,15±0,38	0	13	16	0,104
Sitzung 3	0,08±0,3	0	13	14	0,290

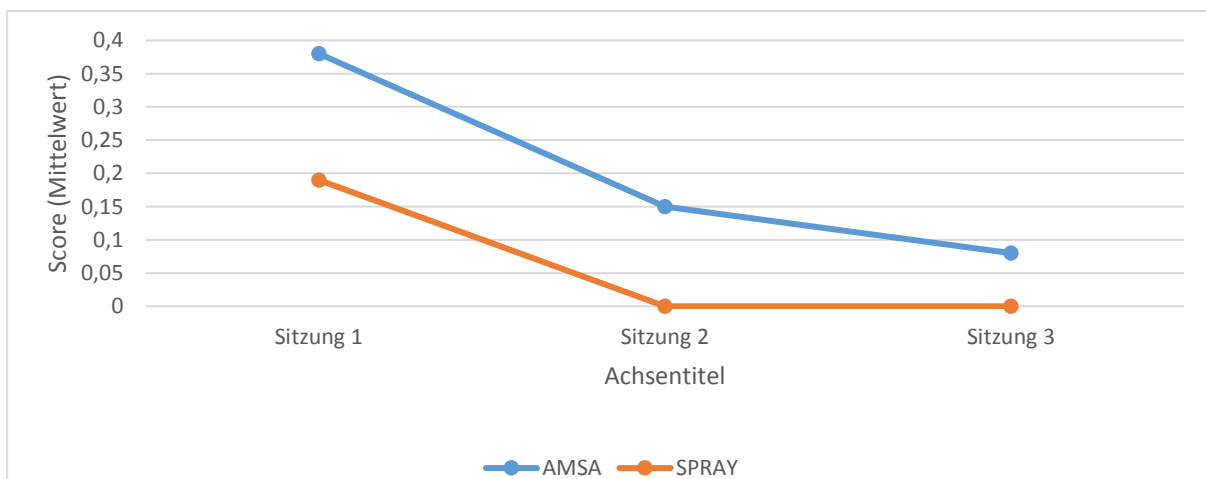


Abb. 20: Vergleich der Mittelwerte der Scores zur Beurteilung von Nasensekretion für alle Sitzungen bei AMSA- und SPRAY-Patienten

Die Ergebnisse der Untersuchung und der Befragung zeigten, dass die lokale Behandlung sowohl bei SPRAY-Gruppe als auch bei AMSA-Gruppe zum Abfall des Scores für die Nasensekretion geführt hat. Der Abfall war bei beiden Gruppen annähernd gleich, also ohne signifikanten Unterschied (Tab. 28, Abb. 20). Die Differenz zwischen den Mittelwerten der Punkte der ersten und der zweiten Sitzung lag bei AMSA-Gruppe bei 0,23 und bei SPRAY-

Gruppe bei 0,19. Bei der dritten Vorstellung betrug der Score von AMSA-Gruppe 0,08 und bedeutet somit eine weitere subjektive und objektive Verbesserung der vermehrten Nasensekretion. Sowohl bei zweiter als auch bei dritter Vorstellung fanden sich keine Probanden unter SPRAY-Gruppe mit erhöhter Nasensekretion. Es lässt sich somit feststellen, dass die betroffenen Patienten nicht nur zeitnah zum Therapieabschluss, sondern auch über mindestens sechs Wochen danach von der Therapie profitierten.

4.2.2.1.3 Einfluss der Therapie auf die Nasenpolypen

Initial war bei insgesamt 6 Probanden endoskopisch ein Vorhandensein von Nasenpolypen nachweisbar. Unter Probanden der AMSA-Gruppe fanden sich 3 (20 %) Personen mit einer Polyposis nasi I Grades. Bei 2 von diesen 3 Patienten ließ die Beurteilung des Naseninneren nach 2 Wochen nach Beginn der Therapie keine Polypen mehr nachweisen, bei einem Patienten blieb weiterhin Polyposis nasi I Grades bestehen. Nach acht Wochen nach Beginn der Therapie blieb die Zahl der betroffenen Patienten und das Ausmaß der Polyposis nasi unverändert wie beim zweiten Untersuchungstag. Bei allen 3 (18,8 %) Probanden der SPRAY-Gruppe, bei den vor der Behandlung eine Polyposis nasi diagnostiziert werden konnte, veränderten sich der Grad und die Lage der Nasenpolypen nicht. Ein Patient mit Nasenpolypen ist nicht zum dritten Vorstellungstermin erschienen, bei anderen 2 Patienten wurden keine Veränderungen der bekannten Polyposis nasi beobachtet.

4.2.3 Auswertung der Fragebögen

4.2.3.1 Rhinosinusitis-Behinderungs-Index

Um das Abschätzen negativer Auswirkungen der chronischen Rhinosinusitis auf tägliches Leben von betroffenen Patienten zu ermöglichen, wurde RSBI-Fragebogen entwickelt. Der RSBI wird sehr häufig bei vielen Studien als allgemeines Quality-of-Life-Messwerkzeug verwendet und fand auch bei unserer Studie Anwendung.

Tabelle 29: RSBI von beiden Untersuchungsgruppen vor Beginn der Therapie

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes

RSBI					
	SPRAY	16	51,13	20,27	5,23
	AMSA	13	61,15	20,81	5,77

Alle 29 Probanden der Studie sollten den RSBI-Fragebogen insgesamt dreimal ausfüllen: vor Beginn der Therapie (Tab. 29), zwei- und acht Wochen nach Beginn der Therapie. Die Antwortkategorien des RSBI wurden auf einer 5-stufigen Skala („sehr selten“, „selten“, „manchmal“, „häufig“, „sehr häufig“) mit 0 (= „sehr selten“) bis 5 (= „sehr häufig“) abgebildet. Für jede Frage konnte man einen Punktwert von 0 bis 4 erreichen. Abhängig von eigener subjektiven Einschätzung bei jeder Frage wurde eine Kategorie angekreuzt. Die Summe der Punktwerte ergab einen Gesamtscore, dessen maximal erreichbarer Wert bei 120 lag (Tab. 30), wobei eine höhere Punktzahl für schlechtere Lebensqualität durch reduzierte Riechfunktion sprach. Die Abbildung 21 zeigt die Zuordnung von Patienten beider Gruppen in eine von fünf Schweregrad-Kategorien in Abhängigkeit von dem RSBI-Gesamtscore.

Tabelle 30: Einteilung des RSBI-Gesamtscores in Klassen

Punkte	0-23	24-47	48-71	72-96	97-120
Kategorie	1	2	3	4	5

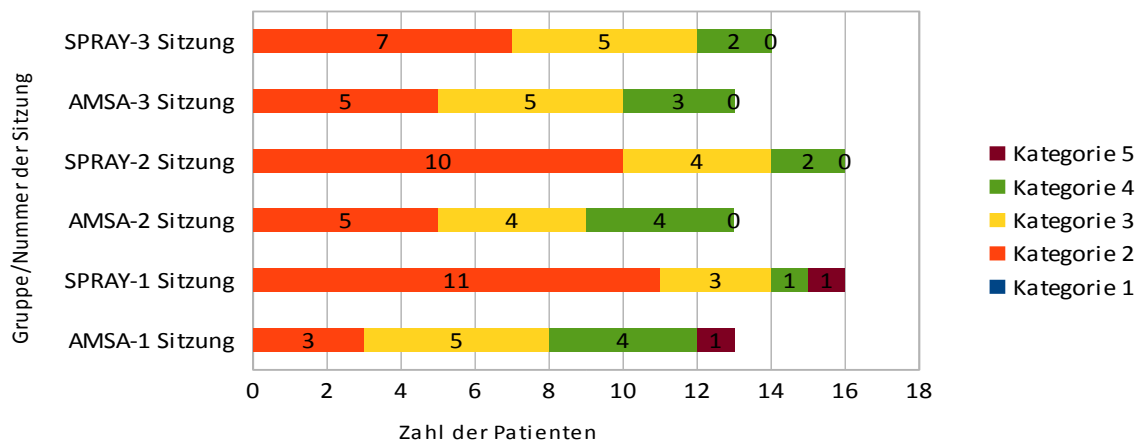


Abb. 21: Zuordnung von Patienten beider Gruppen in fünf Schweregrad-Kategorien in Abhängigkeit von dem RSBI-Gesamtscore

Wie sich der Abbildung 21 entnehmen lässt, konnten keine zur ersten Kategorie passenden Patienten identifiziert werden. Überwiegende Zahl der Probanden der SPRAY-Gruppe entsprach insgesamt der zweiten Schweregrad-Kategorie. Bei der AMSA-Gruppe war die Zahl der Probanden der zweiten und der dritten Schweregrad-Kategorie bei allen drei Sitzungen annähernd gleich. Es wurden Differenzen der Summenscores zwischen der ersten und weiteren Sitzungen verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass bei der AMSA-Gruppe die RSBI-Mittelwertdifferenz zwischen der 1 und 2 Sitzung nicht signifikant ist. Auch die RSBI-Mittelwertdifferenz zwischen der 1 und 3 Sitzung war nicht signifikant. Der Vergleich der Mittelwerte für Gesamtscore bei der SPRAY-Gruppe zeigte weder zwischen der 1 und 2, noch zwischen der 1 und 3 Sitzungen eine Signifikanz (Tab. 31 (Anhang), Tab. 32).

Tabelle 32: Vergleich der RSBI-Mittelwertdifferenzen zwischen den einzelnen Sitzungen, getrennt für jede Untersuchungsgruppe

	Gruppe	Mittelwertdifferenz	Standardabw. (Differenz)	Sig.	N
RSBI-Mittelwertdifferenz zwischen 1 und 2 Sitzung	AMSA	3,15	20,8-21,38	0,71	13
	SPRAY	0,9	19,7-17,25	0,894	16
RSBI-Mittelwertdifferenz zwischen 1 und 3 Sitzung	AMSA	4,85	20,8-21,64	0,565	13
	SPRAY	0,6	17,91-17,25	0,936	14

Auch der direkte Vergleich von RSBI-Mittelwerten zwischen AMSA- und SPRAY-Gruppe zeigte bei allen drei Sitzungen einen statistisch bedeutsamen Unterschied (1 Sitzung $p=0,209$; 2 Sitzung $p=0,27$; 3 Sitzung $p=0,42$).

Abschließend sollten die Patienten anhand einer 7-stufigen Symptomskala die Gesamtstärke ihrer Nasen- und Nasennebenhöhlen-Beschwerden einschätzen. Einstufung in den Schweregrad der Rhinosinusitis-Beschwerden erfolgte folgendermaßen: ein bis zwei Punkte sprachen für geringe, drei bis fünf Punkte für mittelmäßige und sechs bis sieben Punkte für schwerwiegende Rhinosinusitis-Beschwerden. (Abb. 22).

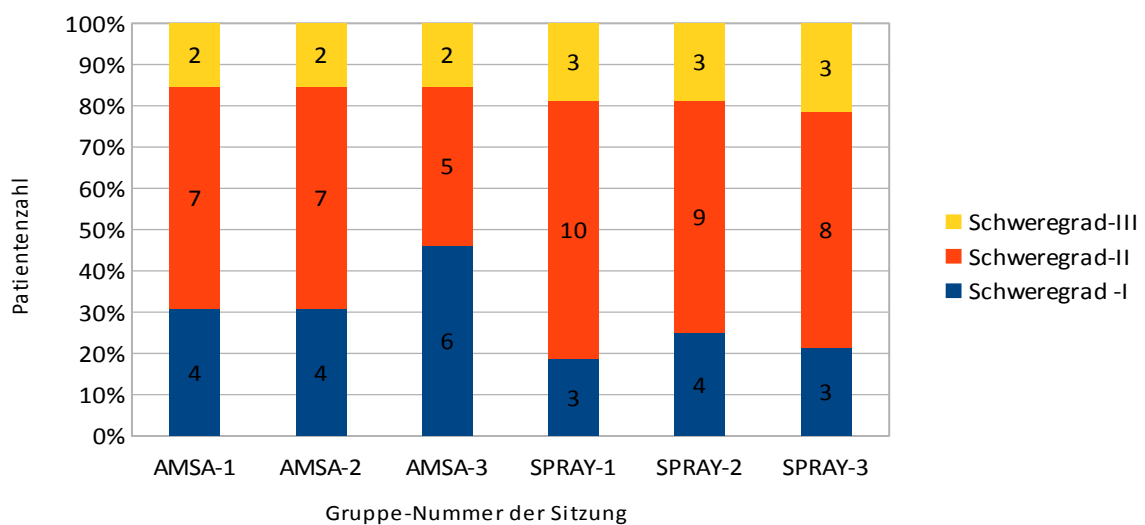


Abb. 22: Einteilung der Patienten in drei Schweregrade in Abhängigkeit von der subjektiven Einschätzung der Gesamtstärke ihrer Rhinosinusitis-Beschwerden

Der direkte Vergleich der siebenstufigen subjektiven Gesamtbeschwerdenskala zwischen den einzelnen Sitzungen und beiden Untersuchungsgruppen ergab keinen signifikanten Unterschied (Tab. 33 im Anhang).

