

Aus der Klinik für Hals-/Nasen-Ohrenheilkunde

Direktor: Herr Prof. Dr. med Th. Zahnert

**Longitudinale Untersuchung des Riechvermögens von
Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit und ohne
Analgetikaintoleranz**

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Claudia Sonnefeld

aus Suhl

Dresden 2014

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Gez.: _____

Vorsitzender der Prüfungskommission

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Vorwort.....	1
1.2 Chronische Rhinosinusitis	2
1.3 Wirkung von ASS.....	3
1.4 Analgetikaintoleranz.....	5
1.5 Samter Trias.....	6
1.6 ASS-Provokation.....	7
1.6.1 Oraler Provokationstest	7
1.6.2 Bronchialer Provokationstest	8
1.6.3 Nasaler Provokationstest	9
1.7 Adaptive Desaktivierung.....	10
2. Fragestellung	11
3. Material und Methoden.....	12
3.1 Ethikvotum	12
3.2 Studiendesign	12
3.3 Testung der ASS-Intoleranz	13
3.4 Fragebögen.....	14
3.5 Testung des Riechvermögens.....	15
3.6 Nasenendoskopie	16
3.7 Statistische Methodik	17
4. Ergebnisse	18
4.1 Deskriptive Statistik.....	18
4.2 Voroperationen an den Nasennebenhöhlen	18
4.3 Auswertung der Fragebögen	19
4.4 SDI Werte	22
4.5 Endoskopiebefunde.....	24
5. Diskussion.....	26
5.1 Betrachtung der Gruppen	26
5.2 Riechvermögen bei Eingangsuntersuchung in Kontrollgruppe signifikant besser ...	27
5.3 Riechvermögen von Studien-und Kontrollgruppe gleicht sich im Verlauf an	29
5.4 BDI in Kontrollgruppe signifikant gesunken	30
5.5 SNOT-22-Werte beider Gruppen im Verlauf angeglichen	30
6. Zusammenfassung / Summary	32
6.1 Zusammenfassung.....	32
6.2 Summary.....	34

7.	Literaturverzeichnis	36
8.	Abbildungsverzeichnis.....	41
9.	Tabellenverzeichnis.....	42
10.	Abkürzungsverzeichnis	43
11.	Anhang	44
12.	Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	Fehler! Textmarke nicht definiert.
13.	Erklärung über Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben zur Dissertation	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Einleitung

1.1 Vorwort

Es liegt wohl in der Natur des Menschen, dass einem System, solange es funktioniert, wenig Beachtung geschenkt wird. Das Sprichwort besagt „Man weiß nicht, was man hat, bis man es verliert.“ Und selbst wenn man es weiß, stellt man sich im Normalfall nicht vor, es zu verlieren. Häufig macht erst der Verlust den Wert einer Sache deutlich.

Befragt man Menschen, deren Riechvermögen nicht eingeschränkt ist oder war, werden diesen wahrscheinlich spontan viele Vorteile des Nicht-Riechen-Könnens einfallen: Man stellt sich vor, etwas unbeschwerter mit überfüllten Straßenbahnen zu fahren, an Hauptbahnhöfen zu sein oder entspannter durch Parfümabteilungen in Kaufhäusern zu schlendern. Bei tatsächlichem Riechverlust berichten Patienten jedoch selten von diesen Erleichterungen. Vielmehr ist der Geruchssinn essentiell für das Wohlbefinden und zwischenmenschliche Beziehungen. Schon der Volksmund stellt mit dem Ausdruck „die Nase von etwas voll haben“ den psychosomatischen Zusammenhang zwischen funktionierendem Geruchssinn und körperlichem Wohlbefinden her. Aromen, ohne die der Geschmack des morgendlichen Kaffees nicht derselbe wäre, werden retronasal über die Riechrezeptoren wahrgenommen. (Hummel 2008) Zudem kann ein funktionierender Geruchssinn oftmals deutlich früher als andere Sinne auf Gefahren, wie Brände oder verdorbene Speisen, aufmerksam machen. (Waskul and Vannini 2008) Blomqvist und Mitarbeiter wiesen 2004 in einer Studie mit 72 an- und hyposmischen Patienten anhand mehrerer Fragebögen nach, dass der Verlust des Geruchssinnes einen substantziellen Abfall der Lebensqualität bedingt. (Blomqvist et al. 2004) Gudziol und Mitarbeiter untersuchten die Tatsache, dass Patienten anekdotenhaft von verminderter Libido durch Riechverlust berichteten. Dieser Zusammenhang konnte zwar nicht direkt bewiesen werden, jedoch war häufig eine Depression nachzuweisen, die mit Beginn des Riechverlustes auftrat und ihrerseits neben gedrückter Stimmung, Konzentrationsstörungen, Appetitlosigkeit, Hoffnungslosigkeit und Antriebslosigkeit auch einen Verlust der Libido bedingen kann. Dies zeigt, wie dramatisch sich der Verlust des Riechvermögens auf Betroffene auswirken kann. (Gudziol et al. 2009)

Nicht mehr riechen zu können kann viele Ursachen haben. Der Riechverlust kann unter anderem traumatisch (Costanzo and Miwa 2006), neurodegenerativ (Hähner and Welge-Lüssen 2010) oder viral bedingt sein. (Seiden 2004) Die häufigste Ursache der Riechstörung sind jedoch sinunasale Erkrankungen, also chronische Entzündungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen, nasale Hyperreaktivitäten oder respiratorische Störungen bei behinderter Nasenatmung. Dabei kann entweder der Duftstoff das Riechepithel nicht

erreichen oder dieses ist in seiner Funktion eingeschränkt. Laut Damm und Mitarbeitern sind Riechstörungen zu 72% sinunasalen Ursprungs. (Damm et al. 2004) Zu den sinunasalen Erkrankungen, die eine Riechstörung hervorrufen können gehört die chronische Rhinosinusitis. Deren Symptomatik ist gekennzeichnet durch eine nasale Obstruktion, vermehrten retronasalen Schleimfluss, faziale oder zephale Schmerzen und eben die Riechstörung. In einer trans-europäischen Studie von Lange und Mitarbeitern 2013 betrug die Prävalenz unter 362 Probanden aus der Normalbevölkerung 9%, womit die chronische Rhinosinusitis eine sehr häufige Erkrankung darstellt. (Lange et al. 2013) Zum Vergleich lag beispielsweise die Prävalenz von Diabetes mellitus, einer sogenannten „Volkskrankheit“, im Jahr 2000 in allen Altersgruppen weltweit bei schätzungsweise 2,8%. (Wild et al. 2004)

Weiterhin ist bekannt, dass 10-30% der Patienten mit polypöser Rhinosinusitis (RSS) nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht vertragen und beispielsweise mit akuten Asthmaanfällen, Rhinorrhoe, konjunktivalen oder nasalen Schleimhautreizungen, Urtikaria oder Orbitaödemen reagieren. (Umbreit et al. 2010) Patienten mit Asthma bronchiale sind zu 5 bis 10% intolerant. Eine begleitende Analgetikaintoleranz bei chronisch polypöser RSS geht mit dem erhöhten Risiko einher, nach chirurgischer Therapie frühzeitig erneut an Symptomen und Polypenrezidiven zu leiden. (Blomqvist et al. 2001) Damit die Symptome der chronisch polypösen RSS möglichst langfristig reduziert werden, wird den analgetikaintoleranten CRS-Patienten die adaptive Desaktivierung, also die schrittweise „Gewöhnung“ an diese Medikamente, angeboten, welche nachweislich die Rezidivrate der Nasenpolypen senkt. (Reiss and Reiss 2009)

Im Folgenden soll mit einer kurzen Darstellung der Grundlagen begonnen werden, die zum Verständnis der Zusammenhänge beitragen. Nach der Formulierung der Fragestellung und einer Beschreibung der verwendeten Materialien und Methoden werden die Ergebnisse der Studie geschildert. Im Hauptteil der vorliegenden Arbeit werden vier Kernaussagen diskutiert und im Kontext verwandter Arbeiten betrachtet. Die Arbeit schließt mit einer Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache.

1.2 Chronische Rhinosinusitis

Als Rhinosinusitis bezeichnet man die Entzündung der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen. Diagnosekriterien sind Auffälligkeiten in der Nasenendoskopie oder im Computertomogramm. Dies können Nasenpolypen oder muco-purulenten Sekret sein, sowie Ödeme und Schwellungen im mittleren Nasengang. Im CT können Schleimhautschwellungen im ostiomeatalen Komplex oder in den Nasennebenhöhlen zu erkennen sein. Darüber hinaus definiert sich eine Rhinosinusitis über das Vorhandensein

von mindestens zwei der folgenden Symptome: Nasenatmungsbehinderung, Nasenlaufen, faziales Druckgefühl bis hin zu Schmerzen und Reduktion bis hin zum Verlust des Riechvermögens. (Eccles 2011)

Von chronisch polypöser Rhinosinusitis (CRS) spricht man laut dem Europäischen Positionspapier von 2012, wenn die Beschwerden länger als 8 Wochen anhalten oder mehr als vier akute Episoden pro Jahr auftreten und Polypenwachstum in der Nasenhaupt- oder den Nasennebenhöhlen erkennbar ist. (Fokkens et al. 2012) Oft werden ursächlich Allergien, irritierende Substanzen, Entzündungsmediatoren, mechanische Obstruktoren oder verminderte Abwehrmechanismen angenommen. Seltener sind bakterielle Auslöser nachzuweisen.

Als Sonderform wird zudem eine rezidivierende akute Rhinosinusitis beschrieben, bei der mindestens vier akute Episoden pro Jahr auftreten, deren Symptomatik jedesmal wieder vollständig abklingt.

1.3 Wirkung von ASS

Acetylsalicylsäure, kurz ASS, ist ein sehr altes Medikament, welches bereits in der Antike aus Weidenbaumrinden gewonnen und gegen Schmerzen und Fieber jeder Art eingesetzt wurde. Erstmals wurde ASS 1897 von der Firma Bayer rein synthetisiert und ist seitdem in einer Vielzahl verschiedenster Darreichungsformen in Mono- und Kombipräparaten erhältlich.

ASS gehört, wie beispielsweise auch Metamizol, Ibuprofen und Diclofenac, zur Gruppe der Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), bzw. non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Diese Medikamente greifen teilweise irreversibel in den Arachidonsäuremetabolismus ein. Arachidonsäure wird in jedem tierischen Organismus aus Linolsäure synthetisiert oder über die Nahrung aufgenommen. Sie ist Bestandteil der Zellmembranen und wird durch das Enzym Phospholipase A₂ aus diesen freigesetzt. Im Anschluss an die Freisetzung wird die Arachidonsäure in Eicosanoide umgewandelt. Dies sind hormonartige Signalmoleküle, die über G-Protein gekoppelte Rezeptoren wirken. Zu den Eicosanoiden gehören Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene. (Siehe Abbildung 1) Diese Metabolite haben folgende Funktionen und Eigenschaften:

- Prostaglandine verursachen Entzündungen und Vasokonstriktionen, erhöhen die Schmerzempfindlichkeit und verstärken die Blutgerinnung
- Thromboxane fördern die Aggregation der Thrombozyten über deren direkte Aktivierung und Vasokonstriktion.

unterdrückt und die Entstehung und Ausbreitung von Entzündungen verhindert wird. Dies geschieht über Acetylierung eines Serinrestes im aktiven Zentrum der COX-Domäne. (Umbreit et al. 2010)

1.4 Analgetikaintoleranz

Analgetikaintoleranz, speziell die Unverträglichkeit der COX-Hemmer, ist ein relativ häufiges Krankheitsbild, dessen Inzidenz sehr unterschiedlich angegeben wird. Nach Umbreit und Mitarbeitern sind beispielsweise 0,6 – 2,5 % der Gesamtbevölkerung betroffen. (Umbreit et al. 2010) Es gibt demnach außerdem Risikogruppen, in denen die Inzidenz noch deutlich höher liegt. Patienten mit Asthma bronchiale leiden zu 5 – 10 % an Analgetikaintoleranz, bei Patienten mit der Symptomkombination Asthma bronchiale, Rhinosinusitis und Polyposis nasi, Samter Trias genannt, tritt sie in 40 – 78 % der Fälle auf. In der relativ kleinen Stichprobe von 31 Patienten der vorliegenden Studie betrug die Anzahl der positiv getesteten Probanden 15, also knapp 50%. Dies spiegelt die durchschnittliche Inzidenz bei Patienten mit Samter Trias wider.

Somit ist die Analgetikaintoleranz durchaus ein folgenreiches Phänomen im Gesundheitssystem und ein Thema, dem sich viele Studien widmen. In mehreren Arbeiten wurde übereinstimmend der Begriff der Aspirin-exacerbated Respiratory Disease, kurz AERD, geprägt. (Rozsasi et al. 2008; Jung 2009; Umbreit et al. 2010) Dieser erklärt sich aus der Tatsache, dass die Patienten an einer oft schweren, chronisch progredienten Atemwegserkrankung leiden, die sich unter Einnahme von NSAR akut verschlechtert.