4.2.3.2 Subjektive Einschätzung des Riechvermögens

Zu Beginn jeder Sitzung wurden die Patienten gefragt, wie sie eigenes Riechvermögen einschätzen (Sehr gut- 1 Punkt; gut- 2 Punkte; normal- 3 Punkte; schlecht- 4 Punkte; sehr schlecht- 5 Punkte) und ob Veränderungen im Vergleich zu den Voruntersuchungen aufgetreten sind. Der durch Addition der Einzelpunkte errechnete Summenwert ließ Aussagen über subjektives Riechvermögen in Abhängigkeit von der Sitzung und von der Untersuchungsgruppe treffen (Tab. 34). Eine kleinere Summenzahl sprach für besseres

Riechvermögen. So berichteten fünf von dreizehn Patienten der AMSA-Gruppe über leichte Verbesserung des Riechens, die nach der Inhalationstherapie aufgetreten sei, wohingegen die weiteren acht Probanden keine Veränderungen verspürten. Ähnlich waren die Befragungsergebnisse der SPRAY-Gruppe: sieben Personen behaupteten eine geringe Steigerung der Riechfunktion empfunden zu haben, bei neun Patienten seien keine Veränderungen aufgetreten. Die Ergebnisse der erneuten Befragung am dritten Vorstellungstermin zeigten bei beiden Untersuchungsgruppen keinen Unterschied zu den Voruntersuchungsergebnissen (Abb. 23).

Tabelle 34: Mittelwerte der Summenscores für subjektive Einschätzung des Riechvermögens

Nummer der Sitzung	MW und SD Gruppe "AMSA"	N	MW und SD Gruppe "SPRAY"	N	Signifikanz (2-seitig), Varianzen sind gleich, T-Test für Mittelwertgleichheit
Sitzung 1	4,38 ± 0,14	13	4,25 ± 0,11	16	0,45
Sitzung 2	3,92 ± 0,26	13	3,68 ± 0,15	16	0,71
Sitzung 3	3,92 ± 0,23	13	3,93 ± 0,16	14	0,82

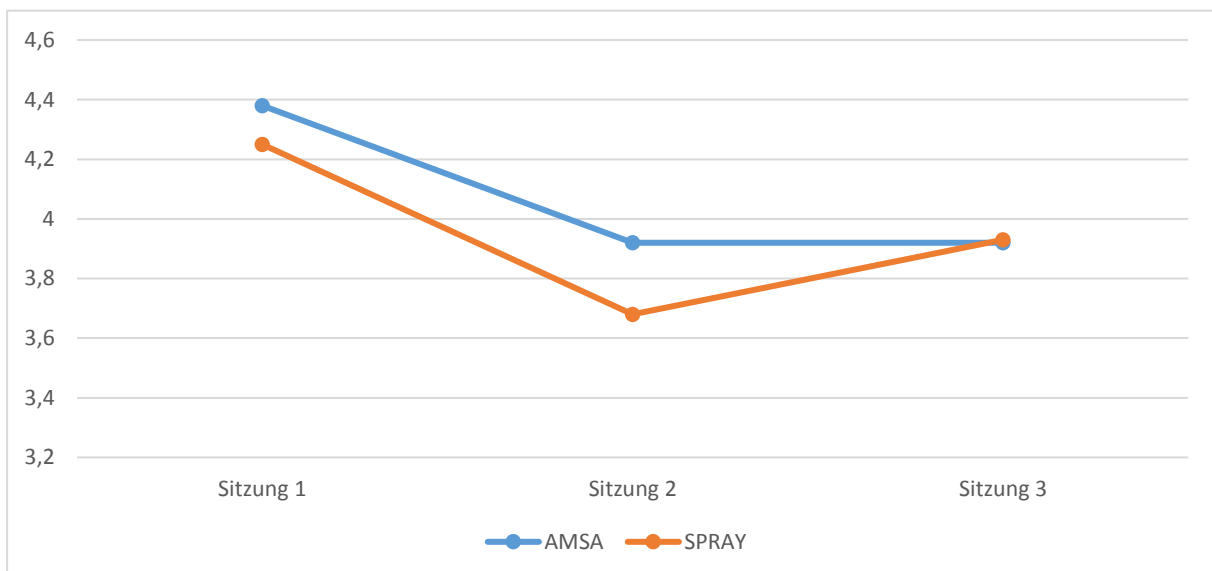


Abb. 23: Vergleich der Mittelwerte der Summenscores für subjektive Einschätzung des Riechvermögens zwischen Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von der Sitzung und von der Therapieform

Das Liniendiagramm (Abb. 23) zeigt eine Verringerung der Scores für Selbsteinschätzung des eigenen Riechvermögens bei beiden Untersuchungsgruppen. Jedoch zeigte die statistische Prüfung dieses Ergebnisses keinen bedeutsamen Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen.

4.2.3.3 Einfluss der Therapie auf die subjektive Nasendurchgängigkeit

Zu jedem Untersuchungstermin wurden die Studienteilnehmer zur Abschätzung der allgemeinen Nasendurchgängigkeit gefragt und in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Beschwerden in vier Gruppen eingeteilt. Je behinderter die Patienten die Nasenatmung empfanden, desto höhere Punktzahl erhielten sie bei der Einteilung in die Gruppen. Maximal möglicher Score lag dabei bei 3 Punkten (keine Behinderung der Nasenatmung- 0 Punkte; leichte Beeinträchtigung der Nasenatmung- 1 Punkt; mittelschwere NAB- 2 Punkte; schwere NAB- 3 Punkte).

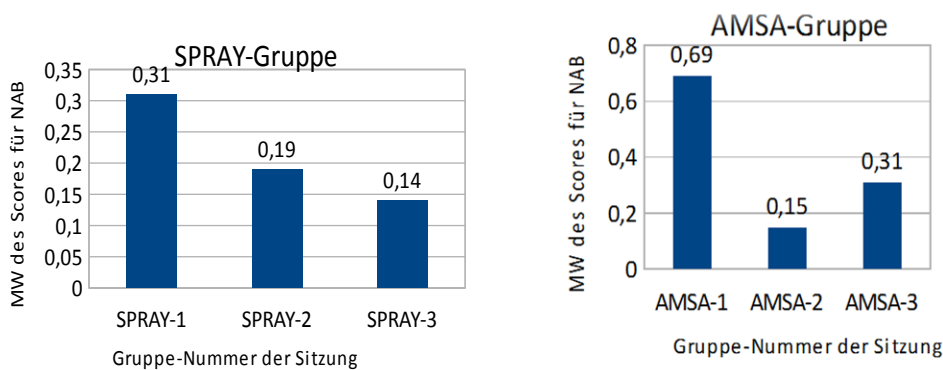


Abb. 24: Vergleich der Mittelwerte der Scores für Behinderung der Nasenatmung zwischen beiden Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit von der Therapieform und der Sitzung

Initial fanden sich unter der AMSA-Gruppe mehr Patienten mit subjektiv erschwerter Nasenatmung, als unter den Probanden der Vergleichsgruppe. Die lokale Verabreichung des Dexamethasons in Form einer Druckstoß-Inhalation ermöglichte einen signifikanten Abfall des Scores für NAB, was eine Verbesserung der subjektiv als störend empfundenen behinderten Nasenatmung bedeutet ($p=0,014$, $t=2,65$) (Abb. 24). Obwohl der Mittelwert des Gesamtscores bei der abschließenden Untersuchung wieder zugenommen hat, war er immer noch von dem initial erhobenen MW-Score signifikant unterschiedlich ($p=0,046$, $t=1,75$). Im Gegensatz zu AMSA-Gruppe konnte man bei der SPRAY-Gruppe eine nur leichte klinisch nicht relevante Abnahme des Scores beobachten ($p=0,495$, $t=0,69$). Der direkte Vergleich des Scores zwischen beiden Untersuchungsgruppen ließ zu keinem Untersuchungszeitpunkt einen

klinisch signifikanten Unterschied feststellen ($p=0,121$ bei erster Sitzung, $p=0,812$ bei zweiter Sitzung, $p=0,303$ bei dritter Sitzung (Chi-Quadrat nach Pearson)) (Tab. 15, 35 und 36 im Anhang).

4.2.3.4 Einfluss der Therapie auf den Geschmackssinn

Zu jeder Sitzung wurden die Patienten befragt, ob eine Einschränkung des Geschmacksempfindens vorliegt und wie ausgeprägt eine solche ist. Bei der ersten Vorstellung erfolgte die Untersuchung der vier Grundschmeckqualitäten (süß, sauer, bitter und salzig) mithilfe von Schmeckstoffen in flüssiger Form. Bei keinem von insgesamt 29 untersuchten Patienten konnte eine Störung der Identifizierung von vier Grundschmeckqualitäten festgestellt werden. Viel häufiger lag bei Probanden eine Beeinträchtigung des feinen Schmeckens vor. So berichteten 11 (84,6 %) Patienten der AMSA und 12 (75 %) der SPRAY-Gruppe über erschwertes Herausschmecken von feinen Nuancen des Geschmackserlebnisses. Die Testung des Geschmackssinns an den zwei folgenden Untersuchungsterminen erfolgte in Form einer subjektiven Beurteilung des Schmeckens und dem Vergleich dessen aktuellen Standes mit den Ergebnissen der Voruntersuchung. Um die Erfassung und die Darstellung der Daten zu ermöglichen, wurde bei jedem Patienten ein Wert für Beeinträchtigung des Schmeckempfindens erhoben. Die Erhebung des Scores erfolgte nach folgendem Prinzip: keine Schmeckstörung- 0 Punkte; Verschlechterung des feinen Schmeckens- 1 Punkt; Beeinträchtigung der Identifizierung der vier Grundschmeckqualitäten- 2 Punkte. Die Ergebnisse der initialen Untersuchung und der erneuten Befragung zwei und acht Wochen nach Beginn der Therapie präsentiert die Tabelle 37.

Tabelle 37: Vergleich der Mittelwerte der Scores für Schmeckstörung zwischen den Untersuchungsgruppen

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N	Exakte Signifikanz. (2-seitig)
Mittelwert des Scores für die erste Sitzung	AMSA	0,85	0,36	13	0,663
	SPRAY	0,75	0,43	16	
Mittelwert des Scores für die zweite Sitzung	AMSA	0,77	0,42	13	0,697
	SPRAY	0,69	0,46	16	
Mittelwert des Scores für die dritte Sitzung	AMSA	0,77	0,42	13	1,000
	SPRAY	0,79	0,41	14	

Vergleicht man die Mittelwerte der Scores von der ersten Sitzung mit den Werten der zweiten Sitzung, dann zeigt sich eine Abnahme von den Werten, die jedoch nicht als signifikant angesehen werden kann. Betrachtet man die Ergebnisse der dritten Untersuchung, kann man folgende Entwicklung feststellen: der Mittelwert der Scores von der SPRAY-Gruppe hat sich von 0,69 auf 0,79 erhöht und beträgt somit einen höheren als bei der Ausgangssituation, Wert. Der Score von der AMSA-Gruppe hat sich bei der dritten Sitzung im Vergleich zum Score der zweiten Sitzung nicht verändert. Angesichts dieser Entwicklung liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die lokale Dexamethason-Behandlung der Patienten mit den sonunasalaen Riechstörungen mittels Druckstoß-Inhalation bzw. Nasenspray keinen signifikant positiven Einfluss auf den beeinträchtigten Geschmackssinn hat.

4.2.3.5 Einfluss der Therapie auf Parosmie/Phantosmie

Von den 4 Patienten der SPRAY-Gruppe, bei denen initial eine Phantosmie diagnostiziert wurde bzw. Verdacht auf Vorhandensein einer Phantosmie bestand, berichteten 2 Probanden bei der zweiten Sitzung (2 Wochen nach Beginn der Therapie) über das Weiterbestehen der Phantosmie-Symptomatik. Nach acht Wochen nach Beginn der Therapie war nur noch bei einem Studienteilnehmer dieser Gruppe die Phantosmie-Symptomatik vorhanden. Bezüglich der Parosmie zeigte es sich, dass von 3 Patienten, die ursprünglich eine Parosmie hatten, 1 Proband bei der zweiten und 2 Probanden bei der dritten Vorstellung Beschwerden hatten. Bei der AMSA-Gruppe hatte initial nur 1 Patient eine Parosmie, die im Laufe der gesamten Untersuchungszeit den Patienten begleitete. Noch ein Patient dieser Gruppe mit einer Phantosmie fühlte sich nach zwei- und acht Wochen nach Beginn der lokalen Behandlung beschwerdefrei (Tab. 38).

Tabelle 38: Anzahl der Patienten mit Phantosmie/Parosmie in Abhängigkeit von der Sitzung und Gruppenzugehörigkeit

	Phantosmie		Parosmie		Gesamt	
	AMSA	SPRAY	AMSA	SPRAY	AMSA	SPRAY
erste Sitzung	1	4	1	3	13	16
zweite Sitzung	0	2	1	1	13	16
dritte Sitzung	0	1	1	2	13	14

*Zahl-Patientenzahl

5. Diskussion

Die antiallergischen und entzündungshemmenden Wirkungen von Glukortikoiden sind seit langer Zeit bekannt. Die Medikamente dieser Klasse von Steroidhormonen werden wegen ihrer Effektivität zur Therapie von verschiedenen Krankheiten eingesetzt. Auch bei der Therapie der Riechstörungen kommen die Glukokortikosteroide zur Anwendung. Besonders erfolgreich lassen sich die sinunasal bedingten Riechstörungen behandeln. Hier werden GKS systemisch oder lokal verabreicht. Trotz des deutlich besseren therapeutischen Effekts der systemisch verabreichten GKS gegenüber einer lokalen Applikation, wird die systemische Anwendung über längerem Zeitraum mit Blick auf die Nebenwirkungen nur selten als gerechtfertigt angesehen. Aus diesem Grund und wegen eines großen Anwendungsspektrums sollen die topischen GKS, wenn möglich, gegenüber systemischen GKS favorisiert werden (Kaiser et al., 2002).

In vorliegender Studie untersuchten wir die therapeutische Wirkung lokal applizierte Kortikosteroiden bei Patienten mit sinunasalen Riechstörungen. Es wurde eine 12-tägige Verabreichung von Dexamethason topisch per Nasenspray versus topisch per Druckstoß-Inhalation evaluiert. Die Testung des Riechvermögens bei Beginn und Ende der Therapie erfolgte durch subjektive Olfaktometrie (SDI-Wert mittels „Sniffin’ Sticks“).

5.1 Pathophysiologie der sinunasalen Riechstörungen

Die chronische Rhinosinusitis weist phänotypisch polymorphe Expression auf. In Abhängigkeit von der Klinik und Histologie unterscheidet man 4 Subtypen der chronischen Rhinosinusitis: eosinophile CRS mit und ohne Nasenpolypen und nicht-eosinophile CRS mit und ohne Nasenpolypen (Czerny et al., 2014). Die genauen Ursachen der Verschlechterung des Riechens bei einer chronischen Entzündung der Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhaut sind heutzutage nicht vollständig geklärt. Man nimmt an, dass die hierbei vorliegenden Ursachen den Atmungstrakt betreffen, nicht jedoch den eigentlichen Riechapparat. Erkrankungen der Nase und der Nasennebenhöhlen wie chronische Rhinosinusitis, Polyposis nasi können den Duftstofftransport zum olfaktorischen Sinnesepithel im Nasendach mechanisch blockieren. Selbst das olfaktorische Sinnesepithel kann durch chronische Rhinosinusitis in den entzündlichen Prozess hineingezogen werden, was die Funktion der Riehzellen einschränken kann (Wrobe et al., 2004). Es wird vermutet, dass die Veränderungen von mukoziliärer Clearance, Anomalien in der sinunasalen epithelialen Zellbarriere und die Produktion von antimikrobiellen Peptiden eine Rolle bei der anfänglichen

Entzündungsreaktion spielen. Nachfolgende Rekrutierung und Aktivierung von Eosinophilen, Mastzellen, und den angeborenen Lymphoidzellen (ILC) führt weiter zu der chronischen Entzündungsreaktion und aktiviert direkt adaptive Immunzellen, einschließlich T und B-Zellen (Hulse, 2016).

Riechelmann et al. haben bei Patienten mit akuter Rhinosinusitis und mit chronischer Rhinosinusitis mit- und ohne Nasenpolypen die Profile von verschiedenen Biomarkern im nasalen Sekret beurteilt (Riechelmann et al., 2005). Die Untersuchung ergab folgendes Ergebnis: 15 Zytokine, 3 Zell-Aktivierungsmarker und Gesamt-IgE wurden im Nasensekret von 7 Patienten mit akuter Rhinosinusitis, 12 Patienten mit CRS ohne Nasenpolypen, 13 Patienten mit CRS mit Nasenpolypen, und 6 gesunden Probanden der Kontrollgruppe festgestellt. Unabhängig von der klinischen Manifestation waren die untersuchten Biomarker bei Patienten mit Rhinosinusitis signifikant höher, als bei Probanden der Kontrollgruppe. Ob die Erhöhung von bestimmten Biomarkern spezifisch oder unspezifisch für das bestimmte Krankheitsbild ist, bleibt noch unklar. Es ist sinnvoll, die den Schleimhautentzündungen zugrunde liegenden Mechanismen genauer zu beschreiben, um beurteilen zu können, ob der Zusammenhang zwischen bestimmten Entzündungsmediatoren und bestimmten Krankheitsbildern spezifisch oder unspezifisch ist.

Mikrobielle Elemente einschließlich Pilze, Staphylokokken-Enterotoxin und Biofilme stellen zusammen mit den Luftreizstoffen und Allergenen wichtige Reizfaktoren dar. Neben den oben genannten Umweltfaktoren haben vermutlich die angeborenen Störungen des Immunsystems als begünstigende Faktoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung eine Bedeutung. Wahrscheinlich liegt die Kombination aus den angeborenen Auffälligkeiten des Immunsystems und belastenden Umweltfaktoren der chronischen Rhinosinusitis zugrunde. Derzeit wird die Pathogenese der chronischen Rhinosinusitis weitgehend als multifaktoriell angesehen (Lee et al., 2011). Um die genaue Pathogenese der chronischen Rhinosinusitis zu verstehen, bedarf es weiterer Untersuchungen.

5.2 Lokale und systemische Kortikosteroidtherapie bei SNRS

Topische und systemische Kortikosteroidtherapie besitzen bei der Behandlung von sinunasalen Riechstörungen einen hohen Stellenwert (Lee, 2015). Sie bekämpfen nicht nur die Entzündung im Bereich von Nase und Nasennebenhöhlen und reduzieren Nasenpolypen, sie verbessern auch bei Patienten ohne Entzündungszeichen der Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhaut die Riechfunktion.

Glukokortikoide können systemisch oder lokal verabreicht werden. Die topische Anwendung hat bezüglich des Nebenwirkungsspektrums gegenüber systemischer Anwendung einen spürbaren Vorteil, obwohl die Wirksamkeit bei systemischen GKS ausgeprägter ist. Die Dauer der Therapie ist bei systemischer Gabe wegen des Nebenwirkungsspektrums limitiert (Welge-Lüssen et al., 2009).

Häufig wird sogenannte Kortisonstoßtherapie angewendet, wobei eine systemische Therapie mittels Prednisolon über 16 Tage, beginnend mit 40 mg und Reduktion um 5 mg alle 2 Tage, erfolgt. Dies führt bei vielen Patienten zur Verbesserung des Riechvermögens. In einer Studie von van Camp und Clement wurden 25 Patienten mit massiven Nasenpolypen über 4 Tage mit oralem Prednisolon, beginnend mit 60 mg, gefolgt von einer schrittweisen Reduzierung der Dosis (um 5 mg pro Tag) behandelt. Die therapeutische Wirksamkeit wurde computertomographisch und rhinoskopisch bewertet. Bei 72 % der Patienten kam es zur subjektiven Verbesserung aufgrund der Rückbildung von Polypen in der Nasenhöhle, und es zeigte sich bei 52 % der Fälle CT-morphologisch eine deutliche Befundreduktion, allerdings war nach 5 Monaten in den meisten Fällen der Ausgangsbefund wieder erreicht (Van Camp und Clement, 1994). Berkiten, Salturk und Topaloglu haben eine ähnliche Studie mit 75 Patienten durchgeführt, die 20 Tage lang mit Methylprednisolon behandelt wurden. Radiologisch waren 26,7 % der Probanden vollständig und 41,3 % teilweise geheilt. In 32 % der Fälle kam es zu keiner Verbesserung. Klinisch haben 56,98 % der Untersuchten eine deutliche Verbesserung des Riechvermögens angegeben, zur Reduzierung der Gesichts- und Kopfschmerzen kam es bei 37,74 % der Betroffenen (Berkiten et al., 2013).

Die praktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden ist trotz guter Wirksamkeit nicht unbedenklich. Sie ist mit vielen Nebenwirkungen assoziiert und kann nicht bei allen Patienten aufgrund der Gegenanzeigen zum Einsatz gebracht werden. Für solche Patienten sind topische Kortikosteroide günstiger, obwohl deren Effektivität nicht mit der von systemischen gleichzusetzen ist.

Der therapeutische Effekt von lokal wirkenden Steroiden bei den Patienten mit akuter oder chronischer Sinusitis kann durch die antientzündliche Wirkung im Bereich des ostiomeatalen Komplexes bzw. mittleren Nasengangs erklärt werden. Dies führt zur Abnahme der Entzündungsreaktion der Schleimhaut, ohne die Immunabwehr zu schwächen (Bachert et al., 2008; Rudack et al., 1998; AWMF online, 2007). Fleiner und Goktas zeigten, dass mit dem direkten Aufbringen des Medikaments (hier Beclometason-Spray) auf die Riechspalte mit einem langen Applikator eine bessere therapeutische Wirkung erreicht werden kann als übliche angewandte Anwendung, jedoch war der Effekt nicht so eindrucksvoll, wie bei der systemischen Therapie (Fleiner et al., 2011). In einer weiteren Studie von Fleiner, Lau und

Göktas wurden topische Kortikosteroide bei Patienten mit sinusalen, idiopathischen und post-infektiösen Riechstörungen in Form von Druckstoß-Inhalation verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt eine systemische Kortikosteroidtherapie. Eine klinisch relevante Verbesserung des Riechvermögens von 6 SDI-Punkten konnte bei 21.1 % der AMSA-Patienten und 20 % der systemisch therapierten Patienten beobachtet werden. Trotz äquivalenter Wirksamkeit einer intranasalen Kortikoidapplikation im Vergleich zur systemischen Kortikoidapplikation sind weitere Untersuchungen mit großen Probandenzahlen erforderlich (Fleiner, 2010; Fleiner et al., 2011).

Häufig werden lokale Kortikosteroide als adjuvante Therapie mit einem Antibiotikum zusammen eingesetzt. Meltzer et al. haben zwei Gruppen von Patienten mit chronischer Sinusitis untersucht. Beide Gruppen erhielten eine identische Antibiose. Es wurde hier intranasales Mometason 400 mg morgens und abends gegen Placebo Nasenspray über 3 Wochen verglichen. Dabei stellte sich eine signifikante Verbesserung der Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie relevant geringere nasale Obstruktion bei den Patienten mit Mometason heraus (Meltzer et al., 2000; AWMF online -Leitlinien Allergologie, 2008).

In den Studien gibt es unterschiedliche Angaben bezüglich der Dauer der Therapie mit topischen Kortikosteroiden. Zum Beispiel, der therapeutische Effekt von einer achtwöchigen Verwendung von einem lokalen Nasenspray (Flunisolid) bei Patienten mit chronischer Sinusitis (Mott et al., 1997) war vergleichbar mit dem positiven Behandlungseffekt von einer nur zweiwöchigen lokalen Kortikosteroidtherapie bei Patienten mit allergischer Rhinitis (Meltzer et al., 1998). Interessanterweise kam es bei einer Studie mit dreimonatiger Gabe eines steroidhaltigen Nasensprays bei Patienten mit postviralen, sinusalen oder idiopathischen Riechstörungen zu keiner Symptombesserung (Heilmann et al., 2004).

Neben der nachgewiesenen potenten pharmakologischen Wirkung von Kortikosteroiden können auch zahlreiche Nebenwirkungen auftreten. Eine kurzfristige Gabe ist üblicherweise nicht mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Eine systemische Gabe über längere Zeit kann das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen provozieren, so wie Glukokortikoid-induzierte Osteoporose, Katarakt, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus usw. (Henzen, 2003). Bei topischer Behandlung treten diese Nebenwirkungen deutlich seltener auf. Mehrere Studien belegen, dass die Patienten mit akuter Rhinosinusitis, die lokale Kortikoide erhielten, genauso häufig über Kopfschmerzen und Nasenbluten berichteten wie die Patienten mit Placebo. Studien über die Sicherheit einer Reihe von lokalen Kortikosteroiden fanden keine Hinweise auf systemische Nebenwirkungen wie Wachstumsverzögerung bei Kindern aufgrund der Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Verlust der Knochendichte oder Katarakt (Demoly, 2008). Bei langfristiger und/oder zu intensiver

Anwendung kann eine Austrocknung der Nasenschleimhaut oder gehäuftes Nasenbluten auftreten (La Force, 1999). Verkerk et al. (Verkerk et al., 2015) haben in einer Metaanalyse und systemischer Übersicht unterschiedliche Studien mit dem Merkmal „nasale Schleimhautatrophie als Nebenwirkung von topischen Kortikosteroiden“ analysiert. Die Dauer der Therapie variierte in den Studien von 5 Tagen bis 5,5 Jahren. Dabei konnte die "Schleimhautatrophie" als Befund bei mehreren Studien identifiziert werden. Da die Erläuterung des Begriffs „Schleimhautatrophie“ von Studie zu Studie unterschiedlich war und nur in wenigen Studien eine Definition angegeben wurde und wegen dem fehlenden histologischen Nachweis bleibt die Frage offen, ob topische Kortikosteroide eine Nasenschleimhautatrophie zur Folge haben können (Verkerk et al., 2015).

5.3 Therapie der chronischen Rhinosinusitis mittels Dexamethason (*Literaturrecherche*)

Dexamethason ist ein künstlich hergestelltes Glukokortikoid mit entzündungshemmenden, antiallergischen und immunsuppressiven Eigenschaften. Dexamethason beeinflusst im menschlichen Organismus verschiedenste Funktionen und findet aus diesem Grund vielfältige Anwendung.