Als Grundlage der AERD wird eine erworbene Idiosynkrasie angenommen. Dies bedeutet, dass es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion des Körpers bereits beim ersten Kontakt mit einem Stoff handelt, an der jedoch keine Mechanismen des Immunsystems beteiligt sind. Man spricht auch von einer Pseudoallergie, da keine Immunisierung der Überempfindlichkeit vorausgegangen ist. Eine Idiosynkrasie ist eher auf eine Fehlfunktion oder gänzlichliches Fehlen der entsprechenden Enzyme zurückzuführen. Häufig tritt dies erstmals ab dem 30. Lebensjahr und bei Frauen auf. (Umbreit et al. 2010)

Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, hemmen NSAR die COX-1 und COX-2 unselektiv und irreversibel in ihrer Funktion, wodurch im Arachidonsäuremetabolismus verstärkt Leukotriene durch die Lipoxygenase entstehen. Diese Wirkweise haben NSAR bei allen Anwendern, also auch Menschen ohne AERD. Es wird davon ausgegangen, dass Betroffene empfindlicher auf Cysteinylleukotriene (Leukotriene C₄, D₄ und E₄) reagieren. Bei AERD-Patienten mit Asthma bronchiale wurde zudem eine verminderte Produktion von bronchoprotektiven Prostaglandinen E₂ nachgewiesen. Natürlich könnten auch genetische und immunologische

Dispositionen auslösende Faktoren für die Entstehung einer AERD sein. Beispielsweise wiesen Molnar-Gabor und Mitarbeiter nach, dass Patienten mit einem HLA-DR7-DQA1*0201- und DQB1*0202-Halotyp signifikant häufiger an AERD erkranken als Menschen mit einem HLA-DR5-Allel. (Molnar-Gabor et al. 2000)

Klinisch zeichnet sich die AERD durch typische Symptomkomplexe aus, die anamnestisch oft in einer bestimmten Reihenfolge zu eruieren sind. Initial beklagen die Patienten eine ASS-induzierte Rhinitis, die nach einer viralen Infektion auftritt. Nach Monaten treten Beschwerden wie Verstopfungsgefühl in der Nase, Rhinorrhoe und die Verminderung bis hin zum Verlust des Riechvermögens auf, genannt Hyp- beziehungsweise Anosmie. Hierdurch geht auch der Geschmackssinn für Aromen über retronasales Riechen verloren, weswegen Patienten oft erstmalig einen Arzt konsultieren. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung entwickelt sich eine AERD, auch ohne die Einnahme von NSAR. ASS-induzierte Urtikaria und Angioödeme sowie Anaphylaxie können zusätzlich, aber auch einzeln auftreten. Kommt es im Verlauf der Erkrankung zur Einnahme von ASS oder anderen NSAR, erleiden die Patienten oft einen akuten, schweren Asthmaanfall mit Rhinorrhoe, in 8% der Fälle mit Orbitaödem und 15% auch mit konjunktivalen Injektionen. 20% der Anfälle sind von Flush an Kopf und Hals begleitet und ebenfalls in 20% sind Hauterscheinungen wie Urtikaria oder Erythem zu finden. (Umbreit et al. 2010)

1.5 Samter Trias

Bereits wenige Jahre nach Markteinführung der NSAR traten bei Asthmatikern teilweise schwere allergieartige Reaktionen nach Einnahme dieser Medikamente auf, bei denen es sich nachweislich nicht um eine IgE-vermittelte Immunreaktion handelte. Die erste Beschreibung einer Urtikaria als solche Reaktion auf ASS-Einnahme wurde von Hirschberg 1902 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift veröffentlicht. (Hirschberg 1902) Im Jahr 1922 beschrieb Widal erstmals das vollständige Krankheitsbild an der Patientin Madame D. und nannte es „Aspirin-Idiosyncrasie-Asthma-Nasenpolypensyndrom“. Die 37-jährige Patientin litt bereits seit 11 Jahren an wiederkehrenden Erythemen, Urtikaria, krampfhaftem Schnupfen und Asthma. Anfangs traten die Hauterscheinungen besonders nach Klimawechseln auf, später wurden alle Symptome schwerer und häufiger. Respiratorische Symptome wie wässrige Rhinorrhoe, Nasenverstopfung und Niesen waren nach mehrfachen Polypektomien zeitweise gebessert, kehrten jedoch nach immer kürzerer Zeit zurück. Nachträglich konnten zeitliche Zusammenhänge ihrer Anfälle zu ASS-Einnahmen hergestellt werden. Zahlreiche Experimente mit Madame D. führten zur Erkenntnis, dass die Rolle der Anaphylaxie in der Symptombildung unbedeutend ist. Schon in dieser frühen Veröffentlichung stellten Widal und seine Mitarbeiter die Hypothese auf, die

Symptome durch Aspirin-Desaktivierung verringern zu können und führten diese schrittweise bei Madame D. durch. Zu ihrer Verwunderung stellten die Autoren neben der sich einstellenden Toleranz gegenüber Aspirin gleichzeitig auch eine Symptomabnahme nach Einnahme anderer NSAR fest, was sie ebenfalls davon überzeugte, dass hier keine klassische Anaphylaxie vorgelegen haben kann. (Widal et al. 1922) Samter und Beers veröffentlichten später Studien zur Symptomtrias Analgetikaintoleranz, Polyposis nasi und Asthma bronchiale, die sie an 182 Aspirin-sensitiven Patienten durchführten. Heute sind die Bezeichnungen Samter Trias, Morbus Samter oder auch Morbus Widal gängig. (Samter and Beers 1968)

In einer retrospektiven Studie untersuchten Kim und Mitarbeiter die Häufigkeit dieses Krankheitsbildes in 208 Patienten, die sich einer funktionellen endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation unterzogen. Von diesen wiesen zehn Patienten, also 4,8%, die Samter Trias auf. In dieser Studie wurde ebenfalls deutlich, dass Patienten mit dieser Symptomkombination sechs Monate nach dem operativen Eingriff signifikant höhere Rezidivraten hatten. (Kim and Kountakis 2007)

1.6 ASS-Provokation

Zur Diagnostik der Analgetikaintoleranz sind kutane Tests wie der Prick- oder Intrakutantest, aber auch die spezifische IgE-Messung ungeeignet. Leitlinien der EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) und GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) empfehlen die orale oder bronchiale, einfach verblindete und placebokontrollierte ASS-Provokation als Goldstandard in der Diagnostik der AERD. Eine Feststellung der Analgetikaintoleranz ist von großer Bedeutung für den Patienten, da er bei Kenntnis dieser gezielt Medikamente meiden kann, die ihn möglicherweise in Lebensgefahr bringen könnten. Patienten, die in der Vergangenheit bereits auf NSAR reagiert haben, sollten auf deren Verträglichkeit hin untersucht werden. (Nizankowska-Mogilnicka et al. 2007)

1.6.1 Orale Provokationstest

Nizankowska-Mogilnicka und Mitarbeiter haben in einer Arbeit von 2007 die verschiedenen Methoden nach oben genannten Leitlinien ausführlich beleuchtet: Die orale ASS-Testung, wie sie bei den Patienten der vorliegenden Studie zur Anwendung kam, besitzt eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 93%. Voraussetzungen für diese Art der Testung sind die Anwesenheit eines Arztes und technisch spezialisierten Personals, Reanimationsbereitschaft, sowie ein liegender Venenverweilkatheter. Der Patient muss klinisch stabil sein und das basale forcierte expiratorische Einsekundenvolumen (FEV₁) bei

70% liegen. Kontraindikationen wären schwere anaphylaktische Reaktionen auf NSAR in der Vergangenheit, eine schwere Erkrankung von Herz, Gastrointestinaltrakt, Leber oder Niere, eine Infektion des Respirationstraktes vier Wochen vor der Testung, Schwangerschaft oder aktuelle Medikation mit Betarezeptorblockern. Vor der tatsächlichen ASS-Provokation muss ein Placebo getestet werden, der selbstverständlich äußerlich nicht vom ASS Präparat zu unterscheiden sein darf, und unter welchem das FEV₁ Baseline nur weniger als 15% von Vorwert abweichen darf. Anschließend werden dem Patienten im Abstand von ein bis zwei Stunden steigende Dosen ASS in Pulverform als Gelatine kapseln gegeben. Die Tabelle zeigt beispielhaft, wie die einzelnen Dosen bei kontinuierlicher Gabe kumulieren. (siehe Tabelle 1)

Aufeinanderfolgende Dosen ASS (mg)	Kumulierende Dosen ASS (mg)
10	10
27	27
44	71
117	188
312	500
500	1000

Tabelle 1: Beispiel für aufeinanderfolgende und kumulierende Dosen ASS in der oralen ASS-Provokation nach (Nizankowska-Mogilnicka et al. 2007)

Bei einer positiven Reaktion muss der Test sofort beendet werden. Dies können bronchiale Symptome, wie Bronchospasmus, Brustenge oder Keuchen sein. Symptome der oberen Luftwege können Nasenlaufen oder Schwellung der Nasenschleimhaut sein. Auf weitere Reaktionen wie okuläre Injektionen, Erytheme in Gesicht und Thorax, Augenlidschwellung, Übelkeit oder Magenkrämpfe muss ebenfalls ständig geachtet werden. Außerdem ist die ASS-Intoleranz bewiesen, wenn das FEV₁ um mehr als 20% sinkt. Sollte keines der genannten Symptome auftreten oder nach Gabe der Maximaldosis das FEV₁ nicht um mehr als 20% gesunken sein, gilt der Patient als ASS-tolerant.

1.6.2 Bronchialer Provokationstest

Die bronchiale ASS-Provokation hat eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 93%, ist damit also etwas weniger zuverlässiger als die orale Testung darin, ASS-Intoleranz zu erkennen. Es gelten die gleichen Voraussetzungen und Kontraindikationen wie oben aufgeführt. Die Firma Bayer produziert Aspisol™, wovon eine Ampulle mit 1g Lysin-Aspirin 500mg ASS entspricht. Dies wird in drei Stufen (0,1M, 1M und 2M) in 0,9%igem Natrium-Chlorid gelöst. Die Verdünnung entspricht bei 2M einer Ampulle in 1,4ml Salzlösung, dies ergibt 360 mg/ml ASS. Für 1M wird eine Ampulle Lysin-Aspirin in 2,8ml Lösung gegeben und für die stärkste Verdünnung mischt man 0,9ml der Natriumchloridlösung mit 0,1ml der 1M-Stufe. Die verdampfte Flüssigkeit wird dann mit einer inspiratorischen Flussrate von 0,5 l/s

für 0,8 Sekunden inhaliert. Zuerst wird auch hier reine Salzlösung getestet, worunter das FEV₁ nicht mehr als 10% absinken darf. Anschließend wird Lysin-Aspirin inhaliert und die Dosis nach 30 Minuten gesteigert. Für die bronchiale ASS-Provokation gelten die gleichen Endpunkte wie für die orale.

Im Falle einer positiven Reaktion nach oraler oder bronchialer Toleranztestung wird den Beschwerden medikamentös entgegengewirkt, beispielsweise mit einem kurzwirksamen β_2 -Agonisten wie 2,5 bis 5g Salbutamol, bis das FEV₁ wieder auf 90% des Ausgangswertes ansteigt. Bei schwereren Reaktionen kann oral oder intravenös ein Kortikosteroid verabreicht werden, im anaphylaktischen Schock muss nach Reanimationsleitlinien gehandelt werden. Im Idealfall sollte jeder Patient mit positivem Testergebnis über Nacht stationär überwacht werden und erst entlassen werden, wenn das FEV₁ nur noch weniger als 10% vom Ausgangswert abweicht. (Nizankowska-Mogilnicka et al. 2007)

1.6.3 Nasaler Provokationstest

Der nasale Provokationstest wird für Patienten mit hauptsächlich nasalen Beschwerden empfohlen und ist bei schweren Asthmatikern indiziert, bei denen die orale und bronchiale Testung nicht möglich sind. Die Sensitivität beträgt 73% und die Spezifität 94%. Somit schließt ein negatives Testergebnis nicht sicher einer ASS-Intoleranz aus, weshalb dann idealerweise zusätzlich ein oraler Provokationstest folgen sollte. (Casadevall et al. 2000) Kontraindikationen für die nasale Methode der Toleranztestung sind jegliche Pathologien der Nasenhöhlen, wie Septumperforation oder Polypenwachstum, die den Luftstrom in der Nase beeinträchtigen können. Vor der eigentlichen Testung wird dem Patienten 80 μ l 0,9%iger Natriumchloridlösung mit einer Eppendorf-Pipette in jedes Nasenloch gegeben, worauf keine Reaktion erfolgen sollte. Anschließend werden ebenfalls mit einer Pipette für eine Minute bei zurückgelehntem Kopf 80 μ l Lysin-Aspirin gegeben, was einer Aspirindosis von 16g entspricht. Daraufhin werden für zwei Stunden alle zehn Minuten Luftfluss und Nasenvolumen gemessen. Eine positive Reaktion ist definiert als nasale Symptome wie Nasenlaufen, Verengung oder Niesen, sowie Abnahme von Atemluftfluss oder Nasenvolumen. Bei Auftreten von Symptomen sollten die Patienten eine weitere Stunde überwacht und gegebenenfalls medikamentös behandelt werden. (Nizankowska-Mogilnicka et al. 2007)