Eine systemische Literaturrecherche ließ einige wissenschaftliche Facharbeiten finden, die sich für das Verschaffen eines Überblicks über die Wirkungen von Dexamethason bei chronischer Rhinosinusitis und damit verbundenen Riechstörungen, eigneten.

Einige Studien zeigten einen positiven therapeutischen Effekt des Dexamethasons bei Entzündungen der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhlen. In einer Studie wurde der Einfluss von Enterotoxin-B-bildendem *Staphylococcus aureus*, der vermutlich eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von CRSwNP spielt, auf die Freisetzung von proinflammatorischen Cytokinen / Chemokinen in primären humanen nasalen Epithelzellen (HNEC) von Probanden mit und ohne chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Stimulation der HNEC mit SEB zu einer erhöhten IL-5 und GM-CSF-Expression führte, die durch Dexamethason unterdrückt werden konnte. Interessant war, dass die Patienten mit CRSwNP eine signifikant höhere Expression von IL-5 und GM-CSF in HNEC als die Patienten ohne CRSwNP zeigten (Yu, Dong, 2009). In einer anderen Studie (Stathas et al., 2013) zeigte Dexamethason eine statistisch signifikante, dosisabhängige Unterdrückung der IL-6-Produktion durch Polypen. Noch eine Studie (Bobic et al., 2010) belegte die Wirksamkeit des Dexamethasons bezüglich der Unterdrückung der Interleukinproduktion. Die Arbeitsgruppe untersuchte die IL-8-Produktion durch die menschlichen Nasenepithelzellen bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen und den Einfluss des Dexamethasons auf die Synthese des IL-8. In dieser Arbeit wurde nachgewiesen, dass

Dexamethason zur Apoptose der HNECs führt und vermutlich dadurch die Produktion von IL-8 aufhebt.

Für die topische Therapie der sinunasalen Riechstörungen kann man außer Verwendung von Sprays, Salben und Tropfen mit GKS versuchen durch Injektion des Medikaments in die Schleimhaut der Nase den therapeutischen Effekt zu erzielen. Eine Injektion des Dexamethasons direkt in die Schleimhaut der Nasenscheidewand auf jeder Seite alle zwei Wochen für insgesamt 8 Mal führte bei 46,9 % der Patienten mit chronischer Sinusitis zur signifikanten Verbesserung der Gesamtmittelwerte der olfaktorischen Empfindung und Wahrnehmung. Dies hat eine Studie von Fukazawa et al. belegt (Fukazawa et al., 1999). Blaeser et al. haben die Wirksamkeit des Dexamethasons in Form von einer Nasensalbe bei Patienten mit Rhinosinusitis beobachtet. In der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie sollte untersucht werden, wie weit das Glukokortikoid Dexamethason die Symptome und Krankheitsparameter bei einer Rhinosinusitis reduziert. Es konnte keinen eindeutigen Vorteil von Dexamethason gegenüber Placebo nach einer 15-tägigen Therapie festgestellt werden. Jedoch zeigte sich im Verlauf der Studie eine bedeutende Reduktion der klinischen Beschwerden der Rhinosinusitis bei der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Blaeser et al., 2013).

Aufgrund der begrenzten Menge von wissenschaftlichen Publikationen zum Thema "topisches Dexamethason bei sinunasalen Riechstörungen" oder der ähnlichen Artikel konnten wir die Frage bezüglich der Vor- und Nachteile des Dexamethasons gegenüber den anderen Glukokortikoiden bei der Behandlung der sinunasalen Riechstörungen nicht eindeutig beantworten.

5.4 Bedeutung und Ziel der Therapie

Der mithilfe eines Druckstoß-Inhalators erzeugte und in Schwingung gesetzte Dexamethason-Nebel (Aerosol) wurde über dem Nasenansatzstück dem Patienten zugeführt. Diese spezielle Applikationsform sollte zur Öffnung der Ostien und Verbesserung der Ventilation durch Unterdrückung der lokalen Entzündung in der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen führen. Man erwartet, dass durch Verwendung des AMSA-Gerätes die Diffusion des Aerosols durch Schwingungseffekt verbessert wird und somit können alle erkrankten Gebiete deutlich besser erfasst werden. Die Verabreichung des Wirkstoffes per Nasenspray hat gegenüber der Druckstoß-Inhalation den Nachteil, dass die Sprühstöße das Regio olfactoria kaum erreichen, was keine effektive Entfaltung der Wirkung des Dexamethasons erlaubt (Scheibe et al., 2008).

Einen wichtigen Schwerpunkt der Studie stellte unter anderem die Menge des zu verabreichenden Medikaments dar. Um ein Dosis-abhängiges Phänomen zu vermeiden, wurde streng darauf geachtet, dass die Patienten der AMSA-Gruppe die gleiche Dosis des Dexamethasons erhalten, wie die Patienten der SPRAY-Gruppe.

Trotz der Erwartungen, dass die Patienten von der Druckstoß-Inhalationstherapie besser profitieren, als die Patienten, die mit dexamethasonhaltigem Nasenspray behandelt wurden, zeigten die Ergebnisse der aktuellen Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden untersuchten Applikationsmethoden.

5.5 Diskussion der Ergebnisse der Riechtestung.

Die Hypothese unserer Studie lautete: die Anwendung von Dexamethason mithilfe eines Überdruck-Inhalators führt zu einer effektiveren Therapie im Sinne einer verstärkten Verbesserung des Riechvermögens auf Dauer als durch die Anwendung eines konventionellen Nasenspray-Applikators. Das Riechvermögen wurde in den Ergebnissen eines psychophysischen Untersuchungsverfahrens erfasst. Als Hauptzielparameter wurde das Ergebnis der Riechtestung mittels "Sniffin' Sticks" angenommen. Der Vergleich der ermittelten SDI-Summenwerte und der Einzelwerte zwischen den Untersuchungsgruppen war entscheidend für die Evaluierung der durchgeführten Therapie. In der vorliegenden Studie konnte diese Hypothese jedoch nicht bestätigt werden.

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der olfaktorischen Funktion vor der initialen Behandlung, 2 und 8 Wochen nach der Therapie mit Dexamethason gezeigt werden. Die Verbesserung der SDI-Score nach 2 Wochen der topischen Steroid-Anwendung war signifikant. Es war weder eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren "SDI" und "Art der Anwendung" noch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Anwendungsformen nachweisbar.

Eine Steigerung der SDI-Werte bei beiden Gruppen spricht für einen positiven therapeutischen Effekt der Behandlung und erreicht bei beiden Untersuchungsgruppen die untere Grenze des Signifikanzniveaus. Nach 8 Wochen (2 Wochen Therapie, gefolgt von 6 Wochen ohne Therapie) konnte für beide Therapieformen eine signifikante Verschlechterung der Olfaktion gegenüber den Ausgangswerten gezeigt werden. Bemerkenswert ist, dass bei beiden Gruppen weder die SDI-Summenwerte, noch die Einzelwerte des Riechtests, die bei der letzten Vorstellung erhoben wurden, unterhalb der initialen Werten lagen. Betrachtet man die Subtests der Riechergebnisse, so lässt sich folgendes feststellen: bei beiden Gruppen war gleich nach dem Abschluss der Therapie eine gleichmäßige Zunahme und nach sechs

Wochen nach dem Abschluss der Therapie ein ebenso gleichmäßiger Abfall der Punktwerte für Subtests zu sehen.

Eine Studie mit Verwendung eines Druckstoß-Inhalators (AMSA) wurde von Fleiner, Lau und Göktas durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurde der Therapieerfolg einer topischen Cortisonapplikation mittels Druckstoß-Inhalation mit dem Therapieerfolg einer systemischen Cortisontherapie bei Patienten mit Riechstörungen unterschiedlicher Genese verglichen (sinunasale Ätiologie n=14 (36,8 %), postinfektiöse Ätiologie n=13 (34,2 %), idiopathische Ätiologie n=11 (28,9 %)). Dabei konnte eine signifikante Verbesserung der Riechleistung von 17,3 auf 20,2 SDI-Punkte beobachtet werden. Bei 21,1 % der Probanden der AMSA-Gruppe kam es zur klinisch relevanten Verbesserung der Riechfunktion um mindestens 6 Punkte. Nach zwei Monaten wurde ein SDI-Wert von 18,2 Punkten gemessen. Man sollte darauf hinweisen, dass bei der topischen Therapie als Wirkstoff nicht Dexamethason, sondern Prednisolon verwendet wurde. Auch die Menge des verabreichten Medikaments war unterschiedlich: 1,152 mg Dexamethason bei unserer Studie gegen Gesamtdosis von 25 mg Prednisolon bei der Studie von Fleiner. Dexamethason und Prednisolon unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirkungsstärke zugunsten des Dexamethasons (1 mg Dexamethason ist dem 7,5 mg Prednisolon äquivalent) (Henzen 2003; Kaiser et al. 2002). Somit entsprechen 1,152 mg Dexamethason hinsichtlich ihrer Wirkungsstärke einer Menge von 8,44 mg Prednisolon. Daraus ergibt sich, dass bei der Studie von F. Fleiner et al. eine dreifach höhere Dosis des Kortisons durch Druckstoß-Inhalation verabreicht wurde. Auch der Therapiezeitraum war bei der Studie von Fleiner et al. länger. Eine weitere Besonderheit der Studie besteht darin, dass von 38 Probanden 21 Studienteilnehmer (sinunasale Ätiologie n=8 (38,1 %), postinfektiöse Ätiologie n=7 (33,3 %), idiopathische Ätiologie n=6 (28,6 %)) anschließend eine topische Behandlung mit einem cortisonhaltigem Nasenspray (Mometason-Spray, Nasonex®) erhielten.

Bei einigen Probanden konnte trotz der Annahme einer zeitlich limitierten antiinflammatorischen Wirkung des Dexamthasons eine Zunahme der Riechleistung von 1 zur 3 Sitzung beobachtet werden (Hummel et al. 2009; Fleiner et al. 2012). Dieses Phänomen kann am wahrscheinlichsten durch den „Riechtrainingseffekt“ erklärt werden. Das bedeutet, dass die Probanden im Laufe der Studie mehr Aufmerksamkeit dem Geruchssinn geschenkt haben. Ein solches ständiges „Training“ des Riechapparates führte möglicherweise zur Erhöhung ihrer Geruchsfunktion. Diese Vermutung muss jedoch aufgrund der mangelhaften Daten zur Untersuchung der Beeinflussung des Riechtrainings der Riechfunktion bei Patienten mit sinunasalen Riechstörungen kritisch hinterfragt werden.

In dieser Arbeit konnten folgende Ergebnisse gezeigt werden:

- (1) eine signifikante Verbesserung der Riechfunktion bei CRS-Patienten unter Behandlung mit topischen Steroiden;
- (2) keine Überlegenheit der AMSA-Vorrichtung gegenüber dem herkömmlichen Nasenspray hinsichtlich der olfaktorischen Verbesserung;
- (3) vorübergehende Wirkung von topischen Steroiden mit Verschlechterung der olfaktorischen Leistung bei Beendigung der topischen Steroidtherapie.

Zwei pathophysiologische Mechanismen der olfaktorischen Beeinträchtigung bei CRS-Patienten werden diskutiert: eine mechanische Stauung und ein entzündlicher Prozess in der respiratorischen/ olfaktorischen Schleimhaut (Doty, 2001, Klimek, 1997). Der Mechanismus der Verbesserung der Riechfunktion mit AMSA oder Nasenspray kann mit dieser Studie nicht erklärt werden. Jedoch zeigten die bisherigen Studien (Weber et al., 1999, Bateman et al., 2002), dass mit dem konventionellen Nasenspray verabreichte Substanzen nur den vorderen Teil der Nase erreichen.

Eine signifikante olfaktorische Verbesserung nach der Verwendung von topischen Steroiden, die in unserer Studie gezeigt werden konnte, bestätigt die Ergebnisse einer früheren Studie, die den Nutzen der topischen Steroidtherapie bei Patienten mit nasaler Polyposis (Penttilä et al., 2000) beschreibt. Verschlechterung der olfaktorischen Funktion nach Beendigung der Therapie führte uns zu der Annahme, dass die Verbesserung der Riechfunktion direkt auf die topische Dexamethasontherapie zurückzuführen ist. Die mit der AMSA-Vorrichtung erzielte olfaktorische Verbesserung war vergleichbar mit den bisherigen Berichten (Goektas et al., 2013), jedoch konnte keine Überlegenheit gegenüber dem herkömmlichen Nasenspray gezeigt werden. Darüber hinaus ist die klinische Bedeutung der Verbesserung von 2 bis 3 Punkten im SDI-Score diskutierbar, da die subjektive Verbesserung bei einer Verbesserung von 5,5 Punkten im SDI-Score zuverlässig vorliegt (Gudziol et al., 2006).

Die Kenntnis über den Einfluss der Olfaktion auf die Lebensqualität einerseits und Nebenwirkungen durch systemische Anwendung von Glukokortikosteroiden andererseits macht die Untersuchung neuer Optionen in der Therapie von sinunasalen Riechstörungen notwendig.

5.6 Beobachtete Nebenwirkungen

In unserer Studie wurden alle Studienteilnehmer bezüglich Verträglichkeit und Nebenwirkungen beobachtet. So berichtete eine Patientin der SPRAY-Gruppe, dass sie am zwölften Therapietag kleine Blutbeimengungen im nasalen Sekret beim Putzen der Nase beobachtet hat. Auf die genaue Nachfrage gab die Patientin an, dass die oben erwähnte Symptomatik noch vor dem Therapiebeginn bekannt war und macht somit die Anwendung von Dexamethason als verantwortlich für die beobachtete nasale Blutung unwahrscheinlich. Bei restlichen Probanden sowohl der SPRAY, als auch der AMSA-Gruppe konnten während der gesamten Studie keine Nebenwirkungen beobachtet werden, die auf die lokale Anwendung von Dexamethason zurückgeführt werden konnten.

6 Zusammenfassung

Topische Kortikosteroidtherapie bei sinunasalen Riechstörungen: Vergleich von zwei Applikationsmethoden

Chronische Rhinosinusitis gehört zu den häufigsten Ursachen einer olfaktorischen Dysfunktion mit einer Prävalenz von 60-80 % bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis (Litwack et al., 2009; Jiang et al., 2008). Sinunasale Geruchsstörungen gehören zu den Formen der olfaktorischen Beeinträchtigung, die erfolgreich mit Steroiden, Antibiotika, Nasenspülungen oder durch chirurgische Eingriffe behandelt werden können (Fokkens et al., 2012).

Die Wirksamkeit von systemischen Steroiden bei der Verbesserung der olfaktorischen Funktion bei Patienten mit CRS konnte in mehreren Studien gezeigt werden (Alobid et al., 2014, Vaidyanathan et al., 2011, Heilmann et al., 2004). Allerdings zeigen topische Steroide typischerweise nicht den erwarteten positiven Effekt auf die Geruchswahrnehmung (Keith et al., 2000; Friedman et al., 2012, Heilmann et al., 2004). Ein möglicher Grund für einen solchen Mangel an olfaktorischer Verbesserung könnte sein, dass topische Steroide den olfaktorischen Spalt nicht erreichen (Scheibe et al., 2008).

Zur Verbesserung der Verteilung der topischen Steroide wurden verschiedene Verfahren getestet, wie z. B. das Einbringen der Nasentropfen in verschiedenen Kopfpositionen oder Verwendung unterschiedlicher Verabreichungsvorrichtungen (Mori et al. 2012; Scheibe et al., 2008; Kayarkar et al., 2002). AMSA (aerosoliseur manosonique automatique, Schumacher und Partner GmbH, Dausenau, Deutschland) ist eine Vorrichtung, die Inhalation von Aerosolen mit Vibration und Druckstoß kombiniert und optimale endonasale Verteilung des Aerosols erlaubt (Badré et al., 1979). Die Anwendung dieses Gerätes zeigte vor kurzem eine Verbesserung des Riechvermögens bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis (Goektas et al., 2013).

Das Ziel der Studie war es, den Unterschied zwischen intranasaler Kortisontherapie mittels Druckstoß-Inhalation (AMSA) und dem herkömmlichen Nasenspray in Bezug auf die olfaktorische Verbesserung bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis zu untersuchen. Die Hypothese war, dass die druckgepulste nasale Inhalation dem herkömmlichen Nasenspray im Hinblick auf die olfaktorische Funktion überlegen sei.

Patienten mit olfaktorischer Beeinträchtigung durch chronische Rhinosinusitis mit und ohne nasale Polypen wurden in die Studie aufgenommen. An der Studie nahmen männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren teil, die sich aufgrund ihrer Riechbeschwerden an der HNO-Universitätsklinik vorstellten und bestimmte Einschlusskriterien erfüllten. Es wurden nur Patienten mit sinunasalen Riechstörungen, wie z. B. chronischer Nasennebenhöhlenentzündung, in die Auswertung eingeschlossen. Nach einer gründlichen Untersuchung durch einen HNO-Facharzt konnten insgesamt 29 Patienten in diese Studie aufgenommen werden. Alle Patienten hatten olfaktorische Beeinträchtigung durch chronische Rhinosinusitis mit und ohne Nasenpolypen. Die Patienten wurden pseudorandomisiert in zwei Untersuchungsgruppen verteilt. Die erste Gruppe (n=16) verwendete Dexamethason-Rhinospray Solupen® sine, ein herkömmliches Nasenspray, das 0,15 mg /g Dexamethason-Dihydrogenphosphatdinatrium enthält. Jeder Proband sollte das Spray über einen Zeitraum von 12 Tagen selbständig zu Hause anwenden. Es sollten pro Nasenloch morgens und abends je zwei Sprühstöße appliziert werden. Die topische Kortikosteroidtherapie mit dem Druckstoß-Inhalator (AMSA®) (zweite Gruppe, n=13) umfasste insgesamt zehn Sitzungen innerhalb von 12 Tagen. Ähnlich wie beim herkömmlichen Nasenspray, wurde Dexamethason Dihydrogenphosphatdinatrium in identischer Tagesdosis (0,1152 mg/Tag Dexamethason) als Inhalationslösung verwendet. Der Vernebler sollte mindestens fünf Minuten laufen. Simulationsversuche an physischen Modellen ergaben eine 100-fach erhöhte Aerosolpenetration bei Überdruckstoßmomenten im Gegensatz zu einfachen Aerosol-Verneblern (Badré et al., 1979).

Alle Patienten wurden mit dem Sniffin-Sticks-Test (Hummel et al., 1997) vor und zwei Wochen nach der topischen Steroidtherapie olfaktorisch getestet. Der dritte Test wurde sechs Wochen nach Beenden der Therapie durchgeführt.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht und Größenverteilung (SPRAY: 7 Männer, 9 Frauen, Alter $56,7 \pm 15$ Jahre, Gewicht $75,7 \pm 14$ kg, Größe 171 ± 8 cm); (AMSA: 7 Männer, 6 Frauen, Alter $56,2 \pm 15$ Jahre ($p = 0,94$), Gewicht von $81,4 \pm 18,4$ kg ($p = 0,35$), Größe 169 ± 8 cm ($p = 0,73$)). Darüber hinaus gab es keinen Unterschied bei der Verteilung der Polypengröße zwischen den Untersuchungsgruppen (Spray (n): CRSwNP: Grad I: 1, Grad II: 1, Grad III: 1, CRSsNP: 13, AMSA (n): CRSsNP: Grad I: 2, Grad II: 0, Grad III: 1, CRSsNP: 10).

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der olfaktorischen Funktion vor der initialen Behandlung, zwei und acht Wochen nach der Therapie mit Dexamethason gezeigt werden [$F(2; 50) = 4,93$, $p = 0,01$]. Die Verbesserung der SDI-Werte nach zwei Wochen der topischen Steroid-Anwendung war signifikant ($p = 0,005$). Jedoch konnte weder eine signifikante

Wechselwirkung zwischen den Faktoren "SDI" und "Art der Anwendung" [$F(2; 50) = 0,18, p = 0,82$], noch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Anwendungsformen nachgewiesen werden [$F(1, 25) = 0,04, p = 0,95$].

Die nachweisbare Verbesserung der SDI-Punktzahl nach zwei Wochen betrug durchschnittlich 2,2 Punkte in der AMSA-Gruppe und 2,1 Punkte in der Nasenspray-Gruppe. Nach acht Wochen (zwei Wochen Therapie, gefolgt von sechs Wochen ohne Therapie) konnte für beide Therapieformen eine signifikante Verschlechterung der Olfaktion gegenüber den Ausgangswerten gezeigt werden (AMSA: 1,8 Punkte, Nasenspray: 1,2, $p = 0,005$).

Angesichts der Tatsache, dass beide Therapiemethoden eine ähnlich beschränkte olfaktorische Verbesserung zeigten, ist fragwürdig, ob die Verbesserung von nasaler Abschwellung, oder von den Effekten am olfaktorischen Spalt herrührt. Ob die systemischen Effekte von endonasal appliziertem hochwirksamen Dexamethason zu einer olfaktorischen Verbesserung beitragen, bleibt unklar. Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei CRS-Patienten, die topisch mit Betamethason behandelt wurden, wurden bereits nachgewiesen (Fowler et al., 2002). Da es noch schwache Hinweise auf eine klinisch relevante quantitative olfaktorische Verbesserung bei CRS-Patienten mit topischen Steroiden gibt, bleibt der Nutzen der topischen Steroidtherapie unabhängig von jeglichen Applikationsmethoden eine Debatte. Im Gegensatz zur aktuellen Literatur (Goektas et al., 2013) können wir AMSA als eine wirksame Therapie bei olfaktorischen Störungen aufgrund von CRS nicht empfehlen, da die klinisch relevante olfaktorische Verbesserung begrenzt ist und keine Überlegenheit gegenüber dem herkömmlichen Nasenspray gezeigt werden konnte. Jedoch macht die Kenntnis über den Einfluss der Olfaktion auf die Lebensqualität einerseits und Nebenwirkungen durch systemische Anwendung von Glukokortikosteroiden andererseits klar, dass im Allgemeinen ein erheblicher Verbesserungsbedarf in der topischen Behandlung und/oder Alternativen bei der Therapie der Patienten mit sinunasalen Riechstörungen besteht.

7 Summary

Olfaction in chronic rhinosinusitis: comparing two different endonasal steroid application methods.

Chronic rhinosinusitis is amongst the most common causes of olfactory dysfunction with a prevalence of 60–80 % in patients with chronic rhinosinusitis (Litwack et al. 2009; Jiang et al. 2008). Smell disorders related to sinonasal disease belong to the forms of olfactory impairment that can be successfully treated, with options related to steroids, antibiotics, nasal lavages, or the possibility of surgical interventions (Fokkens et al., 2012).

The efficacy of systemic steroids in olfactory improvement in CRS patients could be shown in several studies (Alobid et al., 2014; Vaidyanathan et al., 2011; Heilmann et al., 2004). However, topical steroids typically have not been shown to exhibit the expected positive effect on olfaction (Keith et al., 2000; Friedman et al., 2012; Heilmann et al., 2004). One possible reason for such lack of olfactory improvement might be that topical steroids do not reach the olfactory cleft (Scheibe et al., 2008).

A recent study demonstrating a significant increase of osteonecrosis occurrence after short-term oral steroid intake (Dilisio, 2014) showed again the importance of conservative systemic steroid prescription and the need of alternative treatment methods.

To improve topical steroid distribution, various methods have been shown where nasal drops have been used in different head positions or different application devices have been investigated (Mori et al., 2012; Scheibe et al., 2008; Kayarkar et al., 2002). AMSA (aerosoliseur manosonique automatique, Schumacher and Partner GmbH, Dausenau, Germany), a device using a combination of pressure and vibration (Schumacher & Partner GmbH) to distribute steroid aerosol endonasally, was recently shown to improve olfaction in patients with chronic rhinosinusitis (Goektas et al., 2013).

The aim of the study was to investigate the difference between topical steroid distribution using pressure-pulsed nasal inhalation (AMSA) and the conventional nasal spray with respect to olfactory improvement in patients with chronic rhinosinusitis. The hypothesis was that pressure-pulsed nasal inhalation would be superior to the conventional nasal spray in terms of olfactory function.

Patients with olfactory impairment due to chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps (CRSw/sNP) were included in the study. Exclusion criteria were age younger than 18 and older than 75 years, cystic fibrosis, contraindications for topical or systemic steroid therapy, pregnancy, olfactory dysfunction due to other reasons than sinonasal, disease affecting central functions like Parkinson's or Alzheimer disease, cerebral infarction, or trauma with cerebral involvement.

After thorough examination through an ENT specialist which included nasal endoscopy, a total number of 29 patients could be included in this study. All patients had olfactory impairment due to chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Patients were distributed in a pseudorandomised manner into two application groups. Group 1 (n = 16) using the conventional nasal spray and group 2 (n = 13) using the pressure-pulsed nasal inhalation (AMSA).

The first group used Dexamethasone Rhinospray N sine, a conventional nasal spray containing dexamethasone dihydrogen phosphate dinatrium (0.15 mg/g), and two sprays per nostril twice a day (dexamethasone 82 µg/day) over a period of 12 days. Patients were instructed to point the tip of the spray towards the olfactory cleft while spraying. The second group using AMSA had a total of ten applications of 5 min each within a period of 12 days.

All patients underwent olfactory testing using the "Sniffin' Sticks" test (Hummel et al., 1997) before and 2 weeks after topical steroid therapy. A third test was performed 6 weeks after having completed the therapy.

There was no significant difference in age, sex, weight, and height distribution of patients between the groups (spray: 7 men, 9 women, [age 56.7 ± 15 years, [weight 75.7 ± 14 kg, [height 171 ± 8 cm; AMSA: 7 men, 6 women; [age 56.2 ± 15 years ($p = 0.94$), [weight 81.4 ± 18.4 kg ($p = 0.35$), [height 169 ± 8 cm ($p = 0.73$). Furthermore, there was no difference in distribution of polyp size between both groups (spray (n): CRSwNP: grade I: 1, grade II: 1, grade III: 1, CRSsNP: 13; AMSA (n): CRSsNP: grade I: 2, grade II: 0, grade III: 1; CRSsNP: 10.