Pawlowicz und Mitarbeiter stellten in einer Studie fest, dass die nasale Provokationstestung die Lungenfunktion von Aspirin-sensitiven Asthmatikern verschlechtert, die Methode sei dennoch weniger zeitaufwändig und damit praktikabler als die orale und die bronchiale Provokationstestung. (Pawlowicz et al. 1991)

1.7 Adaptive Desaktivierung

Unter Adaptiver Desaktivierung versteht man die Induzierung von Toleranz auf ASS durch wiederholte Einnahmen des Medikaments. (Berges-Gimeno et al. 2003) Viele Autoren beschreiben dies als effektive Therapie bei ASS-intoleranten Patienten, bei denen die Symptome der CRS trotz intensiver medikamentöser Behandlung persistieren, rezidivierende Polypen häufige NNH-OP nötig machen oder eine systemische Einnahme von Kortikosteroiden erforderlich ist, um die nasalen und asthmatischen Beschwerden zu kontrollieren. (Weber et al. 2012) Wie bereits erwähnt, hatten Widal und Mitarbeiter bereits die Idee einer Hyposensibilisierung. Erst in den siebziger und achtziger Jahren wurde das Konzept wieder aufgegriffen. (Zeiss and Lockey 1976; Stevenson et al. 1980) Im deutschsprachigen Raum setzte sich zur Unterscheidung von der klassischen Immuntherapie der Begriff adaptive Desaktivierung durch. Das Protokoll schreibt eine initiale orale Desaktivierung vor, bei der die ASS-Dosis wie oben beschrieben langsam gesteigert wird und anschließend die tägliche Einnahme von hochdosiertem ASS. (Pfaar and Klimek 2006)

Verschiedene Studien hatten zum Ziel, die effektivste und effizienteste Erhaltungsdosis zu ermitteln, um die Nebenwirkungen zu begrenzen. Rozsasi und Mitarbeiter haben mit 100mg und 300mg zwei übliche Dosierungen in ihrer Wirksamkeit bezüglich Polypenwachstum, Riechvermögen, Bedarf an Asthmamedikation und Lungenfunktion über einen Zeitraum von 12 Monaten bei 14 Patienten mit AERD verglichen. In dieser Studie wurden bei den Patienten mit einer Erhaltungsdosis von 100mg keine Verbesserungen registriert. In der Gruppe, die täglich 300mg einnahm, waren dagegen signifikante Verbesserungen von Riechvermögen und rückläufiges Polypenwachstum zu beobachten. (Rozsasi et al. 2008) Dagegen fanden Fruth und Mitarbeiter durchaus positive Einflüsse auf Polypenrezidive und Krankheitsbeschwerden unter einer Erhaltungsdosis von 100mg. Diese Studie wurden an 70 Patienten mit AERD über einen Zeitraum von 36 Monaten durchgeführt. (Fruth et al. 2013) Ein weiterer Ansatz kommt von Lee und Mitarbeitern, die 137 ASS-intolerante Patienten in zwei Gruppen unterteilten. Während eine Gruppe zweimal täglich 650mg ASS einnahm, bekam die andere Gruppe, ebenfalls zweimal täglich, 325 mg. In beiden Gruppe wurden signifikante Verbesserungen der Symptome verzeichnet. Insgesamt brachen jedoch 32 Patienten (23%) die Behandlung aufgrund schwerer Nebenwirkungen, zumeist Dyspepsie, ab. Die Autoren empfehlen, die Desaktivierung mit 650mg zweimal täglich zu beginnen und nach und nach auf die niedrigste wirksame Dosis zu reduzieren, welche laut Artikel in den meisten Fällen 325mg zwei Mal am Tag beträgt. (Lee et al. 2007) Wird die ASS-Einnahme für mehr als 48 Stunden unterbrochen, ist eine erneute Aufdosierung notwendig. Ohne diese könnte der Neubeginn der Einnahme von hochdosiertem ASS zu erneuten

Intoleranzreaktionen führen, im schlimmsten Fall zum anaphylaktischen Schock. (Weber et al. 2012)

2. Fragestellung

Der primäre Endpunkt der Studie war das Riechvermögen in Form des SDI-Wertes welcher zwischen einer Patientengruppe mit CRS ohne ASS Intoleranz und einer Patientengruppe mit CRS und ASS Intoleranz verglichen werden sollte.

Als sekundäre Endpunkte sollte untersucht werden, ob es Gruppenunterschiede hinsichtlich der drei Untertests Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation gibt. Weiterhin sollte herausgefunden werden, wie sich das Riechvermögen im zeitlichen Abstand von 6 Monaten in beiden Gruppen verhält.

3. Material und Methoden

3.1 Ethikvotum

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen einer klinischen Studie erhoben, welche entsprechend der Deklaration von Helsinki zu den „Ethischen Grundsätzen für die Forschung am Menschen“ durchgeführt wurde. Der Ethikantrag wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden im November 2010 genehmigt, womit die Testdurchführung von Januar 2011 bis Februar 2013 erfolgen konnte.

3.2 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine prospektive Studie. Die Fallzahlschätzung ergab, dass ein Gruppenunterschied im Riechvermögen zwischen beiden Studiengruppen mit 15 Probanden pro Gruppe möglich ist. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte über das Testlabor des Fachkrankenhauses Coswig. Dort werden regelmäßig Patienten mit CRS auf Analgetikaintoleranz getestet. Dazu erfolgt dort eine stationäre Aufnahme und eine verblindete Provokation, zunächst mit Placebo und selektivem COX-2 Hemmer (Arcoxia®), dann mit immer größer werdenden Dosen von ASS. Das erste Treffen mit den Probanden fand am ersten, in Ausnahmefällen am zweiten Tag ihres stationären Aufenthaltes in Coswig statt. Ein weiteres Treffen unter ambulanten Bedingungen wurde auf mindestens sechs Monate später vereinbart, durchschnittlich lagen zwischen beiden Terminen $266 \pm 48,6$ Tage. Alle Probanden dieser Studie waren älter als 18 Jahre und litten gesichert an CRS mit Polypen. Zu den Ausschlusskriterien zählten Beeinträchtigungen, die mit Störungen des Riechvermögens einher gehen können, wie zum Beispiel insulinabhängiger Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz. Außerdem wurden Patienten mit wesentlichen Vorerkrankungen im HNO-Bereich, mit hirnorganischen Grunderkrankungen, sowie nicht Einwilligungsfähige und Frauen in Schwangerschaft und Stillzeit von der Studie ausgeschlossen. Nach einer mündlichen und schriftlichen Aufklärung über Ablauf und Ziele der Studie gaben alle Teilnehmer ihr schriftliches Einverständnis. Lediglich drei Patienten lehnten eine Teilnahme an dieser Studie ab.

Die Fallzahlschätzung erfolgte für den zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben. Als interferenzstatistische Festlegungen wurde $\alpha = 0,05$ und eine Teststärke von 80% getroffen. Die primäre Zielgröße ist das Riechvermögen ausgedrückt als SDI-Wert. Bei Patienten mit CRS wird von einem SDI-Wert von 20 Punkten ausgegangen. Aus der Literatur und eigenen Studien ist eine Streuung des SDI-Wertes in Verlaufsuntersuchungen von vier Punkten zu erwarten. Aus Vorstudien ist bekannt, dass ein klinisch relevanter Unterschied des Riechvermögens zwischen den Patientengruppen gegeben ist, wenn sich der SDI-Wert

im Durchschnitt um vier Punkte unterscheidet. (Gudziol et al. 2006) Um einen Gruppenunterschied des SDI-Wertes von vier Punkten nachweisen zu können, benötigt man 28 Patienten. Aufgrund von Erfahrungswerten ist mit einer drop-out Rate von fünf bis zehn Patienten für diese longitudinale Studie zu rechnen. Bei einer geplanten Stichprobengröße von 35 ist eine sichere Basis für die Interpretation der Ergebnisse gewährleistet.

3.3 Testung der ASS-Intoleranz

Die ASS Provokation fand in allen Fällen der vorliegenden Studie im Testlabor des Fachkrankenhauses Coswig statt. Hier wurden wöchentlich ein bis zwei Patienten stationär aufgenommen, entweder, weil Verdacht auf eine ASS-Intoleranz vorlag, oder weil dieser bereits bestätigt, die Dauermedikation mit ASS jedoch für operative Eingriffe oder aus sonstigen Gründen unterbrochen worden war. Alle verwendeten Medikamente sind äußerlich identisch, sodass die Testung verblindet verläuft. Zur Aufnahme, im Regelfall montags, erhielt jeder Patient eine Blutgasanalyse, eine Lungenfunktionstestung, sowie eine Rhinomanometrie. Weiterhin wurden am ersten Tag der Testung zwei Kapseln Placebo verabreicht. Am folgenden Tag begann die Provokation mit dem selektiven COX-2- Hemmer Arcoxia®. In zweistündigen Abständen erhielten die Patienten erst 15, dann 30 und zuletzt 60mg Arcoxia®. Eine Reaktion wie auf ASS wurde hier nicht erwartet. Die eigentliche Provokation mit ASS begann am dritten Tag der Testung um 7 Uhr mit 10mg, diese Dosis wurde in kurzen Abständen gesteigert, wie aus untenstehender Tabelle 2 ersichtlich wird.

Uhrzeit	7.00	9.00	10.00	11.00	13.00	14.00
Dosis (mg)	10	25	45	115	315	500

Tabelle 2: Dosierungsschema zur ASS Provokation

Um 11 Uhr war mit 115 mg eine kritische Dosis erreicht, ab welcher ASS-intolerante Patienten sicher reagierten. Patienten, die bis spätestens 13 Uhr noch keine Symptome zeigten, konnten in der Regel als ASS-tolerant bezeichnet werden. Symptome können Beschwerden wie Fließschnupfen, Atemnot, Augentränen, Urtikaria, Chemosis, Nasenlaufen, Gaumen- und Ohrenjucken, Niesen oder Husten sein. Als objektive Messwerte für eine positive Reaktion auf ASS galten ein Abfall des FEV₁ um 20%, ein Anstieg des Atemwiderstandes R auf 0,2 kPA/(l/s) oder ein Anstieg des Luftwiderstandes in der Nase um 40%. Eines dieser Kriterien war ausreichend, um eine Intoleranz gegenüber ASS zu diagnostizieren.

Falls kreislaurelevante Symptome auftraten und diese mit obengenannten Messwerten verifiziert werden konnten, wurden die Patienten für den Rest dieses Tages auf Station überwacht. Am vierten Tag ihres stationären Aufenthaltes begann für die ASS-intoleranten

Patienten die Desaktivierung mit der Dosis, ab welcher eine Reaktion aufgetreten war und wurde stündlich gesteigert bis maximal 300mg. Mit dieser Dosis als tägliche Dauermedikation wurden die Patienten nach Hause entlassen, optimalerweise als Aspirin protect®, welches mit einem Magenschutz kombiniert ist. Alle sechs Monate werden die Patienten zur Nachuntersuchung nach Coswig bestellt, um zu bewerten, ob sich die sinunasalen Beschwerden und das Polypenwachstum gebessert haben.

3.4 Fragebögen

An beiden Terminen wurden die Studienteilnehmer gebeten, verschiedene Fragebögen auszufüllen. Dazu gehörte zum einen ein laboreigener Fragebogen zur subjektiven Einschätzung des aktuellen Riech- und Schmeckvermögens, Phantosmie, Parosmie, Nasendurchgängigkeit und bestehender Nasenprobleme. Dieser wurde mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten entsprechend einer Ordinalskala beantwortet, zum Beispiel „Ich rieche gar nichts.“, „Schlecht“, „Normal“, „Besser als Normal“ oder „Ausgezeichnet“. In der Nachuntersuchung wurde in vier zusätzlichen Fragen nach Veränderungen zur Voruntersuchung gefragt.