A significant difference between the olfactory function at baseline, 2, and 8 weeks could be shown [$F(2; 50) = 4.93$, $p = 0.01$]. Improvement of the TDI score after 2 weeks of topical steroid application was significant ($p = 0.005$). However, neither a significant interaction between the factors "TDI" and "type of application" [$F(2; 50) = 0.18$, $p = 0.82$] nor a significant difference between the two application forms could be shown [$F(1; 25) = 0.04$, $p = 0.95$].

The demonstrated improvement in TDI score at 2 weeks was on average 2.2 points using AMSA and 2.6 points using nasal spray. While clinically relevant improvement of the TDI score of 5.5 points or more could be found in two patients within the AMSA group, similar improvement could be shown in five patients in the spray group. At 8 weeks (2 weeks of therapy followed by 6 weeks without therapy), a significant deterioration of olfaction back to baseline scores could be shown for both therapies (AMSA: decrease 1.8 points, nasal spray: 1.2, $p = 0.005$).

Given the fact that both devices showed similarly limited olfactory improvement, it is questionable whether the improvement results from the nasal decongestion or from the effects on the olfactory cleft. Whether systemic effects of endonasally applied but highly potent dexamethasone are contributing to olfactory improvement remains unclear, but changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in CRS patients treated topically with betamethasone have been demonstrated already (Fowler et al., 2002). And finally, as there is still weak evidence of clinically relevant quantitative olfactory improvement in CRS patients treated, with topical steroids, the benefit of topical steroid therapy, regardless of any application methods, remains a matter of debate. Therefore, contrary to current literature (Goektas et al., 2013), we cannot recommend AMSA as an effective therapy in olfactory disorders due to CRS as clinically relevant olfactory improvement is limited and no superiority over the conventional nasal spray could be shown. But knowing, on the one hand, the impact of olfaction on the quality of life (Croy et al., 2014) and, on the other hand, the potential adverse effects from systemic corticosteroid intake (Fardet et al., 2007), there is still a clear need of improvement in topical therapy and/or alternatives in general in the treatment of CRS patients.

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Terminologie der Riechstörungen	18
Tabelle 2:	Darstellung der Ein-und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer	31
Tabelle 3:	Dosierungen des Medikaments	36
Tabelle 4:	Testung des Verneblers im Labor	37
Tabelle 5:	Altersadaptierte Einteilung der Testergebnisse (SDI-Wert)	40
Tabelle 6:	Zusammenfassung der Patienten in 5 Kategorien in Abhängigkeit von Beeinträchtigung der Lebensqualität durch chronische Sinusitis	41
Tabelle 7:	Gruppenstatistik	42
Tabelle 8:	Asthma und Allergien unter Studienteilnehmern	45
Tabelle 9:	Vier-Punkt-Skala für Polypen nach Lund und McKay	45
Tabelle 10:	Patienteneinteilung in Abhängigkeit vom Grad der Polypen (vor Beginn der Therapie)	46
Tabelle 11:	Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich der Polypenverteilung vor Beginn der Therapie. Chi-Quadrat-Tests	108
Tabelle 12:	Beurteilung der Nasenschleimhaut und Nasensekretion (vor Beginn der Therapie)	47
Tabelle 13:	Rötung und Schwellung der nasalen Schleimhaut vor Beginn der Therapie. Chi-Quadrat-Tests	100
Tabelle 14:	Beurteilung der Nasensekretion (vor Beginn der Therapie)	101
Tabelle 15:	Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich der Nasendurchgängigkeit vor Beginn der Therapie	109
Tabelle 16:	Anzahl der Patienten mit bzw. ohne subjektive Beeinträchtigung des Schmeckempfindens vor Beginn der Therapie	48

Tabelle 17:	Anzahl der Patienten mit Phantosmie bzw. Parosmie	48
Tabelle 18:	Riechtestergebnisse beider Untersuchungsgruppen vor Beginn der Therapie	50
Tabelle 19:	Veränderung der Riechschwelle, der Diskrimination und der Identifikation bei der zweiten und dritten Sitzungen im Vergleich zu den Riechtestergebnissen der bei der ersten Sitzung durchgeführten Testung der Riechfunktion. Untersuchungsgruppe: AMSA	51
Tabelle 20:	Ergebnisse der Riechprüfung bei AMSA-Patienten vor Beginn der Therapie, 14 Tage und 8 Wochen nach Abschluss der Therapie (gesamt und getrennt)	52
Tabelle 21:	Direkter Vergleich der SDI-Werte sowie der einzelnen SDI-Werte aller drei Sitzungen bei AMSA-Gruppe. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben	53
Tabelle 22:	Veränderung der Riechschwelle, der Diskrimination und der Identifikation bei der zweiten Sitzung im Vergleich zu Riechergebnissen der bei der ersten Sitzung durchgeführten Testung der Riechfunktion. Untersuchungsgruppe: SPRAY	54
Tabelle 23:	Ergebnisse der Riechprüfung bei SPRAY-Patienten vor Beginn der Therapie, 14 Tage und 8 Wochen nach Abschluss der Therapie (gesamt und getrennt)	55
Tabelle 24:	Direkter Vergleich der SDI-Werte sowie der einzelnen SDI-Werte aller drei Sitzungen bei SPRAY-Gruppe. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben	56
Tabelle 25:	Vergleich der SDI-Werte aller 3 Sitzungen zwischen AMSA- und SPRAY-Gruppen	57
Tabelle 26:	Die Mittelwerte der Scores zur Beurteilung von Schwellung und Rötung für alle Sitzungen bei AMSA- und SPRAY- Patienten	59

Tabelle 27:	Zahl der Patienten mit bzw. ohne Nasenlaufen	60
Tabelle 28:	Die Mittelwerte der Scores zur Beurteilung von Nasensekretion für alle Sitzungen bei AMSA- und SPRAY-Patienten	61
Tabelle 29:	RSBI von beiden Untersuchungsgruppen vor Beginn der Therapie	63
Tabelle 30:	Einteilung des RSBI-Gesamtscores in Klassen	63
Tabelle 31:	RSBI vor Beginn der Therapie. Vergleichsgruppen: SPRAY und AMSA (Test bei unabhängigen Stichproben)	110
Tabelle 32:	Vergleich der RSBI-Mittelwertdifferenzen zwischen den einzelnen Sitzungen, getrennt für jede Untersuchungsgruppe	64
Tabelle 33:	Vergleich der Gesamtstärke der Nasen- und Nasennebenhöhlen-Beschwerden Patienten der AMSA- und SPRAY-Gruppe. Test bei unabhängigen Stichproben	110
Tabelle 34:	Mittelwerte der Summenscores für subjektive Einschätzung des Riechvermögens	66
Tabelle 35:	Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich der Nasendurchgängigkeit 2 Wochen nach Beginn der Therapie	111
Tabelle 36:	Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich der Nasendurchgängigkeit 8 Wochen nach Beginn der Therapie	111
Tabelle 37:	Vergleich der Mittelwerte der Scores für Schmeckstörung zwischen den Untersuchungsgruppen	68
Tabelle 38:	Anzahl der Patienten mit Phantosmie/Parosmie in Abhängigkeit von der Sitzung und Gruppenzugehörigkeit	69

10 Literaturverzeichnis

Alobid, I., Benitez, P., Cardelus, S., de Borja Callejas, F., Lehrer-Coria, E., Pujols, L., Picado, C., Mullol, J. (2014). Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope* 124: 50–56.

Aumüller, G., Aust, G., Engele, J., Kirsch, J., Maio, G., Mayerhofer, A., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spanel-Borowski, K., Wennemuth, G., Wolff, W., Wurzing, L. J., Zilch, H.G. (2014). *Duale Reihe Anatomie, Aufbau von Nase und Nasennebenhöhlen*, 3. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.

Auphan, N., DiDonato, J.A., Rosette, C., Helmsberg, A., Karin, M. (1995). Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 270: 286-290.

AWMF online (2007). Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. (Aktualisiert am: Oktober 2012) URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-050.html> (07.08.2014, 15:46).

Axel, R. (1995). The molecular logic of smell. *Sci. Am.* 273(4):154-9.

Bachert, C., Borchard, U., Wedi, B., Klimek, L., Rasp, G., Riechelmann, H., Schultze-Werninghaus, G., Wahn, U., Ring, J. (2006). Allergic rhinoconjunctivitis. Guidelines of the DGAI in association with the DDG. *J. Deutsche Dermatologische Gesellschaft* 4: 264-275.

Bachert, C., Gevaert, P. (2008). Effect of intranasal corticosteroids on release of cytokines and inflammatory mediators. *Allergy* 21: 116-23.

Bachert, C., Gevaert, P., van Gauwenberge, P. (2002). Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 57: 480-7.

Bachert, C., Gevaert, P., Holtappels, G., Johansson, S.G., van Cauwenberge, P. (2001). Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol* 107: 607-614.

Badre, R., Guillemin, R. (1979). Diffusion and retention of therapeutic aerosols in upper airways. *Poumon Coeur* 35: 341-347.

Bamberger, C.M., Schulte, H.M., Chrousos, G.P. (1996). Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr. Rev.* 17: 245-261.

- Baraniuk, J.N.** (1997). Pathogenesis of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99: 763- 72.
- Bateman, N.D.,** Whymark, A.D., Clifton, N.J., Woolford, T.J. (2002). A study of intranasal distribution of azelastine hydrochloride aqueous nasal spray with different spray techniques. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 27: 327-330.
- Bauchau, V.,** Durham, S.R, (2004). Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur. Respir. J.* 24: 758-64.
- Beato, M.,** Herrlich P., Schutz, G. (1995). Steroid hormone receptors: many actors in search of a plot. *Cell.* 83: 851-857.
- Behrbohm, H.,** Kaschke, O., Sydow, K. (1995). Der Einfluss des pflanzlichen Sekretolytikums Gelomyrtol forte auf die mukoziliäre Clearance der Kieferhöhle. *Laryngorhinootologie* 74: 733-7.
- Benammar-Englmaier, M.,** Hallermeier, J.K., Englmaier, B. (1990). Alpha-mimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography. *Digitale Bilddiagn.* 10: 46-50.
- Berkiten, G.,** Salturk, C., Topaloglu, I. (2013). Efficacy of systemic steroid treatment in sinonasal polyposis. *J. Craniofac. Surg.* 24: 305-8.
- Blaeser, C.** (2013). Die Behandlung der Rhinosinusitis durch Dexamethason: eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie, URL: <https://d-nb.info/1034434527/34> (02.05.2015 14:56).
- Bobic, S.,** van Drunen, C.M., Callebaut, I., Hox, V., Jorissen, M., Fokkens, W.J., Hellings, P.W. (2010). Dexamethasone-induced apoptosis of freshly isolated human nasal epithelial cells concomitant with abrogation of IL-8 production. *Rhinology* 48: 401-7.
- Briner, H.R.,** Simmen, D. (1999). Smell Diskettes as Screening Test of Olfaction. *Rhinology* 37: 145-148.
- Bousquet, J.,** Khaltsev, N., Cruz, A.A. (2008). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen). *Allergy* 63: 8-160.
- Bousquet, J.,** Van Cauwenberge, P., Khaltsev, N. (2001). Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108: 147-334.

Butenandt, A, Hecker, E. (1961). Synthese des Bombykols, des Sexullockstoffes des Seidenspinners, und seiner geometrischen Isomeren. *Angew. Chem.* 73: 349-416.

Buttgereit, F., Dimmeler, S., Neugebauer, E., Burmester, G.R. (1996). Wirkungsmechanismen der hochdosierten Glukokortikoidtherapie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 121: 248-252.

Buttgereit, F., Scheffold, A. (2002). Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids* 67: 529-534.

Buttgereit, F., Wehling, M., Burmester, G.R. (1998). A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheumatism* 5: 761-7.

Caplin, I, Haynes, J.T., Spahn, J. (1971). Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann. Allergy* 29: 631-634.

Croy, I., Nordin, S., Hummel, T. (2014). Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem Senses* 39: 185–194.

Croxtall, J.D, Choudhury, Q., Flower, R.J. (2000). Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent,transcription-independent mechanism. *Br. J. Pharmacol.* 130: 289-298.

Czerny, M.S., Namin, A., Gratton, M.A., Antisdell, J.L. (2014). Histopathological and clinical analysis of chronic rhinosinusitis by subtype. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 4: 463-9.

Damm, M., Eckel, H.E., Streppel, M., Jungehülsing, M., Stennert, E. (2000). Dependence of uni- and bilateral olfactory capacity on nasal airflow in patients with chronic rhinosinusitis. *HNO* 48: 436-443.

Damm, M., Quante, G., Jurk, T., Sauer, J.A. (2004). Nasal colonization with *Staphylococcus aureus* is not associated with the severity of symptoms or the extent of the disease in chronic rhiosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131: 200-206.

Damm, M., Quante, G., Rosenbohm, J., Rieckmann, R. (2006). Proinflammatory effects of *Staphylococcus aureus* exotoxin B on nasal epithelial cells. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 134(2): 245-9.

Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H.E., Kreft, M.P., Klussmann, J.P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.B., Hummel, T. (2004). Riechstörungen. Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. HNO 52:112-120.

Damm, M., Vent, J., Schmidt, M., Theissen, P., Eckel, H.E., Lötsch, J., Hummel, T. (2002). Intranasal volume and olfactory function. Chem. Senses 27(9): 831-9.

Dauderer, M. (2001). Klinische Toxikologie. URL: <https://toxcenter.org/stoff-infos/d/dexamethason.pdf> (12.07.2016 10:33).

Davies, T.H., Ning, Y.M., Sanchez, E.R. (2002). A new first step in activation of steroid receptors: hormone-induced switching of FKBP51 and FKBP52 immunophilins. J. Biol. Chem. 277(7): 4597-4600.

Demoly, P. (2008). Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. Am. J. Otolaryngol. 29(6): 403-13.

Dilisio, M.F. (2014). Osteonecrosis following short-term, low-dose oral corticosteroids: a population-based study of 24 million patients. Orthopedics 37(7): 631–636.

Doty, R.L., Deems, D., Steller, S. (1998). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. Neurology 38: 1237-44.

Doty, R.L., Mishra, A. (2001). Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. Laryngoscope 111(3): 409–423.

Drouin, J., Sun, Y.L., Chamberland, M., Gauthier, Y., De Lean, A., Nemer, M., Schmidt, T.J. (1993). Novel glucocorticoid receptor complex with DNA element of the hormone-repressed POMC gene. The European Molecular Biology Organization J. 12(1): 145-156.

Falkenstein, E., Norman, A.W., Wehling, M. (2000). Mannheim classification of nongenomically initiated (rapid) steroid action(s). J. Clin. Endocrinol. Metab. 85(5): 2072-2075.

Fardet, L., Kassir, A., Cabane, J., Flahault, A. (2007). Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. Drug Saf. 30(10): 861– 881.

Fava, R.A., McKanna, J., Cohen, S. (1989). Lipocortin I (p35) is abundant in a restricted number of differentiated cell types in adult organs. J. Cell Physiol. 141(2): 284- 293.

Fein, B.T., Kamin, P.B., Fein, N.N. (1996). The loss of sense of smell in nasal allergy. *Ann. Allergy* 24(6): 278–283.

Ferguson, D.C., Hoenig, M. (2001). Glucocorticoids, Mineralocorticoids, and Steroid Synthesis Inhibitors. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* Iowa State University Press, Ames (USA), 8. Edition 649-671.

Fleiner, F. (2010). Pressure-pulsed cortisone therapy in smelling disorders. *Laryngorhinootologie* 89(10): 590-1.

Fleiner, F., Goktas, O. (2011). Topical beclomethasone in the therapy of smelling disorders- a new application technique. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 63(1):5-9.

Fleiner, F., Lau, L., Göktas, Ö. (2010). Intranasale Kortisontherapie mittels Druckstoß-Inhalation- POSTER; GMS Current Posters in Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie.

Fleiner, F., Lau, L., Göktas, Ö., (2012). Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear Nose Throat Journal* 91(5): 198-203, 215.

Fokkens, W., Lund, V., Mullol, J. (2007). European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol. Suppl.* 20: 1-136.

Fokkens, W.J., Lund, V.J., Mullol, J., Bachert, C., Alobid, I., Baroody, F., Cohen, N., Cervin, A., Douglas, R., Gevaert, P., Georgalas, C., Goossens, H., Harvey, R., Hellings, P., Hopkins, C., Jones, N., Joos, G., Kalogjera, L., Kern, B., Kowalski, M., Price, D., Riechelmann, H., Schlosser, R., Senior, B., Thomas, M., Toskala, E., Voegels, R., Wang, de Y., Wormald, P.J. (2012). European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 23:1-298.

Förster, G., Damm, M., Gudziol, H., Hummel, T., Hüttenbrink, K.B., Just, T., Muttray, A., Seeber, H., Temmel, A., Welge-Lüssen, A. (2004). Riechstörungen. Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO* 52: 679-684.

Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. (1987). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Mannheim. Hrsg.: Rummel, W.

Fowler, P.D., Gazis, A.G., Page, S.R., Jones, N.S. (2002). A randomized double-blind study to compare the effects of nasal fluticasone and betamethasone on the hypothalamo-pituitary-

adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 27(6): 489-493.

Friedman, M., Hamilton, C., Samuelson, C.G. Maley, A., Wilson, M.N., Venkatesan, T.K., Joseph, N.J. (2012). Dead Sea salt irrigations vs saline irrigations with nasal steroids for symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized, prospective double-blind study. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2(3): 252–257.

Fukazawa, K., Fujii, M., Tomofuji, S., Ogasawara, H., Seo, W., Sakagami, M. (1996). Local injection of dexamethasone acetate suspension into the nasal mucosa in cases of olfactory disturbance. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 102(10): 1175-83.

Garbutt, J.M., Banister, C., Spitznagel, E., Piccirillo, J.F. (2012). Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 307(7): 685-92.

Grevers, G. (2009). Aufbau und Funktion von Nase und Nasennebenhöhlen, URL: <http://www.gesundheit-heute.de/gh/ebene3.html?id=1467> (05.04.2016, 11:35).

Ge, Y., Tsukatani, T., Nishimura, T., Furukawa, M., Miwa, T. (2002). Cell death of olfactory receptor neurons in a rat with nasosinusitis infected artificially with *Staphylococcus*. *Chem. Senses* 27: 521-527.

Gevaert, P., Holtappels, G., Johansson, S.G. (2005). Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 60(1): 71-9.

Gibberd, F.B., Feher, M.D., Sidey, M.C., Wierzbicki, A.S. (2004). Smell testing: an additional tool for identification of adult Refsums disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75(9): 1334-6.

Goektas, O., Lau, L., Olze, H. (2013). Treatment of chronic rhinosinusitis with pressure-pulsed corticosteroid inhalation. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 65: 402-405.

Goulding, N.J., Guyre, P.M. (1993). Glucocorticoids, lipocortins and the immune response. *Curr. Opin. Immunol.* 5(1): 108-113.

Gudziol, V., Lotsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., Hummel, T. (2006). Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope* 116(10): 1858-1863.

Kaiser, H., Kley, H.K., Andus, T. (2002). Cortisontherapie: Kortikoide in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.

Hatt, H. (2007). Physiologie des Menschen, Geschmack und Geruch. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Hrsg.: Schmidt, R.F., Thews, G., Lang, F. (30. Auflage), 428-436.

Hayashi, R., Wada, H., Ito, K., Adcock, I.M. (2004) Effects of glucocorticoids on gene transcription. Eur. J. Pharmacol. 500(1-3): 51-62.

Harf, R. (2013). Pollinosis: drug treatments. Rev. Mal. Respir. 30(6): 458-62.

Hawkes, C. (2006). Olfaction in neurodegenerative disorder. Adv. Otorhinolaryngol. 63: 133-51.

Heilmann, S., Huettenbrink, K. B., Hummel T. (2004). Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. Am. J. Rhinol. 18: 29-33.

Hellquist, H.B. (1996). Nasal polyps update. Histopathology. Allergy Asthma Proc.17: 237-242.

Henzen, C. (2003). Therapie mit Glukokortikoiden: Risiken und Nebenwirkungen. Schweiz Med. Forum 19(7): 442-6.

Hirata, F., Schiffmann, E., Venkatasubramanian, K., Salomon, D., Axelrod, J. (1980). A phospholipase A2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77(5): 2533-2536.

Hopkins, C., Browne, J.P., Slack, R., Lund, V., Brown, P. (2007). The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? Otorhinolaryngol. Head Neck Surg. 137(4): 555-61.

Hosemann, W. (2004). Nasal surgery: evidence of efficacy. Nasal surgery for chronic rhinosinusitis evidence of efficacy? Rhynology 42(4): 246-248.

Hotchkiss, W. (1956). Influence of prednisone on nasal polyposis with anosmia; preliminary report. AMA Arch. Otolaryngol. 64(6): 478-9.

Hulse, K.E. (2016). Immune Mechanisms of Chronic Rhinosinusitis. Curr. Allergy Asthma Rep. 16(1):1.

Hummel, T., Huttenbrink, K.B. (2005). Sinunasal bedingte Riechstörungen. Ursachen, Folgen, Epidemiologie und Therapie. HNO, 53 Suppl. 1: S26-S32.

Hummel, T., Rothbauer, C., Barz, S., Grosser, K., Pauli, E., Kobal, G. (1998). Olfactory function in acute rhinitis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 855: 616-24.

Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., Hüttenbrink, K.B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. Laryngoscope 119(3): 496-9.

Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E., Kobal, G. (1997). Sniffin' Sticks: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem. Senses 22(1): 39-52.

Hummel, T., Antje, W.L. (2008). Riech- und Schmeckstörungen, Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze, Thieme Verlag Stuttgart, ISBN-10: 3-13147-811X.

Hüttenbrink, K.B., Hummel, T., Berg, D., Gasser, T., Hähner, A., (2013). Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. Dtsch. Ärztebl. Int. 110: 1-7.

Inagaki, N., Miura, T., Nakajima, T., Yoshida, K., Nagai, H., Koda, A. (1992). Studies on the antiallergic mechanism of glucocorticoids in mice. J. Pharmacobiodyn. 15(10): 581-587.

Jafek, B.W., Moran, D.T., Eller, P.M., Rowley, J.C., Jafek, T.B. (1987). Steroid-dependent anosmia. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 113: 547-9.

Jiang, R.S., Lu, F.J., Liang, K.L., Shiao, J.Y., Su, M.C., Hsin, C.H., Chen, W.K. (2008). Olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis before and after functional endoscopic sinus surgery. Am. J. Rhinol. 4: 445-448.

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

Kay, A.B. (2001). Allergy and allergic diseases. First of two parts. N. Engl. J. Med. 344(1): 30-7.

Kayarkar, R., Clifton, N.J., Woolford, T.J. (2002). An evaluation of the best head position for instillation of steroid nose drops. Clin. Otolaryngol. Allied. Sci. 27(1): 18-21.

Kern, R.C. (2000). Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope* 110: 1071-1077.

Kern, R.C., Conley, D.B., Haines, G.K., Robinson, A.M. (2004). Pathology of the olfactory mucosa: implications for the treatment of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114(2): 279-85.

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

Klimek, L., Hummel, T., Moll, B., Kobal, G., Mann, W.J. (1998). Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. *Laryngoscope* 108: 111-4.

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 olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 257: 205-211.

Koukouritaki, S.B., Theodoropoulos, P.A., Margioris, A.N., Gravanis, A., Stournaras, C. (1996). Dexamethasone alters rapidly actin polymerization dynamics in human endometrial cells: evidence for nongenomic actions involving cAMP turnover. *J. Cell. Biochem.* 62(2): 251-261.

Kuehnmond, M., Ismail, C., Briger, J., Schaefer, D., Mann, W.J. (2004). Untreated chronic rhinosinusitis: a comparison of symptoms and mediator profiles. *Laryngoscope* 114 (2): 279-85.

Landis, B.N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R., Lacroix, J.S. (2003). Ratings of overall olfactory function. *Chem. Senses* 28(8): 691-4.

LaForce, C. (1999). Use of nasal steroids in managing allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103(3 Pt 2): S388-94.

Larsen, P.L., Tingsgaard, P.K., Harcourt, J., Sofsrud, G., Tos, M. (1998). Nasal polyps and their relation to polyps/hypertrophic polypoid mucosa in the paranasal sinuses: a macro-, endo-, and microscopic study of autopsy materials. *Am. J. Rhinol.* 12: 45-51.

- Lee, S.H.** (2015). Mechanisms of Glucocorticoid Action in Chronic Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 7(6): 534-7.
- Lee, S.,** Lane, A.P. (2011). Chronic rhinosinusitis as a multifactorial inflammatory disorder. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 13 (2): 159-68.
- Leopold, D.** (2002). Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem. Senses* 27(7): 611-5.
- Leopold, D.A.,** Hummel, T., Schwob, J.E., Hong, S.C., Knecht, M., Kobal, G. (2000). Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* 110: 417-421.
- Lindbaek, M.,** Johnsen, U.L., Kaastad, E., Dolvik, S., Moll, P., Laerum, E., Hjortdahl, P., (1996). CT findings in general practice patients with suspected acute sinusitis. *Acta. radiol.* 37(5): 708-13.
- Litvack, J.R.,** Fong, K., Mace, J., James, K.E., Smith, T.L. (2008). Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 118: 2225-2230.
- Lund, V.** (1999). Advances in the treatment of nasal polypsis. Introduction. *Allergy*; 53: 5-6.
- Lüllman, H.,** Mohr, K., Hein, L. (2010). *Pharmakologie und Toxikologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. New York. 17 Auflage, 2010. 414-438.
- Maune, S.,** Rudert, H., Heissenberg, M.C., Schmidt, C., Eqqers, S., Landmann, K., Kuchler, T. (1999). Concepts for measuring quality of life in patients with chronic sinusitis. *Laryngorhinootologie* 78(9): 475-80.
- Maziak, W.,** Behrens, T., Brasky, T.M., Duhme, H., Rzehak, P., Weiland, S.K., Keil, U. (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): 572-9.
- März, R.W.,** Ismail, C., Popp, M.A. (1999). Wirkprofil und Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspräparates zur Behandlung der Sinusitis. *Wien. Med. Wochenschr.* 149(8-10): 202-208.
- Meilby, J.C., Silber, R.H.** (1961). Clinical pharmacology of watersoluble corticosteroid esters, *Am. Pract. Dig. Treat.* 12: 155–161.

Meltzer, E.O., Charous, B.L., Busse, W.W., Zinreich, S.J., Lorber, R.R., Danzig, M.R. (2000). Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106(4): 630-7.