Zum anderen wurde den Probanden ein BDI (Beck Depressions Inventar) ausgehändigt, um in Studien- und Kontrollgruppe eine ungefähre Gleichheit hinsichtlich des Gemütszustandes sicherzustellen. Dieser Fragebogen wurde ursprünglich 1961 von Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh entwickelt, 1996 revidiert und damit an die DSM-IV Kriterien für eine Major Depression angepasst. In der vorliegenden Studie wurde mit der revidierten Form, dem BDI-II gearbeitet. Dieser besteht aus 21 Fragen nach Symptomen, die Betroffene einer Major Depression häufig schildern, nicht depressive Patienten jedoch nicht. Zu jeder dieser Fragen gibt es verschiedene, nach Intensität geordnete und mit null bis drei Punkten bewertete Antwortmöglichkeiten. Die vom Probanden markierten Antworten werden zu einer Gesamtsumme addiert, wobei ein Ergebnis von bis zu elf Punkten für keinerlei depressive Symptome spricht. 11 bis 17 Punkte weisen auf eine milde bis mittelgradige Ausprägung hin, ab 18 Punkten zählt eine Depression als klinisch relevant. (Beck and Steer 1984; Beck et al. 1997; Steer et al. 1999; Osman et al. 2004; Shean and Baldwin 2008)

Zuletzt haben alle Probanden den sogenannten SNOT-22 (Sinunasal Outcome Test mit 22 Items) ausgefüllt, der unter anderem Fragen zu Nasen-, Riech-, Schmeck- und Schlafproblemen enthält. Hopkins und Mitarbeiter überprüften 2009 die psychometrische Validität und die Test-Retest-Reliabilität des SNOT-22 in einer prospektiven Kohortenstudie mit 3128 erwachsenen Patienten an 87 Krankenhäusern in England und Wales. Im Ergebnis fanden sie den Fragebogen valide und zudem sehr einfach einsetzbar. (Hopkins et al. 2009)

Aussagekräftiger wäre der SNOT-22 laut Browne und Mitarbeitern jedoch, wenn er Teilwerte für rhinologische Beschwerden, Beschwerden an Ohren und Gesicht, psychologische Beschwerden sowie Schlafprobleme erfassen und somit differenziertere Aussagen erlauben würde. (Browne et al. 2007)

Morley und Sharp verglichen 2006 15 CRS-spezifische und fünf allgemeine Lebensqualitätserfassungsinstrumente mit der Fragestellung, welches das Beste sei. Unter den verglichenen Fragebögen befanden sich auch die Vorgänger des SNOT-22, der SNOT-16 und -20. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der SNOT-22 krankheitsspezifische und allgemeine Symptome am besten vereine, am leichtesten anzuwenden sei und damit geeignet, als Standard zur Erfassung des sinunasalen Zustandes genutzt zu werden. (Morley and Sharp 2006)

3.5 Testung des Riechvermögens

Um das aktuelle Riechvermögen bei jedem Probanden feststellen zu können, wurde ein beidseitiger Riechtest mit Sniffin' Sticks durchgeführt. (Hummel et al. 1997) Dieser Test untersucht drei verschiedene Funktionen des Geruchssinns: Die Riechschwelle, das Unterscheidungsvermögen zwischen Düften und das Erkennen von Düften. Aus diesen drei Komponenten bildet sich ein Gesamtscore, genannt SDI-Wert (Schwelle, Diskrimination und Identifikation).

Sniffin' Sticks sind Riechstifte, die mit unterschiedlichen Duftstoffen und -konzentrationen befüllt sind. Die Riechschwelle wurde mit 16 Riechstift-Dreiergruppen bestimmt, deren einzelne Konzentrationen zur Nächsthöheren immer das Verdünnungsverhältnis 1:2 beträgt. Von diesen Dreiergruppen war jeweils ein Stift mit dem Duftstoff PEA (Phenylethylalkohol) gefüllt, die anderen zwei enthielten geruchsneutrales Lösungsmittel. Die Testung begann mit der Darbietung des Stiftes mit der geringsten Intensität und den zwei zugehörigen nicht-riechenden Stiften, welche der Untersucher dem verblindeten Probanden als „1“, „2“ und „3“ darbot. Der Proband wurde gebeten, denjenigen Stift zu benennen, bei welchem er einen Duft wahrgenommen zu haben glaubte. Auch wenn dies schwierig erschien, sollte sich der Proband dennoch sofort für einen Stift entscheiden (forced choice). Konnte der Duftstift nicht identifiziert werden, wurde die nächst stärkere Intensität geprüft. Lag der Proband mit seiner Auswahl richtig, wurde zunächst die gleiche Intensität wiederholt geprüft. Erst nach zweimaliger richtiger Erkennung des PEA-gefüllten Stiftes zählte eine Konzentration als erkannt und im Testbogen wurde ein sogenannter Wendepunkt markiert. Diesem Wendepunkt folgte die Testung in entgegengesetzter Richtung, nach einer Testung in aufsteigender Intensität folgte also die Darbietung von da an in absteigenden Intensitäten.

Sobald eine Intensität in absteigender Folge nicht zweimalig richtig erkannt wurde, stellte diese Konzentration den nächsten Wendepunkt dar. Insgesamt wurden sieben Wendepunkte ermittelt und der Schwellenwert des untersuchten Probanden ergab sich aus dem Mittelwert der letzten vier Wendepunkte.

Als nächstes wurde untersucht, wie gut der Proband, abermals verblindet, Düfte voneinander unterscheiden kann. Auch hier kamen 16 Dreiergruppen von Stiften zum Einsatz, diesmal mit jeweils verschiedenen Düften befüllt. Je zwei Stifte enthielten den selben Duft, der Dritte einen anderen. Auch hier benannte der Untersucher die dargebotenen Stifte mit „1“, „2“ und „3“ und der Proband wurde in jedem Fall gebeten, den einzelnen im Duft abweichenden Stift zu benennen. Das Ergebnis dieses Diskriminationstestes ergab sich aus der Anzahl richtig unterschiedener Düfte, betrug also maximal 16 Punkte.

Zuletzt wurde die Identifikation von Gerüchen getestet. Hierfür wurden nacheinander 16 einzelne Stifte dargeboten und pro Stift vier Auswahlmöglichkeiten vorgegeben.

Je Teilstest konnten die Probanden maximal 16 Punkte erreichen, wodurch sich ein maximaler SDI-Summenwert von 48 ergibt. Hummel und Mitarbeiter ermittelten altersadaptierte Werte, um den SDI der Probanden einer Norm-, Hyp- oder Anosmie zuzuordnen. (Kobal et al. 2000; Landis et al. 2004; Hummel et al. 2007) (Siehe Tabelle 3)

	<16 Jahre	16-35 Jahre	36-53 Jahre	>53 Jahre
Normosmie	>25	>32	>29	>28
Hyposmie	16-25	16-32	16-29	16-28
Anosmie	<16	<16	<16	<16

Tabelle 3: Altersabhängige SDI-Grenzwerte zur Einteilung quantitativer Riechfunktionen

Um ein reproduzierbares, unverfälschtes Ergebnis zu erzielen, sollten die Probanden 15 Minuten vor Testung weder essen und trinken, noch rauchen. Außerdem wurden zwischen den einzelnen Tests kurze Pausen eingehalten, um eine Gewöhnung des Probanden und eine Geruchsbelastung des Raumes zu vermeiden.

3.6 Nasenendoskopie

Zuletzt sollte das Vorhandensein von Nasenpolypen bei jedem Probanden bestimmt werden. Dazu wurde mit einem CE-zertifizierten (7208BA), 30° geschliffenen Nasenendoskop der Firma Karl Storz® Tuttlingen die Nase untersucht.

Per Nasenendoskopie sollte zu jeder Untersuchung der aktuelle Status der Nasenhöhlen beurteilt werden. Für das Vorhandensein von Nasenpolypen wurden für beide Nasenhöhlen

nach Meltzer und Mitarbeitern Punkte vergeben und addiert: Null Punkte wurden für eine Nasenseite vergeben, wenn keine Polypen sichtbar waren. Ein Punkt bedeutet wenige kleine Nasenpolypen im mittleren Nasengang, zwei Punkte wurden für mehrere Polypen vergeben, die den mittleren Nasengang einengen. Drei Punkte bedeuten größere Polypen, die über den mittleren Nasengang hinausreichen, vier Punkte, falls Polypen bis an den Boden der Nasenhöhle reichen. (Siehe Abbildung 2) Somit betrug der Maximalwert eines Endoskopiebefundes acht, wenn beide Nasenhaupthöhlen von Polypen verlegt waren. Eine freie Nase erhielt insgesamt einen Punktwert von Null. (Meltzer et al. 2006)

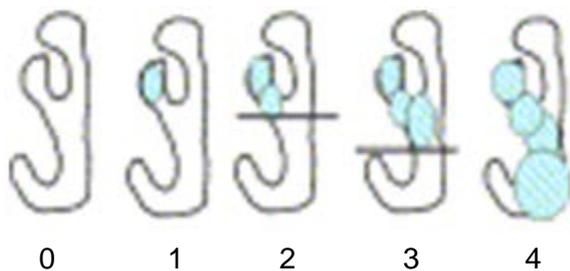


Abbildung 2: Wertvergabesystem für Nasenpolypen am Beispiel der rechten Nasenhöhle. Die markierten Areale skizzieren die Polypenlokalisationen. Null Punkte entsprechen einer polypenfreien Nasenhöhle. Ein Punkt wurde für Polypen vergeben, die sich auf den mittleren Nasengang beschränkten, zwei Punkte, wenn diese den mittleren Nasengang einengten. Drei Punkte entsprachen Polypen, die über den mittleren Nasengang hinausreichten und vier Punkte erhielt eine Nasenhöhle, falls Polypen bis an den Boden des unteren Nasengangs reichten.

3.7 Statistische Methodik

Zur statistischen Auswertung wurde die Software SPSS (Statistical Packages for Social Sciences), Version 21 für Windows genutzt. Falls nicht anders angegeben, wurden Gruppenvergleiche mit einem t-Test für unabhängige Variablen untersucht, Verlaufsunterschiede mit einem t-Test für verbundene Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Anhand der ASS-Provokation im Testlabor Coswig wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Der Studiengruppe wurden jene zugeordnet, die auf die Gabe von ASS nasale oder bronchiale Reaktionen zeigten, alle anderen Probanden wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen.

Nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 16 Teilnehmer in die Studiengruppe eingeschlossen werden, darunter neun Frauen und sieben Männer mit einem Durchschnittsalter von 49,2 Jahren. Die Kontrollgruppe bestand aus 15 Probanden, von denen zehn weiblich und fünf männlich waren. Das Durchschnittsalter betrug 52,8 Jahre. (Siehe Tabelle 4)

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Anzahl (n)	16	15
Geschlecht		
männlich	7	5
weiblich	9	10
Alter	49,2 Jahre ± 10,9 (29,3 – 68,7)	52,8 Jahre ± 13,4 (29,8 – 74,8)

Tabelle 4: Deskriptive Statistik

4.2 Voroperationen an den Nasennebenhöhlen

Die Probanden der Studiengruppe waren alle bereits voroperiert, eine Person sogar sechs Mal. Im Durchschnitt hatten die Probanden der Studiengruppe vor der ersten Testung in Coswig 2,2 Nasennebenhöhlen-Operationen. Der erste operative Eingriff lag zum Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich acht Jahre zurück, die Standardabweichung betrug 7,23 Jahre. Zu diesem Zeitpunkt waren die Probanden durchschnittlich 40 Jahre alt. Die letzte Operation war im Schnitt zwei Jahre vor Studienteilnahme vorgenommen worden, hier beträgt die Standardabweichung 1,15 Jahre.

Im Vergleich dazu wurden sieben Probanden der Kontrollgruppe noch nie an den Nasennebenhöhlen operiert, ansonsten fanden durchschnittlich 1,3 Eingriffe statt, maximal jedoch drei. Die Voroperierten der Kontrollgruppe waren bei ihrer ersten Operation im Schnitt 37 Jahre alt. Diese lag durchschnittlich zwölf Jahre zurück mit einer Standardabweichung von 6,24 Jahren. Das mittlere Alter zur letzten stattgefundenen Operation war 46 Jahre. Im

Mittel lag diese drei Jahre zurück, die Standardabweichung beläuft sich auf 3,20 Jahre. (Siehe Tabelle 5)

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl NNH-OP	2,2 ± 1,32	1,3 ± 1,38	0,07
Zeit seit erster OP	8 ± 7,23	12 ± 6,24	0,24
Zeit seit letzter OP	2 ± 1,15	3 ± 3,20	0,53

Tabelle 5: NNH-OP bei Studien- und Kontrollgruppe

Probanden der Studiengruppe gaben im Mittel 10% öfter an, bereits an den Nasennebenhöhlen operiert worden zu sein als die Probanden der Kontrollgruppe. Diese Differenz ist mit einem p-Wert von 0,07 nicht signifikant. Der Abstand zur ersten Operation unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (p=0,24). Auch hinsichtlich des Abstandes zur letzten OP unterschieden sich beide Studiengruppen nicht signifikant (p=0,53).

4.3 Auswertung der Fragebögen

Zunächst wurden die Fragebögen der Probanden ausgewertet: Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung unterschieden sich die Ergebnisse von Studien- und Kontrollgruppe im Beck Depressioninventar nicht signifikant, der p-Wert betrug hier 0,54. In der zweiten Untersuchung war der ermittelte BDI in beiden Gruppen leicht verringert: In der Studiengruppe sank die Punktzahl nicht signifikant auf $4,4 \pm 6,47$ Punkte (p=0,19). In der Kontrollgruppe gab es dagegen einen signifikanten Abfall des BDI auf $2,6 \pm 2,61$ (p<0,05).

Die Studiengruppe schnitt in der Erstbefragung mit durchschnittlich $5,4 \pm 4,84$ Punkten ab. Die Kontrollgruppe erzielte $4,6 \pm 3,7$ Punkte. (Siehe Abbildung 3)

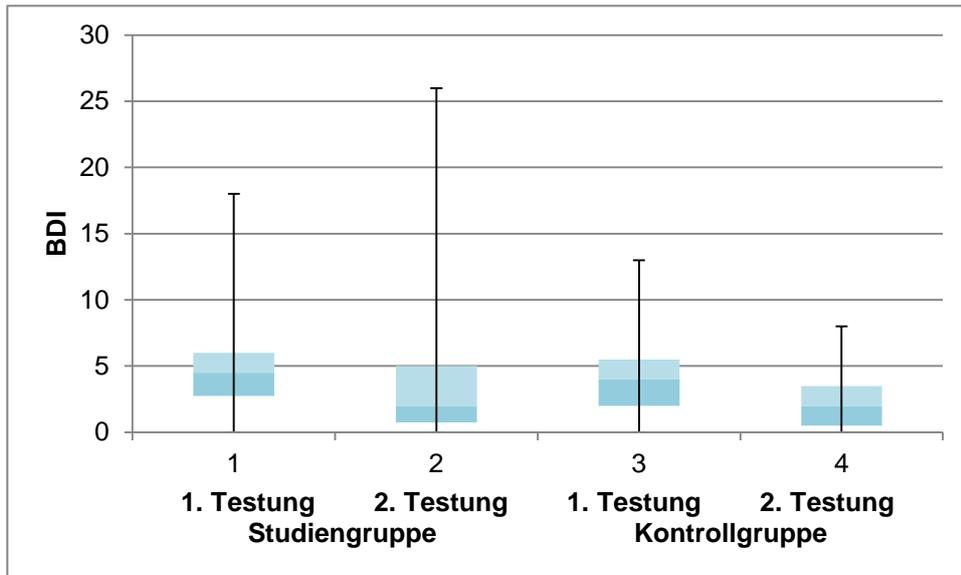


Abbildung 3: Ergebnisse des Beck Depression Inventars (Der Übergang von Hell- zu Dunkelblau markiert den Median. Der untere dunkelblaue Anteil der Kästchen stellt die 25., der obere hellblaue Anteil die 75. Perzentile dar. An den Ausläufern nach oben ist die 90., an denen nach unten die 10. Perzentile abzulesen)

In den Fragebögen zum subjektiven Riech- und Schmeckvermögen ergab der Vergleich Erst- zu Zweitbefragung in der Studiengruppe eine leichte Beschwerdeabnahme. Zu Beginn gaben sechs Personen an, gar nichts zu riechen, nach sechs Monaten taten dies nur noch vier. Vier Probanden beurteilten ihre Nasendurchgängigkeit anfangs als „schlecht“, in der Nachuntersuchung war es nur noch einer. Neun Befragte kreuzten als Nasenproblem unter anderem Nasenpolypen an, was zur zweiten Untersuchung nur noch fünf taten. Die Frage, ob subjektiv eine Verbesserung in Riechvermögen und Nasendurchgängigkeit bemerkt worden sei, bejahten zur ersten Testung sechs, bei der zweiten acht Probanden der Studiengruppe. (Vgl. Abbildung 4 und Abbildung 5)

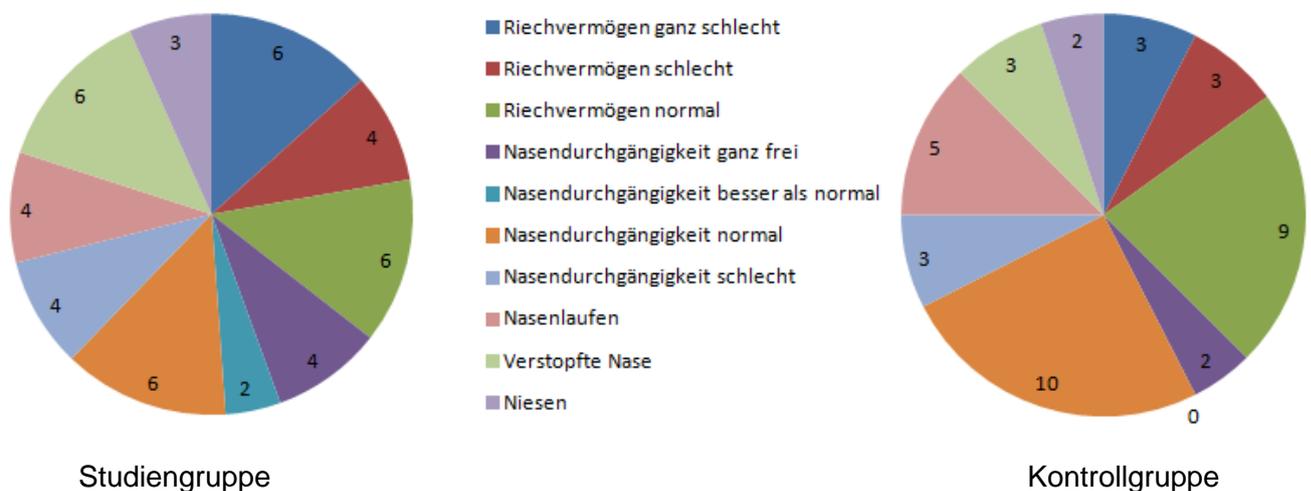


Abbildung 4: Subjektiver Fragebogen zum sinusalen Befinden, Ergebnisse 1. Testung

In der Kontrollgruppe blieb die subjektive Einschätzung des Riechvermögens gleich. Ihre Nasendurchgängigkeit dagegen beurteilten drei Personen mit „schlecht“, zehn mit „normal“ in der Erstuntersuchung. In der Nachfolgeuntersuchung war die Antwort sechsmal „schlecht“ und nur noch siebenmal „normal“. Beide Male gaben zwei Personen an, ihre Nase sei „ganz frei“. (Siehe Abbildung 5) Fast alle Studienteilnehmer beschrieben Riechvermögen, sowie Nasendurchgängigkeit als „unverändert“.

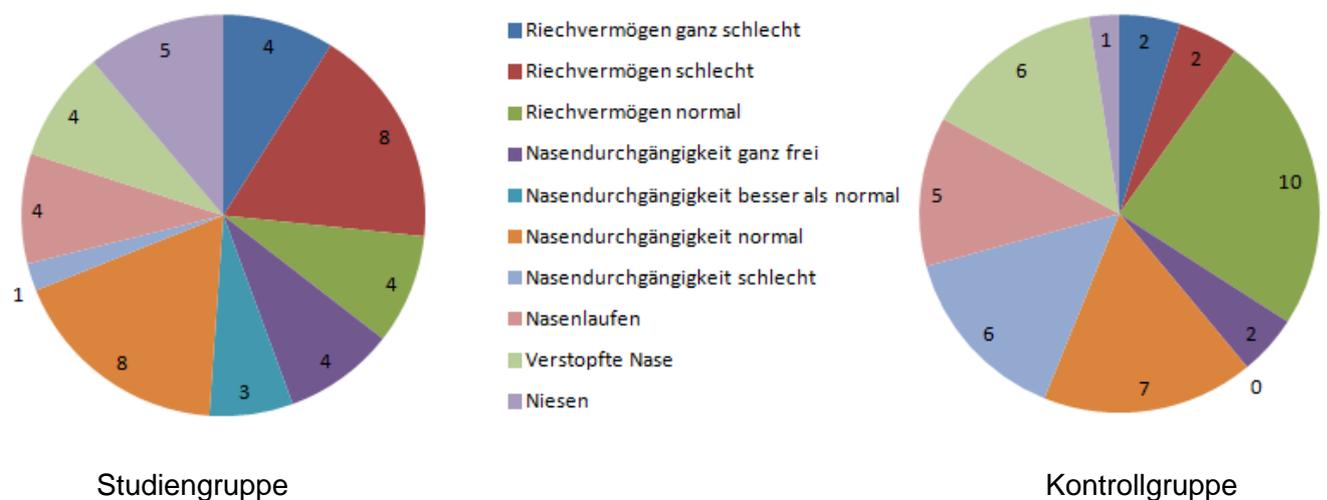


Abbildung 5: Subjektiver Fragebogen zum sinusalen Befinden, Ergebnisse 2. Testung

In der Eingangsuntersuchung unterschieden sich die Ergebnisse des SNOT-22 von Studien- und Kontrollgruppe im Durchschnitt um 4 Punkte ($p=0,43$). Zur Nachuntersuchung betrug die Differenz der durchschnittlichen SNOT-22-Werte von Studien- und Kontrollgruppe nur noch 0,7 Punkte ($p=0,77$).

In der Eingangsuntersuchung schnitten die Probanden der Studiengruppe im SNOT-22 mit durchschnittlich 25,5 Punkten ab, die Standardabweichung betrug 4,8. Zur Nachuntersuchung erreichten sie im Mittel nur noch $20,3 \pm 11,2$ Punkte. Der p-Wert dieser Verringerung liegt unter 0,01.

Die Patienten der Kontrollgruppe bewerteten ihr sinusales Befinden im SNOT-22 anfangs durchschnittlich mit $21,5 \pm 15,5$ Punkten. Beim zweiten Treffen sank der Durchschnittspunktwert auf 19 ± 13 Punkte. Der p-Wert ist mit 0,20 Punkten nicht signifikant. (Siehe Abbildung 6)

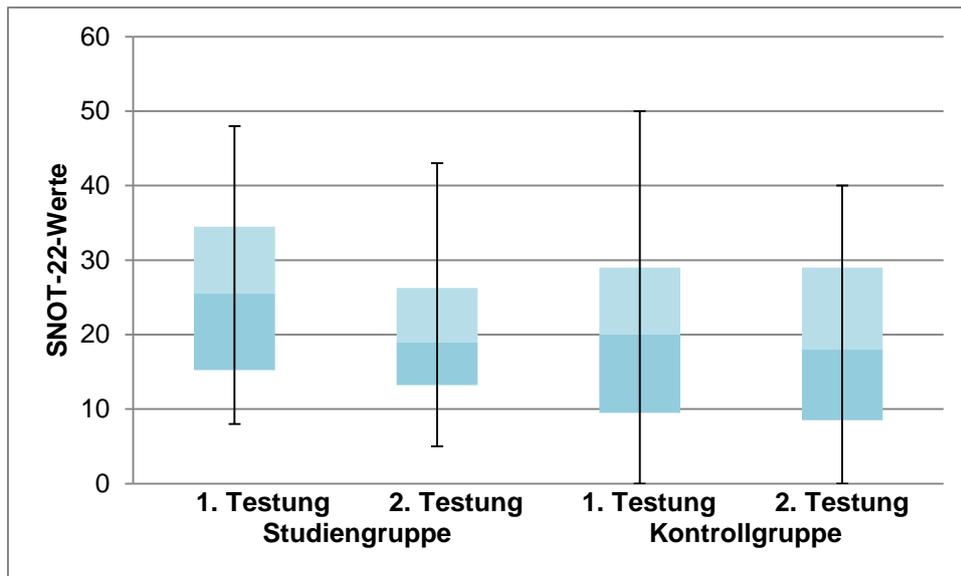


Abbildung 6: Ergebnisse des SNOT-22 (Der Übergang von Hell- zu Dunkelblau markiert den Median. Der untere dunkelblaue Anteil der Kästchen stellt die 25., der obere hellblaue Anteil die 75. Perzentile dar. An den Ausläufern nach oben ist die 90., an denen nach unten die 10. Perzentile abzulesen.)

4.4 SDI Werte

In der ersten Untersuchung zeigte die Kontrollgruppe ein signifikant ($p=0,04$) besseres Riechvermögen als die Studiengruppe. Bei der Riechschwelle betrug die Differenz zwischen beiden Probandengruppen 2,17 Punkte, was einen p-Wert von 0,06 ergab. Die Diskrimination war in der Kontrollgruppe um 1,72 Punkte besser, der p-Wert lag hier bei 0,22. Im Identifikationstest schnitt die Kontrollgruppe durchschnittlich um 3,54 Punkte besser ab, woraus sich ein Signifikanz anzeigender p-Wert von 0,03 errechnen ließ. (Siehe Tabelle 6)

1. Untersuchung	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Schwelle	3,16 ± 3,05	5,33 ± 3,19	0,06
Diskrimination	7,88 ± 3,91	9,60 ± 3,68	0,22
Identifikation	8,13 ± 3,93	11,67 ± 4,48	0,03
SDI	19,16 ± 9,52	26,80 ± 10,25	0,04

Tabelle 6: SDI von Studien- und Kontrollgruppe zur Erstuntersuchung

In der Nachuntersuchung unterschied sich der SDI der Studiengruppe im Gegensatz zur Erstuntersuchung nicht mehr signifikant vom Ergebnis der Kontrollgruppe ($p=0,14$).

Die Riechschwelle beider Gruppen unterschied sich auch in der zweiten Untersuchung mit einem p-Wert von 0,07 nicht signifikant, wie auch Diskrimination ($p=0,11$) und Identifikation ($p=0,37$). (Siehe Tabelle 7)

2. Untersuchung	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Schwelle	2,97 ± 2,90	5,02 ± 3,18	0,07
Diskrimination	8,13 ± 3,46	10,13 ± 3,40	0,11
Identifikation	9,50 ± 3,91	10,93 ± 4,85	0,37
SDI	20,66 ± 9,29	26,02 ± 10,44	0,14

Tabelle 7: SDI von Studien- und Kontrollgruppe zur Nachuntersuchung

In der ersten Untersuchung erreichten die Probanden der Studiengruppe einen durchschnittlichen SDI-Wert von $19,16 \pm 9,52$, in der Zweituntersuchung $20,66 \pm 9,29$. Diese leichte Verbesserung stellt sich mit einem p-Wert von 0,30 als nicht signifikant dar. Der Vergleich der Riechschwelle in erster zu zweiter Untersuchung zeigt einen leichten Abfall um 0,19 Punkte, der p-Wert liegt hier bei 0,6. Der Durchschnitt der Diskrimination stieg um 0,25 Punkte an und spiegelt sich in einem p-Wert von 0,75 wider. Auch die durchschnittlichen Ergebnisse in der Identifikation stiegen leicht an, um 1,37 Punkte. Diese Veränderung ergibt einen p-Wert von 0,10. Somit zeigen die einzelnen Komponenten des Riechtestes nur leichte, statistisch nicht signifikante Veränderungen. (Siehe Tabelle 8)

Studiengruppe	1. Untersuchung	2. Untersuchung	p-Wert
Schwelle	3,16 ± 3,05	2,97 ± 2,90	0,60
Diskrimination	7,88 ± 3,91	8,13 ± 3,46	0,75
Identifikation	8,13 ± 3,93	9,50 ± 3,91	0,10
SDI	19,16 ± 9,52	20,66 ± 9,29	0,30

Tabelle 8: SDI der Studiengruppe, Vergleich Erst- mit Zweituntersuchung

Die Kontrollgruppe erreichte insgesamt in der ersten Untersuchung einen Durchschnitts-SDI von $26,80 \pm 10,25$ Punkten, in der zweiten Untersuchung $26,02 \pm 10,44$ Punkte. Auch diese Änderung ist bei einem p-Wert von 0,71 nicht signifikant. In den einzelnen Testkomponenten ergaben sich folgende Veränderungen: Die durchschnittliche Riechschwelle sank von der ersten zur zweiten Untersuchung um 0,31 Punkte, was einen p-Wert von 0,52 ergibt. Die Diskrimination stieg um 0,53 Punkte an und spiegelt sich in einem p-Wert von 0,49 wider. In der Identifikationstestung sank das durchschnittliche Ergebnis wiederum um 0,74 Punkte,

der p-Wert zu dieser Änderung betrug 0,45. In der Kontrollgruppe änderten sich also die einzelnen Riechwerte sowie der gesamte SDI-Wert nicht signifikant. (Siehe Tabelle 9)

Kontrollgruppe	1. Untersuchung	2. Untersuchung	p-Wert
Schwelle	5,33 ± 3,19	5,02 ± 3,18	0,52
Diskrimination	9,60 ± 3,68	10,13 ± 3,40	0,49
Identifikation	11,67 ± 4,48	10,93 ± 4,85	0,45
SDI	26,80 ± 10,25	26,02 ± 10,44	0,71

Tabelle 9: SDI der Kontrollgruppe, Vergleich Erst- mit Zweituntersuchung

4.5 Endoskopiebefunde

In der Studiengruppe hatten neun Probanden einen Endoskopie-Wert von null, drei erhielten einen Punkt, zwei wurden mit zwei Punkte bewertet und jeweils eine Person hatte vier, beziehungsweise fünf Punkte. Damit wurde ein durchschnittliches Ergebnis von 0,5 Punkten erzielt mit einer Standardabweichung von 0,88. Zur Zweituntersuchung wurde ein durchschnittlicher Wert von $0,56 \pm 0,91$ gemessen. (Siehe Abbildung 7)

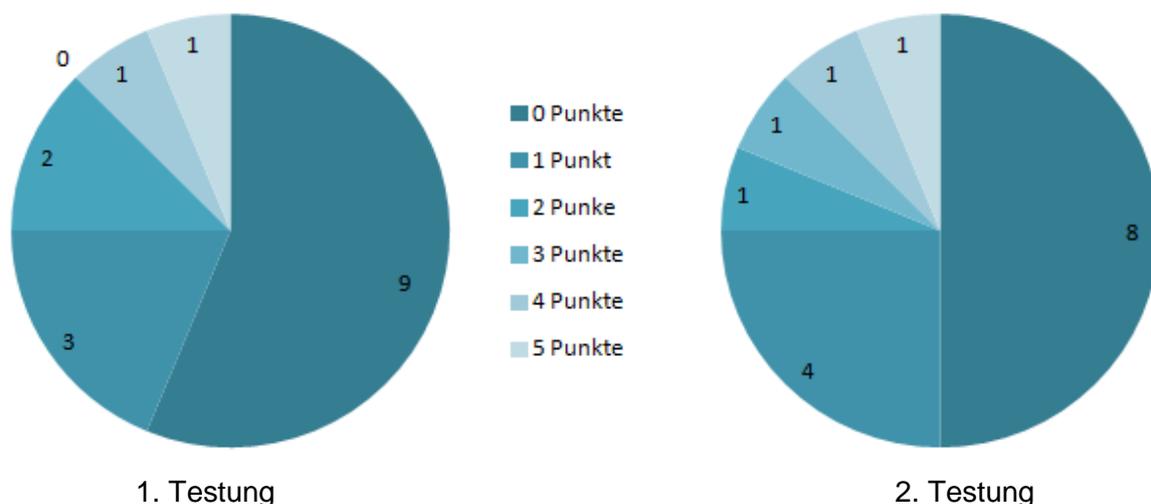
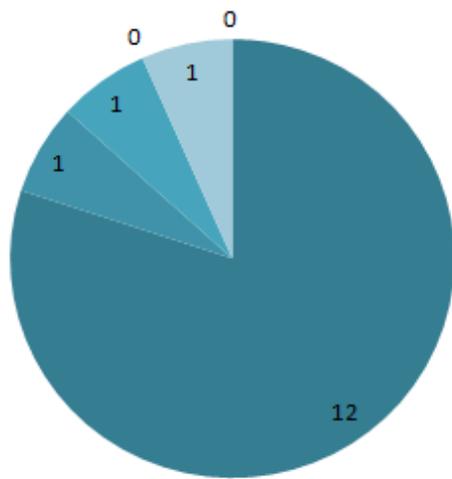
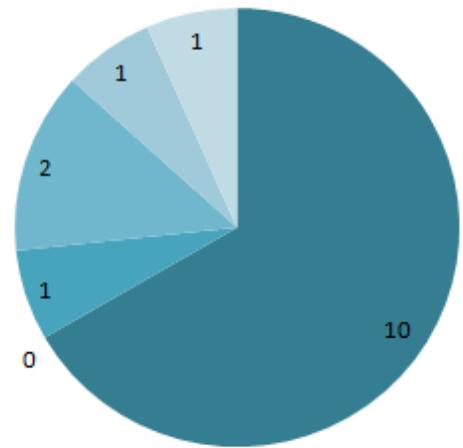


Abbildung 7: Endoskopie-Werte Studiengruppe

In der Kontrollgruppe erzielten 12 Personen ein Ergebnis von null Punkten und jeweils ein Proband einen, zwei und fünf Punkte. Im Schnitt ergibt dies einen Endoskopie-Wert von 0,8 Punkten bei einer Standardabweichung von 0,74. In der Kontrolluntersuchung lagen die Werte bei durchschnittlich $0,63 \pm 1,13$ Punkten. Zu beiden Terminen lagen die Endoskopie-Werte in der Kontrollgruppe über denen der Studiengruppe. (Siehe Abbildung 8)



1. Testung



2. Testung

Abbildung 8: Endoskopie-Werte Kontrollgruppe

5. Diskussion

In Anbetracht aller Testergebnisse lassen sich vier Schlussfolgerungen ziehen: Zum ersten wird deutlich, dass sich die durchschnittlichen SDI-Werte von Studien- und Kontrollgruppe in der Eingangsuntersuchung signifikant unterscheiden, wobei die Kontrollgruppe wesentlich bessere Ergebnisse erzielte. Zweitens glichen sich die Riechtestergebnisse beider Gruppen im Studienverlauf einander an, zeigten also zur Nachuntersuchung keine signifikanten Unterschiede mehr. Drittens fällt auf, dass der durchschnittliche BDI in der Kontrollgruppe über den Untersuchungszeitraum hinweg signifikant sank, die depressive Symptomatik in dieser Gruppe also deutlich abnahm. Viertens ergab die Untersuchung, dass sich die durchschnittlichen SNOT-22-Werte beider Probandengruppen einander tendenziell annäherten. Die einzelnen Hauptaussagen werden im Folgenden detailliert diskutiert.

5.1 Betrachtung der Gruppen

Als primärer Endpunkt der Studie wurde im Vorfeld das Riechvermögen der Probanden zur ASS-Testung und mindestens sechs Monate später festgelegt. Voraussetzung für einen suffizienten Gruppenvergleich ist ihre Gleichheit hinsichtlich wesentlicher, das Riechvermögen beeinflussender Faktoren. In Studien- und Kontrollgruppe waren die Alters- und Geschlechtsverteilung hinreichend ähnlich. In der Häufigkeit der vorausgegangenen NNH-OP und den Abständen zum ersten und letzten Eingriff unterscheiden sich die Probanden beider Gruppen leicht, jedoch nicht signifikant. Blomqvist und Mitarbeiter stellten in einer Studie 2001 fest, dass operative Eingriffe bei nasaler Polyposis nach oraler Kortisontherapie keinen zusätzlichen Effekt auf das Riechvermögen haben, sondern lediglich die subjektiv empfundene Nasendurchgängigkeit steigern. (Blomqvist et al. 2001)

Bei der Auswertung der subjektiven Fragebögen beantwortete in beiden Gruppen jeweils der Großteil der Patienten die Frage nach der Nasendurchgängigkeit mit „normal“, die Frage nach dem Riechvermögen ebenfalls mit „normal“. An „Nasenlaufen“ und „Niesen“ litten in beiden Gruppen ungefähr gleich viele Probanden, sodass von einem vergleichbaren Ausgangsbefund im subjektiven Fragebogen ausgegangen werden kann. Auch die Werte des SNOT-22 unterschieden sich zu Beginn der Studie in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Die Endoskopiebefunde waren ebenfalls ähnlich. Die annähernde Übereinstimmung dieser Faktoren in beiden Gruppen ermöglicht einen hinreichend aussagekräftigen Vergleich.

5.2 Riechvermögen bei Eingangsuntersuchung in Kontrollgruppe signifikant besser

In einer Studie mit über 3000 Gesunden legten Hummel und Mitarbeiter altersbezogene Normwerte fest, nach denen jeder SDI-Wert einer An-, Hyp- oder Normosmie zugeordnet werden kann. (Hummel et al. 2007) Nach dieser Einteilung waren alle Studienteilnehmer der vorliegenden Studie, sowie in Studien- als auch Kontrollgruppe, zur ersten und zweiten Untersuchung hyp- oder anosmisch, besaßen also ein eingeschränktes Riechvermögen. Damit verhalten sich die Patienten hinsichtlich des Riechvermögens wie beispielsweise die 367 Patienten mit CRS, die in einer multizentrischen Studie von Litvack und Mitarbeiter untersucht wurden. (Litvack et al. 2009)

Die Probanden der Kontrollgruppe erzielten in der ersten Untersuchung einen im Durchschnitt um 7,64 Punkte höheren SDI Wert als die Teilnehmer der Studiengruppe, hatten also nachweislich ein etwas besseres Riechvermögen, das sich signifikant von der Studiengruppe unterscheidet. Da die beiden Gruppen hinsichtlich wesentlicher anderer Parameter die das Riechvermögen beeinflussen identisch waren, ist zu vermuten, dass das signifikant schlechtere Riechvermögen der Studiengruppe im durch die ASS-Intoleranz veränderten Arachidonsäuremetabolismus begründet ist.

Besonders im Untertest zur Duftidentifikation schnitt die Kontrollgruppe in der Erstuntersuchung signifikant besser ab. Im Gegensatz zu Rozsasi und Mitarbeitern, wo lediglich 12 Riechstifte zur Anwendung kamen, wurde dies in der vorliegenden Studie mit 16 Einzelduftstoffen getestet. (Rozsasi et al. 2008) Riechschwelle und Diskrimination erreichten keine signifikanten Unterschiede, bemerkenswert ist jedoch, dass die Signifikanz bei der Riechschwelle nur knapp verfehlt wurde ($p=0,06$), man also von einer Tendenz zu besseren Ergebnissen in der Kontrollgruppe sprechen kann. Allerdings streuen die Werte für die Identifikation und die Schwelle relativ stark in beiden Gruppen (vgl. Tabelle 8 und Tabelle 9), so dass die Vorhersage, ob ein Patient mit CRS ASS-tolerant oder -intolerant ist, anhand der Riechtests allein nicht möglich erscheint. Für spezielle Fragestellungen schlagen Hähner und Mitarbeiter vor, einen erweiterten Untertest zur Duftidentifikation zu nutzen, der statt mit den standardmäßigen 16 mit 32 Riechstiften durchgeführt wird und dadurch eine höhere Reliabilität erreicht. Möglicherweise hätte mit diesem erweiterten Identifikationstest besser zwischen Studien- und Kontrollgruppe unterschieden werden können. (Haehner et al. 2009)

Rozsasi und Mitarbeiter fanden bei ASS-Intoleranten ein vermindertes Riechvermögen im Vergleich zu gesunden Personen. Eine Kontrollgruppe mit CRS, aber ohne ASS-Intoleranz fehlte in dieser Studie jedoch. (Rozsasi et al. 2008)

Fountain und Mitarbeiter führten eine retrospektive Studie an 182 Patienten mit CRS und Nasenpolypen durch. Von diesen 182 waren 81 ASS-intolerant und hatten von vornherein eine schlechtere Riechfunktion als die 101 Patienten, die ASS tolerierten. (Fountain et al. 2013) Wie bei der Studie von Rozsasi und Mitarbeitern wurden hier ebenfalls die Symptome der Riechstörung subjektiv erfasst, wohingegen in der vorgestellten Studie ein validierter Test mit hoher Test-Retest-Reliabilität verwendet wurde.

Die Tatsache, dass ASS-intolerante Patienten ein signifikant schlechteres Riechvermögen besitzen, kann für künftige Diagnostik von Bedeutung sein. Die orale Provokation mit ASS ist zum einen sehr zeitaufwendig, zum anderen besteht die Gefahr ernster Komplikationen, wie potentiell lebensbedrohlichen bronchospastischen oder anaphylaktischen Reaktionen. (Umbreit et al. 2010) So ist zu prüfen, ob sich ASS-Intoleranz nicht gänzlich durch Anamnese, Fragebögen und einen ausführlichen Riechtest feststellen lässt, also auf invasive Testverfahren ganz verzichtet werden kann. In der hier vorgestellten Studie hatten knapp die Hälfte der auf ASS Intoleranz getesteten Patienten eine Intoleranz. Falls es gelänge ein nichtinvasives Verfahren anzubieten, welches mit hoher Sensitivität und Spezifität ASS-intolerante Patienten identifiziert, könnte einem Teil der Patienten die aufwendige Diagnostik und dem Gesundheitssystem Kosten erspart werden. Dursun und Mitarbeiter suchten 2007 in einer Studie mit 243 Patienten zur adaptiven Desaktivierung nach Vorhersagemarkern für eine positive Testung auf ASS-Intoleranz, um die orale ASS Provokation zielgerichteter einsetzen zu können. Neben geringem Riechvermögen ermittelten sie ein Patientenalter unter 40 Jahren sowie mehrere vorausgegangene respiratorische und schwere asthmatische Reaktionen im Zusammenhang mit NSAR (321 Patienten, was 96% entspricht, erinnerten sich an ein solches Ereignis) als Vorhersagemarker für eine positive Reaktion in der oralen ASS-Provokation. Somit bestätigt auch diese Studie einen Zusammenhang zwischen geringem Riechvermögen und ASS-Intoleranz. Im Unterschied zur vorliegenden Studie bestand die Registrierung des Riechvermögens bei Dursun und Mitarbeitern in einer subjektiven Einschätzung des eigenen Riechvermögens durch den Patienten. Die Symptomskala reichte von „0 = kein Geruchssinn vorhanden“ über „2 = zeitweise gutes Riechvermögen“ bis „5 = durchgehend perfekten Geruchssinn“. Diese Einschätzung wurde vor Beginn der oralen Aspirin-Provokation erhoben, eine psychophysische Testung des Riechvermögens, beispielsweise mit Sniffin` Sticks, wäre jedoch für eine größere Aussagekraft wünschenswert gewesen. (Dursun et al. 2008)

5.3 Riechvermögen von Studien- und Kontrollgruppe gleicht sich im Verlauf an

Im Verlauf der Studie näherte sich das Riechvermögen beider Gruppen einander an, wodurch sich die Ergebnisse der Riechtests in der Nachuntersuchung nicht mehr signifikant unterschieden. Auffällig ist, dass sich das Riechvermögen in der Studiengruppe leicht, wenn auch nicht signifikant, besserte, während sich das Riechvermögen der Kontrollgruppe dagegen leicht und ebenfalls nicht signifikant verschlechterte.

Damit bestätigen die mit einem validierten Messverfahren erhobenen Daten der Studiengruppe mit ASS Intoleranz Ergebnisse früherer Studien, die ebenfalls eine Verbesserung des Riechvermögens nach ASS Desaktivierung beschreiben. Sweet, Stevenson und Mitarbeiter beispielsweise fanden in einer Studie von 1975 bis 1988 eine signifikante Verbesserung des Geruchssinnes durch ASS-Desaktivierung. Dazu wurden 107 Patienten mit bekannter Analgetikaintoleranz bei Rhinosinusitis und Asthma rekrutiert. 42 dieser Probanden dienten als Kontrollgruppe, indem sie jegliche NSAR mieden, 54 Patienten erhielten adaptive Desaktivierung für durchschnittlich vier Jahre. Neben statistisch signifikant weniger Hospitalisationen, Notaufnahmen, nasalen Polypektomien und anderen NNH-OPs verbesserte sich das Riechvermögen in der ASS einnehmenden Gruppe signifikant. Leider wurden in dieser Studie die klinischen Verläufe aller beobachteten Parameter nur in subjektiven Skalen erfasst. Ihr Riechvermögen mussten die Patienten selbst auf einer Skala von „0=perfektes Riechen“ bis „5=kein Riechen“ bewerten. (Sweet et al. 1990) Da hier ein direkter Vergleich besteht zwischen Patienten, die eine adaptive Desaktivierung erhielten, und jenen, die konsequent NSAR mieden, lässt sich schlussfolgern, dass sich die ASS-Desaktivierung positiv auf den Verlauf der Riechstörung auswirkt.

Auch Berges-Gimeno und Mitarbeiter untersuchten von 1995 bis 2000 unter anderem das Riechvermögen von 172 AERD-Patienten nach fünfjähriger ASS-Behandlung. Hierbei konnten auch diese Autoren eine signifikante Verbesserung beobachten. (Berges-Gimeno et al. 2003) Allerdings wurden auch hier lediglich subjektive Bewertungen des Riechvermögens von „0 = kein Riechvermögen vorhanden“ bis „4 = volles Riechvermögen vorhanden“ berücksichtigt und kein psychophysischer Riechtest durchgeführt.

In der untersuchten Kontrollgruppe kam es zu einer leichten Verschlechterung des Riechvermögens. Eine Verschlechterung des Riechvermögens im Krankheitsverlauf bei Patienten mit CRS ohne ASS-Intoleranz wird beispielsweise auch von Blomqvist beschrieben. (Blomqvist et al. 2003) Es stellt sich die Frage, ob die Verschlechterung des Riechvermögens ein Merkmal der CRS ohne ASS-Intoleranz ist. Dafür spricht, dass sich das Riechvermögen der Studiengruppe mit ASS-Intoleranz nach ASS Desaktivierung verbesserte. Zudem fanden Sweet und Mitarbeiter eine Verschlechterung des

Riechvermögens bei Patienten mit CRS und ASS-Intoleranz, wenn sie kein ASS einnahmen. (Sweet et al. 1990) Dies wiederum spricht ebenfalls dafür, dass sich ASS-Einnahme günstig auf die Entwicklung des Riechvermögens auswirkt.

5.4 BDI in Kontrollgruppe signifikant gesunken

Die Ergebnisse des BDI unterschieden sich zur ersten und zweiten Untersuchung zwischen Studien- und Kontrollgruppe nicht signifikant. Innerhalb der Kontrollgruppe jedoch sank der BDI signifikant von der ersten zur zweiten Untersuchung, während dies in der Studiengruppe nicht zu beobachten war. Dies spricht für eine Aufhellung der Stimmungslage in der Kontrollgruppe.

Diese Veränderungen scheinen nur schwer mit der ASS-Toleranz der Kontrollgruppe erklärbar zu sein oder auf der Nicht-Einnahme von ASS zu beruhen. Viel eher könnte das Absinken des BDI in der Kontrollgruppe auf die Bedingungen während des Ausfüllen des Depressionsinventars zurückzuführen sein. Die erste Untersuchung fand unter stationären Bedingungen in Erwartung der ASS Provokation statt. Eine Trennung von der häuslichen Umgebung und der Familie könnte in beiden Probandengruppen die Stimmung gedrückt haben. Dagegen war zur Zweituntersuchung zumindest bei den Probanden der Kontrollgruppe der Verdacht auf eine ASS-Intoleranz verworfen. Die Studiengruppe hatte zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung bereits mindestens ein halbes Jahr täglich ASS eingenommen und könnte in diesem Zusammenhang eine gewisse Erwartungshaltung bezüglich Symptomlinderung entwickelt haben. Zudem hatten sie die Aussicht auf die lebenslange Fortführung der Medikation mit all ihren potentiellen Nebenwirkungen und regelmäßigen medizinischen Kontrolluntersuchungen. So lässt sich möglicherweise der signifikante Unterschied des BDI in der Nachuntersuchung erklären und nachvollziehen.

5.5 SNOT-22-Werte beider Gruppen im Verlauf angeglichen

Die durchschnittlichen Ergebnisse des SNOT-22 sanken im Studienverlauf in beiden Gruppen leicht. Zu Beginn der Studie waren die sinunasalen Beschwerden in der Studiengruppe wesentlich größer als die der Kontrollgruppe. Dies war auch zum Ende der Studie erkennbar, die Differenz zwischen beiden Gruppen jedoch weniger gravierend. Damit näherten sich die Ergebnisse tendenziell einander an.

Lange und Mitarbeiter belegten 2013 in einer Studie mit 366 Teilnehmern, dass Patienten mit CRS eine signifikant verminderte, sowohl krankheitsspezifische als auch allgemeine, Lebensqualität beschreiben. Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde in dieser

Studie, wie auch in der vorliegenden, per SNOT-22 erhoben. Die Erfassung der allgemeinen Lebensqualität erfolgte durch den eQ-5d, ein Gesundheitsfragebogen zu den fünf Dimensionen Beweglichkeit, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, Schmerzen, Angst und Einschränkung in alltäglichen Tätigkeiten. (Lange et al. 2013)

Auch Stevenson und Mitarbeiter haben in einer doppelt verblindeten Studie zeigen können, dass sich das nasale Beschwerdebild von Patienten mit Analgetikaintoleranz nach ASS-Einnahme verbessert. In dieser Studie wurden 50 Patienten nach positiver Testung auf Aspirinverträglichkeit untersucht, einer Hälfte wurde dauerhaft ASS verabreicht, die anderen 25 Teilnehmer nahmen lediglich Placebo ein. Hier war die Besserung der Beschwerden in ersterer Gruppe sogar signifikant. (Stevenson et al. 1984) Demnach liegt auch in der vorliegenden Studie die Vermutung nahe, die niedrigeren SNOT-Werte in der Nachuntersuchung könnten mit der Einnahme von ASS zusammenhängen.

6. Zusammenfassung / Summary

6.1 Zusammenfassung

Es ist bekannt, dass bei einem Teil von Patienten mit polypöser CRS eine Analgetikaintoleranz vorliegt, für die eine Störung des Arachidonsäuremetabolismus verantwortlich ist. In dieser Studie sollten die Entwicklung des Riechvermögens dieser Patienten untersucht werden.

Als primärer Endpunkt sollten in dieser Studie die SDI-Werte von Patienten mit polypöser CRS mit und ohne Analgetikaintoleranz verglichen werden. Als sekundäre Endpunkte wurden die Testergebnisse zu Riechschwelle, Diskrimination und Duftidentifikation zwischen beiden Patientengruppen gegenübergestellt. Dazu wurden 31 Probanden in einem Abstand von mindestens sechs Monaten mit einem psychophysiologischen Riechtest, den Sniffin' Sticks, untersucht. Zusätzlich wurde die Nasenhöhle endoskopisch beurteilt und Ergebnisse von Selbstbeurteilungsinstrumenten wie dem SNOT-22 und des BDI erhoben. 16 Patienten mit CRS und nachgewiesener Analgetikaintoleranz erhielten eine adaptive Desaktivierung und anschließend tägliche Dosen von 300mg ASS. Diese Patienten bildeten die Studiengruppe. Die anderen 15 Probanden wurden ASS-tolerant getestet und dienten somit als Kontrollgruppe. Beide Gruppen unterschieden sich statistisch gesehen hinsichtlich Alter, Geschlecht und vorangegangener Anzahl an NNH-OP, BDI, SNOT-22 und Endoskopie-Wert nicht signifikant voneinander.

In der Ausgangsuntersuchung, die zum Zeitpunkt der ASS-Provokation stattfand, waren alle Studienteilnehmer hyposmisch oder anosmisch, die Probanden der Kontrollgruppe hatten dabei einen signifikant besseres Riechvermögen.

In der Studiengruppe war im Verlauf eine leichte Verbesserung des Riechvermögens zu beobachten. Dagegen nahm das Riechvermögen der Kontrollprobanden leicht ab. Der zu Beginn signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen war damit zur Nachuntersuchung nicht mehr nachweisbar, die SDI-Werte beider Gruppen glichen sich einander an.

Der durchschnittliche BDI der Studiengruppe blieb weitgehend gleich, während der Durchschnittswert der Kontrollgruppe leicht sank. Damit bestand zu Studienende ein signifikanter Unterschied zwischen den Probandengruppen. Diese Beobachtung ist am ehesten auf die unterschiedlichen Lebensumstände beider Gruppen zum zweiten Untersuchungszeitpunkt zurückzuführen.

Die sinunasalen Beschwerden, ausgedrückt als SNOT-22- Wert, waren zur Nachuntersuchung bei allen Probanden gesunken. Während diese Veränderung in der Studiengruppe nur leicht war, sank der Wert in der Kontrollgruppe dagegen signifikant. Zu

beiden Untersuchungen lagen die SNOT-22-Werte der Studiengruppe unter denen der Kontrollgruppe.

In der Kontrollgruppe litten weniger Probanden an Nasenpolypen als in der Studiengruppe. Dennoch lag der durchschnittliche Endoskopiewert der Kontrollprobanden in beiden Untersuchungen über dem der Studienprobanden. Diese Tendenz war zu beiden Untersuchungszeitpunkten zu beobachten.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass Patienten mit polypöser CRS und ASS-Intoleranz ein signifikant schlechteres Riechvermögen haben als Patienten mit polypöser CRS ohne ASS Intoleranz. Insbesondere im Identifikationstest ließen sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen finden. Allerdings ist die Streubreite in den Gruppen so groß, dass es mithilfe des verwendeten Riechtestes nicht möglich erscheint, zwischen ASS-toleranten und -intoleranten Patienten zu unterscheiden. In Übereinstimmung mit anderen Studien scheint sich die dauerhafte Einnahme von ASS nach adaptiver Desaktivierung günstig auf die sinunasalen Beschwerden und das Riechvermögen auszuwirken.

6.2 Summary

Some patients with chronic rhinosinusitis (CRS) are known to suffer from intolerance to analgesics, namely to NSAID, which inhibit the cyclooxygenase (COX). Reason for that is found to be a disorder of the arachidonic acid metabolism. It remains unclear whether olfactory function expressed as the TDI-score (sum of threshold, discrimination and identification test) show differences between aspirin tolerant and intolerant patients.

The primary trial endpoint was to compare TDI-scores of CRS-patients with analgesic intolerance to those without. Secondary endpoints were the results of the threshold, discrimination and identification subtests which were again compared between those patients with and those without intolerance to NSAID. To this end, olfactory performance of 31 patients was assessed with a psycho-physiological nasal chemosensory test called Sniffin' Sticks. The first assessment took place just before Aspirin provocation, the second one at least six months later. In addition to the Sniffin' Sticks test, nasal cavities were examined by nasal endoscopy and results of the BDI and SNOT-22 questionnaires were surveyed. 16 of the CRS-patients were tested positive for analgesic intolerance, underwent adaptive desensitization and received daily Aspirin doses of 300mg. Those patients composed the test group. The remaining 15 patients showed neither nasal nor bronchial reactions to the Aspirin provocation and therefore formed the control group. Both groups were statistically identical concerning age, gender distribution and previous surgical interventions in the paranasal sinuses.

On the first assessment, all patients were hyposmic or anosmic, meaning they had impaired olfactory function. Still the patients with intolerance to NSAID had significantly lower TDI-scores than those who were tested tolerant.

The test group showed a tendency to increased TDI-scores over the course of this trial, while those of the control group decreased slightly. As a consequence, the initial significant difference disappeared and TDI-scores of both groups converged at follow-up.

Results of the BDI were higher in patients of the test group during the entire trial, the difference being initially not significant. While in analgesic intolerant patients the BDI-score did not differ from the first to the second assessment, it even decreased in patients of the control group. Following this development, the difference between both groups was significant at the end of the trial.

All patients reached lower SNOT-22 scores on the second assessment. They decreased slightly in the test group and significantly in the control group. At all times the scores of the test group were higher than those of the control group.

Fewer patients of the control group suffered from nasal polyps, still the average endoscopy score was higher compared to that of the test group. This condition was observed on both assessments.

In conclusion, this trial has shown that CRS-patients with intolerance to NSAID had significantly lower olfactory function than those who were tolerant to those drugs. Especially the subtest of odor identification showed this difference between the groups clearly. However, the wide range within both groups seems to prohibit a differentiation between both cohorts using the chosen olfactory function test. Confirming several other studies, continuous intake of NSAID after adaptive desensitization seems to improve both the sense of smell and sinunasal impairments.

7. Literaturverzeichnis

Beck AT, Guth D, Steer RA, Ball R (1997) Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behav Res Ther* 35: 785–791.

Beck AT, Steer RA (1984) Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 40: 1365–1367.

Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD (2003) Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 111: 180–186.

Blomqvist EH, Brämerson A, Stjärne P, Nordin S (2004) Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* 42: 189–194.

Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjarne P (2001) A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 107: 224–228.

Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjarne P (2003) Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia. *Acta Otolaryngol* 123: 862–868.

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

Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C (2000) Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 55: 921–924.

Costanzo RM, Miwa T (2006) Posttraumatic olfactory loss. *Adv Otorhinolaryngol* 63: 99–107.

Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004) Epidemiologie und Therapie von Riechstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO* 52: 112–120.

Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD (2008) Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100: 420–425.

Eccles R (2011) Mechanisms of the symptoms of rhinosinusitis. *Rhinology* 49: 131–138.

Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, et al. (2012) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 3 p preceding table of contents, 1–298.

Fountain CR, Mudd PA, Ramakrishnan VR, Sillau SH, Kingdom TT, Katial RK (2013) Characterization and treatment of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol* 111: 337–41.

Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtman I, Springer J, Fennan N, Fraessdorf N, Boessert A, Schaefer D, Gosepath J, Mann WJ (2013) Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 68: 659–665.

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

Gudziol V, Wolff-Stephan S, Aschenbrenner K, Joraschky P, Hummel T (2009) Depression resulting from olfactory dysfunction is associated with reduced sexual appetite--a cross-sectional cohort study. *J Sex Med* 6: 1924–1929.

Haehner A, Mayer A-M, Landis BN, Pournaras I, Lill K, Gudziol V, Hummel T (2009) High test-retest reliability of the extended version of the “Sniffin’ Sticks” test. *Chem Senses* 34: 705–11.

Hähner A, Welge-Lüssen A (2010) [Olfactory dysfunction in neurodegenerative disorders]. *HNO* 58: 644–649.

Hirschberg SR (1902) Mitteilung über einen Fall von Nebenwirkung des Aspirin. *Dtsch Medizinische Wochenschrift* 28: 416.

Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP (2009) Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 34: 447–454.

Hummel T (2008) Retronasal perception of odors. *Chem Biodivers* 5: 853–61.

Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A (2007) Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 237–243.

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997) "Sniffin" sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22: 39–52.

Jung H (2009) Chronic rhinosinusitis in morbus widal: clinical aspects and therapeutic options. *Praxis (Bern 1994)* 98: 1361–5; quiz 1363, 1365.

Kim JE, Kountakis SE (2007) The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 86: 396–399.

Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T (2000) Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257: 205–211.

Landis BN, Konnerth CG, Hummel T (2004) A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114: 1764–1769.

Lange B, Holst R, Thilsing T, Baelum J, Kjeldsen A (2013) Quality of life and associated factors in persons with Chronic Rhinosinusitis in the general population. *Clin Otolaryngol* [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/coa.12189

Lee JY, Simon RA, Stevenson DD (2007) Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 119: 157–164.

Litvack JR, Mace JC, Smith TL (2009) Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 23: 139–144.

Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, Adinoff AD, Bachert C, Borish L, Chinchilli VM, Danzig MR, Ferguson BJ, et al. (2006) Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 135: S31–80.

Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A (2000) HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 110: 422–425.

Morley AD, Sharp HR (2006) A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best? *Clin Otolaryngol* 31: 103–109.

Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, Kowalski ML, Setkowicz M, Ring J, Brockow K, Bachert C, Wöhrl S, et al. (2007) EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 62: 1111–8.

Osman A, Kopper BA, Barrios F, Gutierrez PM, Bagge CL (2004) Reliability and validity of the Beck depression inventory--II with adolescent psychiatric inpatients. *Psychol Assess* 16: 120–132.

Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH (1991) Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 46: 405–9.

Pfaar O, Klimek L (2006) Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6: 161–166.

Reiss G, Reiss M (2009) [Analgesic intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Med Monatsschr Pharm* 32: 445–50; quiz 451–2.

Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, Keck T (2008) Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 63: 1228–1234.

Samter M, Beers RF (1968) Intolerance to Aspirin. Clinical Studies and Consideration of its Pathogenesis. *Ann Intern Med* 68: 975–983.

Seiden AM (2004) Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am* 37: 1159–66.

Shean G, Baldwin G (2008) Sensitivity and specificity of depression questionnaires in a college-age sample. *J Genet Psychol* 169: 281–288.

Steer RA, Cavalieri TA, Leonard DM, Beck AT (1999) Use of the Beck Depression Inventory for Primary Care to screen for major depression disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 21: 106–111.

Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, Mathison DA, Lumry WR, Schatz M, Zeiger RS (1984) Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 73: 500–507.

Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA (1980) Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol* 66: 82–88.

Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA (1990) Long-term effects of aspirin desensitization--treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 85: 59–65.

Umbreit C, Virchow JC, Thorn C, Hormann K, Klimek L, Pfaar O (2010) Aspirin-Intolerance-Syndrom : a common and interdisciplinary disease. *Internist (Berl)* 51: 1196–1198,1200–1201.

Waskul DD, Vannini P (2008) Smell, Odor, and Somatic Work: Sense-Making and Sensory Management. *Soc Psychol Q* 71: 53–71.

Weber R, Trautmann A, Randerath W, Heppt W, Hosemann W (2012) [Aspirin desensitization: therapy options in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease]. *HNO* 60: 369–83.

Widal F, Abrami P, Lermoyez J (1922) Anaphylaxie et Idiosyncrasie. *Press Medicale* 30: 189–193.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047–1053.

Zeiss CR, Lockey RF (1976) Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 57: 440–448.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung von Leukotrienen und Prostaglandinen im Arachidonsäuremetabolismus.	4
Abbildung 2: Wertvergabesystem für Nasenpolypen am Beispiel der rechten Nasenhöhle..	17
Abbildung 3: Ergebnisse des Beck Depression Inventars.....	20
Abbildung 4: Subjektiver Fragebogen zum sinunasalen Befinden, Ergebnisse 1. Testung ...	20
Abbildung 5: Subjektiver Fragebogen zum sinunasalen Befinden, Ergebnisse 2. Testung ...	21
Abbildung 6: Ergebnisse des SNOT-22	22
Abbildung 7: Endoskopie-Werte Studiengruppe	24
Abbildung 8: Endoskopie-Werte Kontrollgruppe	25

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiel für aufeinanderfolgende und kumulierende Dosen ASS in der oralen ASS- Provokation nach (Nizankowska-Mogilnicka et al. 2007)	8
Tabelle 2: Dosierungsschema zur ASS Provokation.....	13
Tabelle 3: Altersabhängige SDI-Grenzwerte zur Einteilung quantitativer Riechfunktionen....	16
Tabelle 4: Deskriptive Statistik.....	18
Tabelle 5: NNH-OP bei Studien- und Kontrollgruppe	19
Tabelle 6: SDI von Studien- und Kontrollgruppe zur Erstuntersuchung	22
Tabelle 7: SDI von Studien- und Kontrollgruppe zur Nachuntersuchung	23
Tabelle 8: SDI der Studiengruppe, Vergleich Erst- mit Zweituntersuchung	23
Tabelle 9: SDI der Kontrollgruppe, Vergleich Erst- mit Zweituntersuchung	24

10. Abkürzungsverzeichnis

AERD	Asprin-exacerbated Respiratory Disease
ASS	Acetylsalicylsäure
BDI	Beck Depressionsinventar/ Beck Depressionsindex
COX	Cyclooxygenase
CRS	Chronisch polypöse Rhinosinusitis
CT	Computed Tomography
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
eQ-5d	European Quality of Life including five Dimensions
FEV₁	Forciertes Ein-Sekunden Expirationsvolumen
GA²LEN	Global Allergy and Asthma European Network
IgE	Immunglobulin E
mg	Milligramm
NNH-OP	Nasennebenhöhlen-Operation
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PEA	Phenylethylalkohol
RSS	Rhinosinusitis
SDI-Wert	Summenscore aus Schwelle, Diskrimination und Identifikation
TDI-Score	Sum of Threshold, Discrimination and Identification
SNOT	Sinunasaler Outcome Test

11. Anhang

- Patienteninformation
- Patientenaufklärungsbogen
- Einverständniserklärung der Probanden
- Fragebögen
- Beck Depressionsinventar
- SNOT-22