Meltzer, E.O., Jalowayski, A.A., Orgel, H.A., Harris, A.G. (1998). Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 39-49.

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

Mori, E., Merkonidis, C., Cuevas, M., Gudziol, V., Matsuwaki, Y., Hummel, T. (2015). The administration of nasal drops in the "Kaiteki" position allows for delivery of the drug to the olfactory cleft: a pilot study in healthy subjects. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 273(4): 1-5.

Morrison, N., Eisman, J. (1993). Role of the negative glucocorticoid regulatory element in glucocorticoid repression of the human osteocalcin promoter. *J. Bone Miner. Res.* 8(8): 969-975.

Moser, F. (1986). *Erkrankungen an Hals, Nase, Ohr und an den oberen Luft-und Speisewege*, Band 2, Hrsg.: Moser, F., Leipzig, VEB Gustav Fischer Verlag Jena.

Mösges, R., Bachert, C., Rudack, C., Hauswald, B, Klimek, L., Spaeth, J., Rasp, G., Vent, J., Hörmann, K. (2011). Efficacy and safety of momtasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv. Ther.* 28(3): 238-49.

Mott, A.E., Cain, W.S., Lafreniere, D., Leonard, G., Gent, J.F., Frank, M.E. (1997). Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123: 367-372.

Muto, S., Ebata, S., Okada, K., Saito, T., Asano, Y. (2000). Glucocorticoid modulates Na⁺/H⁺ exchange activity in vascular smooth muscle cells by nongenomic and genomic mechanisms. *Kidney Int.* 57(6): 2319-2333.

Müller, A., Mungersdorf, M., Reichmann H et al. (2002). Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J. Clin. Neurosci.* 9(5): 521-4.

Nagel, P. (2005). *BASICS Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*, Taschenbuch, München Jena: Elsevier, Urban und Fischer, Seiten 34-37.

Neumann, F., Schenck, B., Schleusener, H. Schweikert, H.U. (1998). Endokrinpharmakologie: Pharmakotherapie mit Hormonen. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 7. Edition: 581-637.

Nicolai, T., Bellach, B., Mutius, E.V., Thefeld, W., Hoffmeister, H. (1997). Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. Clin. Exp. Allergy 27(8): 886-92.

Niedner, R. (2001). Therapy with systemic glucocorticoids. Hautarzt 52(11): 1062-1071.

Penttila, M., Poulsen, P., Hollingworth, K., Holmström, M. (2000). Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. Clin. Exp. Allergy 30(1): 94-102.

Reden, J., Müller, A., Mueller, C., Konstantinidis, I., Landis, B.N., Hummel, T. (2006). Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of upper respiratory tract. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 132: 265-9.

Reden, J., Maroldt, H., Fritz, A., Zahnert, T., Hummel, T. (2007). A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 264(2): 139-44.

Riechelmann, H., Deutschle, T., Rozsasi, A., Keck, T., Polzehl, D., Bürner, H. (2005). Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. Clin. Exp. Allergy 35(9): 1186-91.

Rosenfeld, R.M., Singer, M., Jones, S. (2007). Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 137: 32-45.

Rudack, C., Stoll, W., Bachert, C. (1998). Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. Am. J. Rhinol. 12: 383-388.

Scheibe, M., Bethge, C., Witt, M., Hummel, T. (2008). Intranasal administration of drugs. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 134(6): 643-6.

Schumacher und Partner GmbH, Dausenau, Deutschland URL: <http://www.schumacher-medizintechnik.de/html/druckstoss.html> (05.07.2016, 14:35).

Seiden, A.M., Duncan, H.J. (2001). The diagnosis of a conductive olfactory loss. Laryngoscope 111(1): 9-14.

Settipane, G.A. (1996). Epidemiology of nasal polyps. Allergy and Asthma Proceedings. Allergy Asthma Proc. 17: 231- 236.

Spors, H., Albeanu, D.F., Murthy, V.N., Rinberg, D., Uchida, N., Wachowiak, M., Friedrich, R.W. (2012). Illuminating vertebrate olfactory processing. The Journal of Neuroscience 32(41): 14102–14108.

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2015). Prometheus, Kopf, Hals und Neuroanatomie, (Lernatlas der Anatomie), Thieme Verlag Stuttgart. Grafiker: Markus, V.

Stahn, C., Löwenberg, M., Hommes, D.W., Buttgereit, F. (2007). Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. Mol. Cell. Endocrinol. 275: 71-78.

Stammberger, H., Posawetz, W. (1990). Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 247(2): 63-76.

Stathas, T., Athanassiou, S.D., Drakouli, S., Giannopoulou, E., Mastronikolis, N.S., Naxakis, S., Aletras, A.J. (2013). MIF attenuates the suppressive effect of dexamethasone on IL-6 production by nasal polyp. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 17(11): 1455-66.

Stevens, M.H. (2001). Steroid-dependent anosmia. Laryngoscope 111(2): 200-3.

Stuck, B.A., Bachert, C., Federspil, P., Hosemann, W., Klimek, L., Mösges, R., Pfaar, O., Rudack, C., Sitter, H., Wagenmann, M., Hörmann, K. (2007). Rhinosinusitis guidelines of the German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery 55(10): 758-60, 762-4, 766-77.

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

Subramaniam, N., Cairns, W., Okret, S. (1997). Studies on the mechanism of glucocorticoid-mediated repression from a negative glucocorticoid response element from the bovine prolactin gene. DNA Cell. Biol. 16(2): 153-163.

Sudowe, S., Kirkamm, R. (2014). Glukokortikoid-Reaktivität, Bestimmung der Sensitivität auf endogene und pharmakologische Glukokortikoide. Hrsg.: GANZIMMUN Diagnostics AG, Hans-Böckler-Straße, 55128 Mainz.

Tantilipikorn P, Fritz M, Tanabodee J., Lanza, D.C., Kennedy, D.W. (2002). A comparison of endoscopic culture techniques for chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol.* 16(5): 255-260.

Temmel, A.F., Quint, C., Schickinger-Fischer, B, Klimek, L., Stoller, E., Hummel, T. (2002). Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 128(6): 635-641.

Thieme, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (2008), 3. korrigierte und aktualisierte Auflage, 415 S, 635 Abb., 2-13 S von 415 S. Hrsg.: Probst, R., Greves, G., Iro, H.

Vaidyanathan, S., Barnes, M., Williamson, P., Hopkinson, P., Donnan, P.T., Lipworth, B. (2011). Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 154(5): 293-302.

Van Camp, C., Clement, P.A. (1994). Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology* 32: 5-9.

Van Zele, T., Claeys, S., Gevaert, P., Van Maele, G., Holtappels, G., Van Cauwenberge, P., Bachert, C.. (2006). Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 61: 1280-1289.

Van Zele, T., Gevaert, P., Holtappels, G., van Cauwenberge, P., Bachert, C. (2007). Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. *Clin. Exp. Allergy* 37: 1840-1847.

Verlato, G., Corsico, A., Villani, S., Cerveri, I., Migliore, E., Accordini, S., Carolei, A., Piccioni, P., Bugiani, M., Lo Cascio, V., Marinoni, A., Poli, A., de Marco, R. (2003). Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111 (6): 1232-8.

Verkerk, M.M., Bhatia, D., Rimmer, J., Earls, P., Sacks, R., Harvey, R.J. (2015). Intranasal steroids and the myth of mucosal atrophy: a systematic review of original histological assessments. *Am. J. Rhinol. Allergy* 29(1): 3-18.

Von Knebel Doeberitz, M., Koch, S., Drzonek, H., Zur Hausen, H. (1990). Glucocorticoid hormones reduce the expression of major histocompatibility class I antigens on human epithelial cells. *Eur. J. Immunol.* 20(1): 35-40.

Watson, C.S., Gametchu, B. (2003). Proteins of multiple classes may participate in nongenomic steroid actions. *Exp. Biol. Med.* 228(11): 1272-1281.

Weber, R., Keerl, R., Radziwill, R., Schick, B., Jaspersen, D., Dshambazov, K., Mlynski, G., Draf, W. (1999). Videoendoscopic analysis of nasal steroid distribution. *Rhinology* 37(2): 69–73.

Welge-Lüssen, A. (2005). Therapieoptionen bei Riech- und Schmeckstörungen, Ausgezeichnete Übersicht zu Therapieoptionen bei Dysosmien. *Laryngo-Rhino-Otologie* 1: 92-100.

Welge-Lüssen, A., Hummel, T., (2009). Riech- und Schmeckstörungen, Kapitel: Sinunasale Dysosmien (Autor: Damm, M.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 61-76.

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

Wrobel, B.B., Leopold, D.A. (2004). Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 37: 1127-1142.

Yu, R.L., Dong, Z. (2009). Proinflammatory impact of Staphylococcus aureus enterotoxin B on human nasal epithelial cells and inhibition by dexamethasone. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 23(1):15-20.

Zhang, N., Gevaert, P., van Zele, T., Perez-Novo, C., Patou, J., Holtappels, G., van Cauwenberge, P., Bachert, C. (2005). An update on the impact of Staphylococcus aureus enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology* 43:162-168.

Zhao, K., Scherer, P.W., Hajiloo, S.A., Dalton, P. (2004). Effekt of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: implikations for olfaction. *Chem. Senses* 29(5): 365-79.

13 Anhang

Tabelle 11: Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen bezüglich der Polypenverteilung vor Beginn der Therapie. Chi-Quadrat-Tests

	Wert	dF	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
• Chi-Quadrat nach Pearson	1,295a	2	,523
• Likelihood-Quotient	1,669	2	,434
• Zusammenhang linear-mit-linear	,010	1	
• Anzahl der gültigen Fälle	29		,920

a. 4 Zellen (66,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 45.

Tabelle 13: Rötung und Schwellung der nasalen Schleimhaut vor Beginn der Therapie. Chi-Quadrat-Tests

	Wert	dF	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
• Chi-Quadrat nach Pearson	7,773a	2	,021
• Likelihood-Quotient	8,701	2	,0,13
• Zusammenhang linear-mit-linear	6,729	1	
• Anzahl der gültigen Fälle	29		,009

a. 3 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,79

Tabelle 14: Beurteilung der Nasensekretion (vor Beginn der Therapie). Chi-Quadrat-Tests

	Wert	dF	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
❖ Chi-Quadrat nach Pearson	1,395a	1	,238		
❖ Kontinuitätskorrektur	,583	1	,445		
❖ Likelihood-Quotient	1,396	1	,237		
❖ Exakter Test nach Fisher				,406	,223
❖ Zusammenhang linear-mit-linear	1,347	1	,246		
❖ Anzahl der gültigen Fälle	29				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,59.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Tabelle 15: Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich der Nasendurchgängigkeit vor Beginn der Therapie

	Wert	dF	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
• Chi-Quadrat nach Pearson	4,217a	2	,121
• Likelihood-Quotient	4,305	2	,116
• Zusammenhang linear-mit-linear	2,577	1	
• Anzahl der gültigen Fälle	29		,108

a. 3 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,90

Tabelle 31: RSBI vor Beginn der Therapie. Vergleichsgruppen: SPRAY und AMSA (Test bei unabhängigen Stichproben)

RSBI	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittl. Diff.	Standardfehler der Differenz	Konfidenzintervall 95%	
								untere	obere
Vari- anzen: gleich	0,666	0,422	-1,289	26	0,209	-10,02	7,78	-26,00	5,96
nicht gleich			-1,286	25,228	0,210	-10,02	7,79	-26,06	6,02

Tabelle 33: Vergleich der Gesamtstärke der Nasen- und Nasennebenhöhlen-Beschwerden Patienten der AMSA- und SPRAY-Gruppe. Test bei unabhängigen Stichproben

Sitzung	Varianzen	Mittlere Differenz	Standartfehler der Differenz	T-Test für Mittelwertgleichheit		
				T	df	Signifikanz (2-seitig)
Tag 1	gleich	,3558	,6588	,540	27	,594
	nicht gleich	,3558	,6604	,539	25,546	,595
Tag 2	gleich	-,17308	,46528	-,372	27	,713
	nicht gleich	-,17308	,50746	-,341	14,118	,738
Tag 3	gleich	,17033	,72850	,234	25	,817
	nicht gleich	,17033	,75452	,226	13,053	,825

Tabelle 35: Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich der Nasendurchgängigkeit 2 Wochen nach Beginn der Therapie

	Wert	dF	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
• Chi-Quadrat nach Pearson	0,57a	1	0,811		
• Kontinuitätskorrektur	,000	1	1,000		
• Likelihood-Quotient	0,057	1	0,811		
• Exakter Test nach Fisher				1,000	0,604
• Zusammenhang linear-mit-linear	0,055	1	0,815		
• Anzahl der gültigen Fälle	29				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,24;
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Tabelle 36: Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich der Nasendurchgängigkeit 8 Wochen nach Beginn der Therapie

	Wert	dF	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
• Chi-Quadrat nach Pearson	1,060a	1	0,303		
• Kontinuitätskorrektur	,321	1	0,571		
• Likelihood-Quotient	1,073	1	0,300		
• Exakter Test nach Fisher				0,385	0,286
• Zusammenhang linear-mit-linear	1,020	1	0,312		
• Anzahl der gültigen Fälle	27				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,89;
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet