Effekt lokal applizierter Glukokortikoide auf das Riechvermögen von Patienten mit Riechstörung sinunasaler, idiopathischer und anderer Genese

Inauguraldissertation
zur Erlangung eines doctor medicinae (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von
Jana Fleischmann
aus Naumburg/ Saale

Dresden 2009

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez: ----------

Vorsitzender der Promotionskommission

1. Zusammenfassung 1
2. Einleitung 2
2.1. Vorwort und Zielsetzung 2
2.2. Anatomie und Physiologie 4
2.2.1. Äußere Nase 4
2.2.2. Innere Nase 4
2.2.3. Die Riechschleimhaut 5
2.2.4. Aktivierung der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) 5
2.2.5. Weiterleitung olfaktorischer Signale an das Zentrale Nervensystem 6
2.2.6. Nasal trigeminales System 8
2.3. Riechstörungen 9
2.3.1. Einteilung 9
2.3.2. Epidemiologie 9
2.3.3. Ätiologie 10
2.4. Riechstörungen sinunasaler Ursache 12
2.4.1. Sinunasale Entzündungen 12
2.4.2. Therapie sinunasal bedingter Riechstörungen 14
2.5. Glukokortikosteroide (GKS) 15
2.5.1. Synthese und Freisetzung 15
2.5.2. Pharmakologie und Pharmakokinetik von GKS 16
2.5.3. Wirkungsweise 16
2.5.4. Antiinflammatorische und immunsuppressive Effekte 18
2.5.5. Metabolische und systemische Effekte 19
2.5.6. Die nasale GKS-Therapie 20
2.5.7. GKS bei sinunasal bedingten Riechstörungen 24
2.5.8. GKS bei Riechstörungen anderer Genese 26
3. Material und Methoden 28
3.1. Patienten 28
3.2. Ablauf der Untersuchung und Behandlung 28
3.3. Datenerhebung und Auswertung 30
3.3.1. HNO-ärztliche Untersuchung 30
3.3.2. Psychophysische Messung (Sniffin` Sticks) 30
3.3.3. Chemosensorisch evozierte Potentiale (CSEP) 32
3.3.3.1. Physiologie 32
3.3.3.2. Das Olfaktometer 33
3.3.3.3. Ableitung und Aufnahme der CSEP 34
3.3.3.4. Artefakte 35

3.3.4. Rhinomanometrie 36
3.4. Verwendete Therapeutika und Darreichungsform 37
3.4.1. Prednisolon 37
3.4.2. Neuroschwämmchen 37
3.5. Statistik 38
4. Ergebnisse 39
4.1. Deskriptive Statistik 39
4.2. Auswertung der Psychophysischen Messungen 41
4.3. Auswertung der Chemosensorisch evozierten Potentiale 47
4.3.1. T-Test 47
4.3.2. Varianzanalyse 49
4.3.2.1. Gruppe nach Veränderung des SDI-Summenwertes 49
4.3.2.2. Gruppe nach Veränderung des Schwellenwertes 50
4.3.2.3. Gruppe nach Veränderung des Diskriminationswertes 50
4.3.2.4. Gruppe nach Veränderung des Identifikationswertes 51
4.3.3. Korrelation nach Pearson 52
4.3.3.1. Dauer der Riechstörung 52
4.3.3.2. Sinffin' Sticks und CSEP 53
5. Diskussion 54
5.1. Therapeutischer Ansatz 54
5.2. Klinik und Diagnostik der sinunasalen Riechstörung 54
5.3. Pathophysiologie der sinunasalen Riechstörung 55
5.4. Therapie der sinunasalen Riechstörung 56
5.5. Applikationswege bei GKS-Therapie 59
5.6. GKS-Therapie bei idiopathischer Riechstörung 61
5.7. Lokale GKS-Therapie mittels Neuroschwämmchen 62
5.8. Therapeutische Effekte der lokalen GKS-Therapie 64
5.9. Dauer der Riechstörung 67
5.10. Zusammenfassung und Ausblick 67
6. Literaturverzeichnis 69
7. Anhang 81
7.1. Tabellen 81
7.2. Tabellenverzeichnis 111
7.3. Abbildungsverzeichnis 116
8. Thesen 117
9. Dank 118
10. Eidesstattliche Erklärung 119

A	Auricula, Referenzelektrode
Abb.	Abbildung
AC	Adenylatcyclase
Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A, aktivierte Essigsäure
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AP-1	Activator Protein 1
ATP	Adenosintriphosphat
BO	Bulbus olfactorius
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
Ca^{2+}	Kalziumionen
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CD	cluster of differentiation
Cl^-	Chloridionen
cm^2	Quadratzentimeter
CO_2	Kohlendioxid
COX-2	Zyclooxygenase-2
CrH	Corticotropin-releasing Hormone
CS	Cortisonschwämmchen
CSEP	Chemosensorisch evoziertes Potential
CT	Computertomografie
Cz	Ableitelektrode über der Zentralregion
D	Diskriminationswert
Δp	Druckdifferenz
d. h.	das heißt
dB	Dezibel
df	degrees of freedom
diff	Differenz
DNA	Deoxyribonucleic acid
EEG	Elektroenzephalogramm
η^2	Partielles Eta-Quadrat
Fp2	Ableitelektrode über dem rechten Auge
Fz	Ableitelektrode über der Frontalregion
G	Körnerzelle
GKS	Glukokortikosteroid
Glo	Glomerulum

GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
G_{olf}	Olfaktorisches G-Protein
G-Protein	Guaninnucleotid bindendes Protein
GR	Glukokortikosteroid-Rezeptor
GRE	Glucocorticoid responsive Elements
h	Stunde
H_2S	Schwefelwasserstoff
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HSP	Hitzeschockprotein
Hz	Hertz
I	Identifikationswert
ICAM	Inter-Cellular Adhesion Molecule
IL	Interleukin
INF	Interferon
J.	Jahre
kΩ	Kiloohm
l/min	Liter je Minute
M	Mitralzelle
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
mm	Millimeter
mRNA	messenger Ribonucleic acid
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
µV	Mikrovolt
n	Menge
N1	Hauptnegativität
NaCl	Natriumchlorid
NF-κB	Nucleärer Faktor κB
NNH	Nasennebenhöhle
NO	Stickstoffmonoxid
OEP	Olfaktorisch evoziertes Potential
OP	Operation
OR	olfaktorischer Rezeptor

ORN	olfaktorisches Rezeptorneuron
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
P	Periglomeruläre Zelle
P2	Hauptpositivität
Pa	Pascal
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PEA	Phenylethylalkohol
Phospholipase A_2	Phosphatidylcholin-2-acylhydrase
pH-Wert	Potentia Hydrogenii, Kraft des Wasser
ppm	Parts per million
%	Prozent
Pz	Ableitelektrode über der Parietalregion
r	Korrelationskoeffizient
S	Schwellenwert
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SDI-Wert	Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert
Th-Zelle	T-Helfer Zelle
T-Lymphozyten	Thymus-abhängige Lymphozyten
TNF	Tumornekrosefaktor
VACM	vascular cell adhesion molecule
VEGF	vascular endothelial growth factor
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

1. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, den Effekt einer neuen Methode der lokalen Applikation von Glukokortikosteroiden (GKS) auf das Riechvermögen von Patienten mit idiopathischer, sinunasaler oder sonstiger Riechstörung zu untersuchen.

Grundlage war zum einen die starke antiinflammatorische und antiödematöse Wirksamkeit von GKS, was zu einer Abnahme von Obstruktionen und damit zu einer besseren Zugänglichkeit des Riechepithels für Duftstoffe führt. Es gibt Hinweise, dass GKS die Regeneration der Zellen des olfaktorischen Epithels beschleunigen und Einfluss auf die Zusammensetzung des nasalen Schleims nehmen. Außerdem berichten einige Studien von einer erfolgreichen Therapie idiopathischer Riechstörungen mit GKS.

Zum anderen wird die Unterlegenheit topisch angewandter nasaler GKS gegenüber der systemischen Therapie in der Literatur beschrieben. Ursache dafür könnte die schlechte Erreichbarkeit des Riechepithels mittels bisheriger Applikationsverfahren sein.

Es wurden mit Prednisolon getränkte Neuroschwämmchen im Bereich der Regio olfactoria für die Dauer von einer Stunde platziert. Im Anschluss wurde mittels psychophysischer als auch elektrophysiologischer Messungen überprüft, ob sich das Riechvermögen der Patienten im Vergleich zu den Messungen vor der Einlage der Schwämmchen verändert hat.

Das Ergebnis zeigte, dass sich in keinem der Tests das Riechvermögen der Patienten durch die Einlage der Schwämmchen signifikant gebessert hat. Auch hat keine der untersuchten Patientengruppen wesentlich von der lokalen GKS-Therapie profitiert. Durch die einmalige einstündige Einlage von Cortisonschwämmchen (CS) in den oberen Nasengang hat sich die Riechleistung der Patienten mit idiopathischer, sinunasaler oder sonstiger Hyp- und Anosmie nicht verändert.

Weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit dieser Applikationsform bei wiederholter Einlage und unter längerfristiger Erfolgskontrolle sind erforderlich.

2. Einleitung

2.1. Vorwort und Zielsetzung

In der Tageszeitung wird im Artikel „Asservatenkammer der Düfte. Zu Besuch im Archiv eines leidenschaftlichen Geruchssammlers. Eine Milieustudie.“ über den 42-jährigen Collin Edward berichtet (Volkmann 2008). Edward besitzt aufgrund seiner Riechschleimhaut, deren Fläche doppelt so groß ist wie die eines Hundes, einen übernatürlichen Geruchssinn und wird daher Olfactus maximus geschimpft. Er könne mühelos die Geruchsgesamtheit seines Gegenübers analysieren und habe sich eine "Asservatenkammer der goldenen Nasenschleimhäute" angelegt, wo er per Strichcode Duftproben in Reagenzgläsern ordnet und sammelt, was er als Lebensaufgabe und –inhalt versteht. Edward sieht sein Milieu durch die Triebtaten des Hauptdarstellers aus dem Roman „Das Parfüm“ von Patrick Süskind in Verruf gebracht und zieht auf der Suche nach Gerüchen mit einem Köfferchen voller Reagenzgläsern durch die Straßen Berlins.

Der Artikel erschien unter der Rubrik „Die Wahrheit“, der Satire- und Humorseite der Tageszeitung. Der Leser empfindet der Spürsinn des Collin Edward unheimlich und beeindruckend zugleich, fühlt sich bei dem Gedanken, jemand könne erschnüffeln, welches Shampoo er benutze oder gar, woher er komme, unbehaglich. Weitaus weniger fesselnd sind Berichte von Menschen, die nicht mehr Riechen können. Dabei sind Riechstörungen nicht selten: 15 % der Bevölkerung leiden an einem verminderten Riechvermögen, 5 % gar an einer Anosmie (Landis et al. 2004), einem vollständigen Verlust der Riechvermögens.

Der Ausfall des Geruchssinnes ist mit Minderung der Lebensqualität verbunden (Miwa et al. 2001) und geht, besonders beim idiopathischen Riechverlust, also dem Verlust des Geruchsvermögens ohne erkennbare Ursache, oftmals mit frustranen Therapieversuchen einher.

Riechstörungen können ganz unterschiedlicher Genese sein (Murphy et al. 2003), wobei eine der häufigsten Entitäten der sinunasal bedingte Riechverlust ist (Brämerson et al. 2007, Damm et al. 2004, Deems et al. 1991, Seiden und Duncan 2001, Stenner et al. 2008, Temmel et al. 2002). Hierbei spielen Verlegungen des Zugangsweges zum Riechepithel, als auch lokale Entzündungen eine ursächliche Rolle (Kern 2000, Stevens 2001).

Therapeutisch werden bei sinunasalen Riechstörungen oftmals die antiinflammatorisch wirkenden GKS eingesetzt, deren Wirksamkeit durch verschiedene Studien belegt ist (Mott et al. 1997). GKS wirken, indem sie die Proteinbiosynthese beeinflussen. Werden sie in hohen Konzentrationen eingesetzt, kann man außerdem die nichtgenomischen Sofortwirkungen von GKS nutzen: GKS lagern sich stabilisierend in Membranen ein und beeinflussen Ionenkanäle (Buttgereit et al. 1998, Falkenstein et al. 2000a, Watson und Gametchu 2001). Untersuchungen haben unterschiedliche Angriffsmechanismen der GKS

am Riechepithel gezeigt (Fong et al. 1999, Saunders et al. 1999, Takanosawa et al. 2008). Da eine systemische GKS-Therapie mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergeht, sollte versucht werden, einer topischen Applikation den Vorzug zu geben. Nachteilig ist allerdings, dass die topischen GKS den systemischen bezüglich der Besserung des Riechvermögens unterlegen sind (Heilmann et al. 2004a, Seiden und Duncan 2001, Stevens 2001), was an der schwierigen Zugänglichkeit des Riechepithels liegen könnte. So wird weder durch herkömmliche Nasentropfen noch durch Nasensprays die Riechschleimhaut effektiv benetzt (Scheibe et al. 2008a).

In dieser Studie wurde ein neues Verfahren der lokalen GKS-Applikation untersucht.

42 Patienten mit Riechstörungen sinunasaler, idiopathischer und sonstiger Genese wurden mit Prednisolon getränkte Neuroschwämmchen für eine Stunde im Bereich des Riechepithels platziert.

Zuvor wurde das Riechvermögen der Patienten mittels Sniffin´ Sticks und olfaktorisch evozierter Potentiale untersucht. Nach dem Entfernen der Schwämmchen sollte mit denselben Messverfahren der Soforteffekt der lokalen GKS auf das Riechvermögen der an- und hyposmischen Patienten untersucht werden.

2.2. Anatomie und Physiologie

2.2.1. Äußere Nase

An der Bildung der äußeren Nase sind die knöcherne Nasenpyramide, welche sich aus Nasenbein (Os nasale), Stirnbein (Processus nasalis ossis frontalis) und Oberkiefer (Processus frontalis ossis maxillaris) zusammensetzt, sowie ein bewegliches Knorpelgerüst, beteiligt. Bestandteil der unteren Nasenscheidewand ist der Septumknorpel (Cartilago septi nasi). Die jeweils paarig angelegten Dreiecksknorpel (Cartilago nasi lateralis), Flügelknorpel (Cartilago alaris major) und Sesamknorpel (Cartilagines alares minores) bilden das äußere Gehäuse der Nase und bestimmen das Aussehen der Nasenspitze.

2.2.2. Innere Nase

Die innere Nase wird durch die Nasenscheidewand (Septum nasi) sagittal in eine rechte und linke Hälfte geteilt. Beide sind über die Nasenlöcher (Nares) zur äußeren Umwelt und dorsal über die Choanen zum Nasenrachenraum (Nasopharynx) geöffnet.
Die innere Nase lässt sich in Vorhof (Vestibulum nasi) und Nasenhaupthöhle (Cavum nasi proprium) unterteilen. Als Vestibulum nasi bezeichnet man den Teil, der sich unmittelbar den Nares anschließt. Es ist mit mehrschichtig verhorntem Plattenepithel ausgekleidet, in welches Talg- und Schweißdrüsen sowie Nasenhaare (Vibrissae) eingelagert sind. Eine bogenförmige Schleimhautfalte, das Limen nasi, bildet den Übergang zum Cavum nasi proprium. Hier finden sich die drei Nasenmuscheln (Conchae nasales) und die zwischen ihnen endenden drei Nasengänge (Meati nasi), welche mit den Nasennebenhöhlen (NNH) verbunden sind. Zu den NNH gehören die Kieferhöhlen (Sinus maxillares), die Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales), die Stirnhöhlen (Sinus frontales) sowie die Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidalis) (siehe Abb. 1).
Über die genauen Funktionen der NNH beim Menschen besteht noch immer Erklärungsbedarf. Zu ihnen zählt man vor allem die Oberflächenvergrößerung, sodass mehr Atemluft angewärmt und befeuchtet werden kann. Des Weiteren erhöhen sie das Resonanzvolumen der Stimme und dienen bei der Übertragung der eigenen Sprache zu den Ohren der Lautkontrolle. Die paarig angelegte Kieferhöhle ist die größte der NNH und steht über den Hiatus maxillaris unterhalb der mittleren Nasenmuschel mit dem Cavum nasi in Verbindung. Über den Hiatus semilunaris münden hier ebenfalls die paarig angelegten Stirnhöhlen, sowie die meist erbsengroßen vorderen Siebbeinzellen. Die hinteren Siebbeinzellen enden mit der ursprünglich paarig angelegten Keilbeinhöhle im Meatus nasi superior.
Im oberen Teil jeder Nasenhaupthöhle befindet sich die Riechschleimhaut (Regio olfactoria).

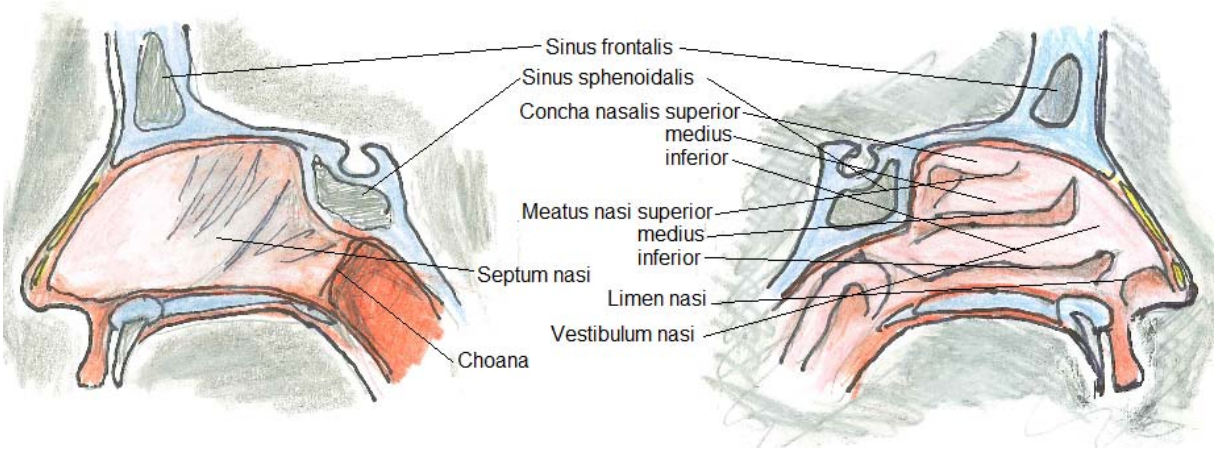

Abb. 1: Darstellung der Schleimhaut der Nasenhöhle in Aufsicht auf das Septum von links sowie Ansicht der linken lateralen Nasenwand

2.2.3. Die Riechschleimhaut

Die Riechschleimhaut nimmt eine Oberfläche von bis zu 23 cm^2 ein (Doty 1998), wobei diese interindividuell variiert und mit dem Alter abnimmt (Paik et al. 1992). Sie entfaltet sich medial vom oberen Teil des Septums über die obere Nasenmuschel bis zu vorderen Anteilen der mittleren Nasenmuschel nach lateral (Leopold et al. 2000).

Die Geruchswahrnehmung erfolgt über olfaktorische Rezeptorneurone (ORN). Das sind bipolare Neurone mit einem Dendriten, welcher distal mit fünf bis zehn sehr feinen unbeweglichen Zilien in einer dünnen mukösen Schicht an der Oberfläche der Riechschleimhaut endet. Zehn bis 30 Millionen dieser Zellen sind neben Stütz-, Basal- und Mikrovillizellen in das Riechepithel eingebettet (Abb. 2 (b)). Von den Bowman Drüsen wird ein muköser Schleim an die Oberfläche des Epithels sezerniert. Von jedem ORN führt vom proximalen Pol ein unverzweigtes Axon durch die Siebbeinplatte (Lamina cribrosa), welche die oberen Anteile der Nasenhöhle von der vorderen Schädelgrube trennt, direkt zu einem der beiden Riechkolben, den Bulbi olfaktorii.

2.2.4. Aktivierung der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN)

Um gerochen zu werden, muss ein Duftstoff volatil sein. Zum Passieren des Schleimes bedarf er hydrophiler und zur Aktivierung von Membranrezeptorproteinen lipophiler Eigenschaften.

Nach dem Diffundieren der zilienbedeckenden Schleimschicht binden die meisten der Geruchsstoffe an der Außenseite eines transmembranären heptahelikalen Rezeptorproteins, welches an der Membraninnenseite mit einem olfaktorischen G-Protein verbunden ist. Unter G-Proteinen versteht man aus drei Untereinheiten zusammengesetzte Proteine, welche eine Schlüsselrolle in der Signalweiterleitung zwischen Rezeptor an der Zelloberfläche und

second messenger, einer Adenylatcyclase (AC), im Zellinneren einnehmen. Die über die α-Untereinheit des G-Proteins aktivierte AC wiederum wandelt zelluläres Adenosintriphosphat (ATP) in cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) um, welches nun über die Aktivierung eines weiteren Proteins zur Öffnung von Kationenkanälen und damit zum konsekutiven Einstrom von Kalzium- (Ca^{2+}) und anderen Kationen in das ORN führt. Der intrazelluläre Anstieg der Ca^{2+}-Konzentration führt zur Öffnung von Chloridionen- (Cl^-) Kanälen, was den Ausstrom dieser Anionen in den Mucus zur Folge hat. Es kommt zur Anhebung des Membranpotentials, wodurch die Entstehung und damit Weiterleitung der Erregung des Neurons in Form eines Aktionspotentials ermöglicht wird. Anschließend beendet ein anderes intrazelluläres Enzym, die Phosphodiesterase durch Abbau des cAMPs den Ionenstrom (vgl. Abb. 2 (a)).
Die Aktivierung eines Kaskadeneffektes trägt so zur hohen Sensitivität des olfaktorischen Systems auf nur winzige Konzentrationen eines spezifischen Duftstoffes bei.

2.2.5. Weiterleitung olfaktorischer Signale an das Zentrale Nervensystem

Im Bulbus olfactorius bilden die Axone der ORN in kugelförmigen Zellansammlungen, den sogenannten Glomeruli, Synapsen mit den nachgeschalteten Mitral- und Pinselzellen. Ca. tausend Axone von Sinneszellen mit demselben Rezeptorprotein konvergieren je Dendrit einer Mitralzelle. So entsteht eine chemotope Repräsentation des Riechepithels im Bulbus olfactorius und damit, in Abhängigkeit der Zusammensetzung des Geruchsstoffes, immer ein ganz bestimmtes Aktivierungsmuster von Glomeruli. Des Weiteren sorgen periglomeruläre Zellen und Körnerzellen durch laterale Inhibition für eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (siehe auch Abb. 2 (c)).
Als Tractus olfactorius ziehen die Mitralzellaxone zu verschiedenen ipsilateralen cortikalen Projektionsfeldern. Über die vordere Kommissur sowie die anterioren olfaktorischen Nuclei stehen die beiden Tractus miteinander in Verbindung.
Ein Teil der Fasern wird vom Tuberculum olfactorium über den mediodorsalen Thalamuskern dem orbitofrontalen Cortex und damit der bewussten Duftwahrnehmung zugeleitet. Die meisten Fasern allerdings werden unter Umgehung des Thalamus den olfaktorischen Projektionsarealen direkt zugeführt. So stellen mediale Äste olfaktorische Informationen der Area olfactoria medialis zu, wo sie über eine septale Kerngruppe mit dem limbischen System, welches auch viszerales oder emotionales Gehirn genannt wird, verknüpft werden. Es bestehen direkte Verbindungen zu Teilen des Corpus amygdaloideum, des enthorhinalen und piriformen Cortex. Von hier gelangen dritte Neurone unter anderem zum Hypothalamus, Hippocampus, dem Kleinhirn, zu Hirnstammarealen oder zum Nucleus caudatus. So erklärt die Einbeziehung von Strukturen des limbischen Systems, wie die des Corpus

amygdaloideum, die unmittelbare Verknüpfung von Gerüchen mit Emotionen. Die Verknüpfung des Geruchssinnes mit dem Hippocampus erklärt den erfahrungsabhängigen Gusto für manche Gerüche.

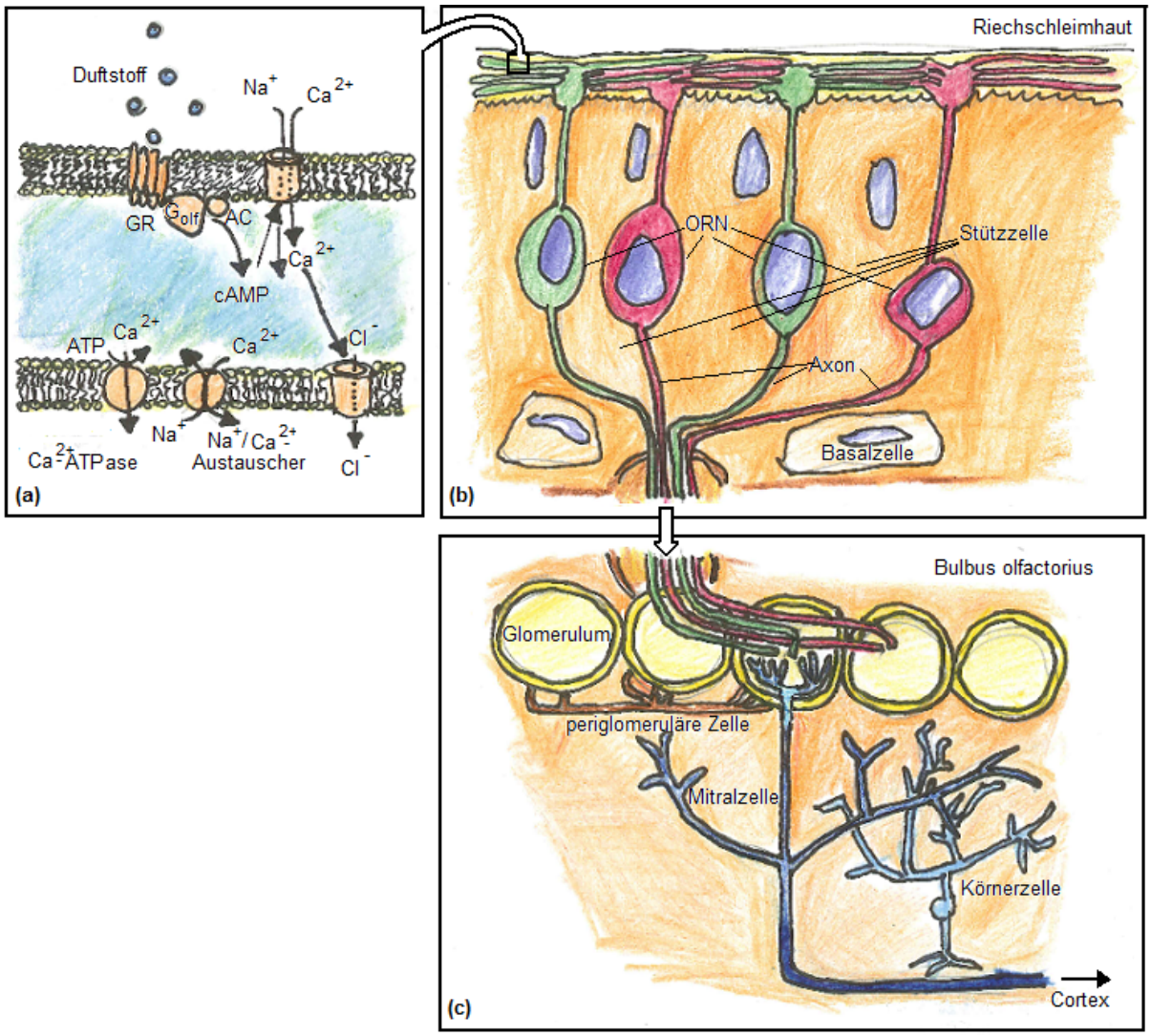

Abb. 2: Schematische Darstellung des olfaktorischen Signalweges. (a) Bindung des Duftstoffes an das olfaktorische Rezeptorneuron (ORN); Auslösung einer Signalkaskade: Aktivierung der Adenylatcyclase (AC) durch das olfaktorische G-Protein (G_{olf}), Bildung von cAMP, dadurch Öffnung von Kationenkanälen, Einstrom von Ca^{2+}. Durch den intrazellulären Ca^{2+}-Anstieg öffnen sich Cl^--Kanäle. (b) Je ORN wird nur ein Rezeptormolekültyp exprimiert. Weiterleitung des Signals mit Axonenden im Bulbus olfactorius (BO). (c) ORN desselben Typus konvergieren in einem Glomerulum. Dort bilden die ORN Synapsen mit den nachgeschalteten Mitral- und periglomerulären Zellen. Die vom ORN aktivierten Mitralzellen werden durch laterale Verschaltung von periglomerulären- und Körnerzellen inhibiert. Über verzweigte Axone leiten Mitralzellen das Signal zu verschiedenen kortikalen Projektionsarealen

2.2.6. Nasal trigeminales System

Freie Nervenendigungen des Nervus trigeminus, welche in die Nasenschleimhaut eingelagert sind, vermitteln somatosensible Informationen. Die Nozizeptoren des Nervus trigeminus werden besonders von Substanzen erregt, die als stechend oder beißend empfunden werden, wie Kohlendioxid (CO_2). Andererseits besitzen die meisten Geruchstoffe, als Beispiel seien Menthol oder Eukalyptusöl genannt, ab bestimmten Konzentrationen die Potenz, neben dem Nervus olfactorius auch trigeminale Nervenfasern zu reizen.

2.3. Riechstörungen

2.3.1. Einteilung

Riechstörung können aufgeteilt werden in quantitative und qualitative Störungen, Störungen der Wahrnehmung und Erkennung also (Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde 2007).
Bei den quantitativen Riechstörungen unterscheidet man je nach Schwere Normosmie, Hyposmie und Anosmie. Normosmie beschreibt eine normale Riechfunktion, Hyposmie eine Verminderung und Anosmie den Verlust des Riechvermögens.
Zu den qualitativen Riechstörungen zählt man Par- und Phantosmien. Patienten, welche unter einer Parosmie leiden, nehmen einen gegenwärtigen Geruch verändert, meist in einer unangenehmen Form wahr. Bei einer Phantosmie berichten Patienten ohne das Vorhandensein einer Reizquelle von Geruchserlebnissen. Die qualitativen Riechstörungen treten zumeist im Rahmen eines quantitativen Riechverlustes auf (Bonfils et al. 2005).

2.3.2. Epidemiologie

Untersuchungen von *Landis et al.* aus dem Jahre 2004 haben ergeben, dass Riechstörungen weitaus häufiger vorkommen, als bis dato angenommen (Landis et al. 2004). Jene Studie bestätigt zwar das Vorhandensein einer Anosmie bei 5 % und einer Hyposmie bei 15 % der nasal gesunden Bevölkerung (Murphy et al. 2002), zeigt aber auf, dass aufgrund unerkannter chronischer Sinusitiden, die oft mit olfaktorischen Dysfunktionen einhergehen, das Auftreten von Riechstörungen in der Normalbevölkerung als noch häufiger angenommen werden muss. *Landis et al.* können keinen Zusammenhang von Riechstörungen zu kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus nachweisen, auch haben Raucher kein bedeutend schlechteres Riechvermögen als Nichtraucher (Landis et al. 2004).
Qualitative Riechstörungen treten seltener und meist im Rahmen einer eingeschränkten Sensitivität auf (Bonfils et al. 2005, Landis et al. 2004, Nordin et al. 2007, Nordin et al. 1996).
Das Riechvermögen ändert sich altersabhängig: Es erreicht in der dritten und vierten Lebensdekade ein Maximum und vermindert sich dann sukzessive mit zunehmendem Alter (Doty et al. 1984, Murphy et al. 2002). Dabei nimmt der altersabhängige Riechverlust bei Hinzutreten von Faktoren, die das olfaktorische System angreifen, wie der Einnahme von Medikamenten oder Sinusitiden in der Anamnese, zu (Mackay-Sim et al. 2006).

2.3.3. Ätiologie

Mehr als 200 Ursachen von Riechstörungen sind bekannt (Murphy et al. 2003). Bewährt hat sich eine Einteilung der Riechstörungen nach der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie in Riechstörungen offensichtlich sinunasaler Ursache und Riechstörungen nicht offensichtlich sinunasaler Ursache.

Sinunasale Riechstörungen können aufgrund von Entzündungen oder strukturellen Veränderungen im Bereich der Nase und/oder NNH entstehen. Die entzündlichen Prozesse können dabei infektiösen Ursprungs, wie bei einer chronischen Rhinosinusitis, oder nicht infektiös, z.B. bei toxischen Reizungen, Allergien oder Polyposis nasi sein.

Zu den nicht entzündlichen Veränderungen im Rahmen einer sinunasal bedingten Riechstörung werden anatomische Gegebenheiten, wie Verkrümmungen der Nasenscheidewand oder Tumoren im Nasen- NNH-Bereich gezählt. Außerdem können Schleimhautödeme, hervorgerufen durch irritative Noxen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Duftstoffen den Zugang zum Riechepithel verlegen (Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde 2007).

Oftmals ist, wie im Falle der chronischen Rhinosinusitis, eine strikte Zuordnung in konduktive und entzündliche Ursache der Riechstörung nicht möglich (Doty 2005). So berichten Patienten, die unter chronischen Entzündungen im Bereich der Nase oder NNH leiden, häufig von fluktuierenden Minderungen der Riechleistung bis hin zur Anosmie, die mit einer Behinderung der Nasenatmung einhergehen. Morphologisches Korrelat sind dabei oftmals nasale Polypen, welche, je nach Lage, dem Riechstoff den Zugang zu den Rezeptorneuronen blockieren. Im deutschsprachigen Raum ist eine Erkrankung der Nase- und NNH mit 72 % die häufigste Ursache für Riechstörungen (Damm et al. 2004).

Als Beispiele für Riechstörungen nicht-sinunasaler Ursache seien posttraumatische Riechstörungen genannt. Am häufigsten werden die Filae olfactoriae bei Unfällen durch Scher- und Reißkräfte lädiert, wobei diese Strukturen individuell unterschiedlich vulnerabel sind (Deems et al. 1991, Delank und Fechner 1996). Mit 5 % sind die posttraumatischen Riechstörungen seltener als der Riechverlust infolge einer viralen Infektion der oberen Atemwege, welcher 11 % ausmacht (Damm et al. 2004). Der eigentliche Pathomechanismus des Sensitivitätsverlusts beim postviralen Riechverlust, der auch mit Dysosmien einhergehen kann, ist noch immer ungeklärt.

2 % der Fälle werden auf Schädigungen des Riechepithels durch Toxine zurückgeführt (Damm et al. 2004). Sie sind gekennzeichnet durch eine nicht entzündliche zentrale oder periphere Schädigung, welche durch akute oder chronische Exposition gegenüber Noxen

wie z.B. Kohlenmonoxid hervorgerufen wird (Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde 2007).

Angeborene Riechstörungen, wie beim Kallmann-Syndrom, auch als olfaktogenitales Syndrom bezeichnet, weil es aufgrund eines frühzeitigen Untergangs GnRH-produzierender Neurone zum sexuellen Infantilismus führt (Breckwoldt und Keck 2000), sind mit 1 % selten (Damm et al. 2004).

Die Einteilung der Riechstörungen nach der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie subsumiert unter den nicht-sinunasalen, anderen Ursachen olfaktorische Störungen neurodegenerativer Ursache. Bei vielen Krankheitsbildern, wie dem Morbus Refsum (Gibberd et al. 2004), dem Morbus Huntington, der Demenz vom Alzheimertyp (Hawkes 2003) oder der Parkinsonkrankheit werden Riechstörungen gefunden. Verschiedene Studien belegen, dass der Verlust des Riechvermögens beim idiopathischen Parkinsonsyndrom zu einem der Kardinalsymptome gehört (Barz et al. 1997, Doty et al. 1988, Doty et al. 1991, Hawkes et al. 1997, Hawkes et al. 1999, Quinn et al. 1987). Hierbei treten vier bis sechs Jahre vor dem Einsetzen von motorischen Symptomen olfaktorische Störungen auf (Berendse et al. 2001) und erlauben differentialdiagnostische Abgrenzungen zu anderen Krankheitsbildern, die mit einem Parkinsonsyndrom verbunden sind.

Können bei einem Patienten sämtliche der oben genannten möglichen Ursachen seiner Riechstörung ausgeschlossen werden, so leidet er an einer idiopathischen Riechstörung. In 6 % liegt ein Riechverlust ohne eruierbare Ursache vor (Damm et al. 2004), eine Menge, die in Anbetracht der diagnostischen Möglichkeiten nicht belanglos ist und weiterer Klärung bedarf.

2.4. Riechstörungen sinunasaler Ursache

2.4.1. Sinunasale Entzündungen

Entzündungen der NNH lassen sich nach verschiedenen Gesichtspunkten einteilen: entsprechend der Lokalisation in Sinusitis maxillaris, ethmoidalis, frontalis oder Sinusitis sphenoidalis, wobei neben der Entzündung der Schleimhäute einer oder mehrerer NNH oftmals die Nasenhaupthöhle mit betroffen ist. Die Einteilung kann außerdem entsprechend der Ätiologie in rhinogene und dentogene Sinusitis; je nach Art des Sekrets in katarrhalische, hämorrhagische oder eitrige Sinusitis; nach Möglichkeiten des Sekretabflusses in offene und geschlossene sowie entsprechend des Krankheitsverlaufs in akute, rezidivierende und chronische Sinusitis vorgenommen werden. Man spricht dann von einer chronischen Sinusitis, wenn die Symptomatik über zwölf Wochen besteht oder aber die akute Sinusitis bei positiver Bildgebung zum vierten Mal oder häufiger rezidiviert (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde et al. 2007).

Die meisten akuten Rhinosinusitiden entstehen auf dem Boden einer viralen Infektion des oberen Respirationstraktes. Nach einer primären Infektion, meist durch Rhinoviren, seltener durch Corona-, Adeno-, Myxo-, Paramyxo- oder Respiratorysyncytialviren hervorgerufen (Strutz und Mann 2001), kommt es im Sinne einer Vorschädigung zu einer reversiblen Schleimhautschwellung. Sekundär entsteht durch Invasion über den mittleren Nasengang eine bakteriell besiedelte Rhinitis bzw. Sinusitis (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde et al. 2007).

Einen wichtigen Faktor bei der Entwicklung der chronischen rhinogenen Sinusitis stellt die allmähliche Einengung der Ostien durch vermehrte Gewebebildung dar. Durch eingeschränkte Belüftung der NNH führt sie über einen Abfall des pH-Wertes zur Abnahme der mukoziliären Clearance in den NNH und trägt damit zur Genese der Sinusitis bei (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde et al. 2007, Strutz und Mann 2001).

Bei 40 % der chronischen Sinusitiden lassen sich allergische Ursachen eruieren, wobei der Patient meist sensibel auf Hausstaubmilben oder Schimmelpilze reagiert, denen er ganzjährig exponiert ist (Schlenter und Mann 1982).

Die akute Sinusitis geht wegen der zugrunde liegenden Infektion meist mit Fieber einher, welches bei der chronischen Form oft fehlt. Es kann zu einer stadien- und körperhaltungsabhängigen Sekretbildung und dadurch, sowie durch Schwellungen der Schleimhaut und Polypen zu Riechstörungen kommen. Aber auch Patienten mit nicht polypöser Rhinosinusitis leiden an Riechstörungen, weshalb, neben der konduktiven Komponente als weitere Ursache für die Riechstörung die direkte Entzündung des olfaktorischen Epithels bei Sinusitis genannt sei (Kern 2000, Raviv und Kern 2004). Dabei ist die Wahrscheinlichkeit einer Riechstörung bei Patienten mit polypöser chronischer

Rhinosinusitis höher als bei Patienten ohne Polypen. *Litvack et al.* untersuchten das Riechvermögen von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und stellten fest, dass Alter, Polyposis nasi, Asthma und Nikotinkonsum mit einem schlechten Riechvermögen einhergehen. Patienten, welche bei chronischer Rhinosinusitis eine Polyposis nasi aufwiesen, litten mehr als doppelt so oft an einer Hyposmie als Patienten ohne nasale Polypen. Mehr als 13-mal so häufig konnte bei ihnen eine funktionelle Anosmie festgestellt werden (Litvack et al. 2008). Auch fiel die subjektive Einschätzung des Riechvermögens bei Patienten mit polypöser Rhinosinusitis schlechter aus, als bei Patienten ohne Polypen (Perry und Kountakis 2003).

Weiterhin berichten die Patienten regelmäßig von Kopfschmerzen, welche durch direkte Reizung trigeminaler Nervenäste entstehen und sich als Druck-Bück-Schmerzen bemerkbar machen können. Für die akute Sinusitis sind tageszeitabhängige Schwankungen der Schmerzintensität charakteristisch, für die chronische Form eher belastungsabhängige, dumpfe und diffuse Schmerzen (Shapiro und Rachelefsky 1992).

Zur Diagnostik der Sinusitis gehören neben Anamnese, Inspektion und Palpation die Rhinoskopie und Endoskopie, wobei sich meist ein eitriges Sekret, das auch nach der Nasenreinigung wieder erscheint, in der Nasenhöhle darstellt. Ferner sprechen Schleimhautschwellungen und –veränderungen in Form von Polypen, d. h. gutartigen ödematösen Schleimhautprotrusionen, welche die NNH und die Nasenhaupthöhle vollständig verlegen können, für eine Entzündung.

Bildgebend ist die Computertomografie in coronarer und axialer Schichtung Methode der Wahl, wobei ihr die Kernspintomografie bezüglich der Differentialdiagnostik von Weichteilprozessen aufgrund derer besseren Darstellbarkeit überlegen ist. Die Sinus frontales, maxillares und Cellulae ethmoidales anteriores sind außerdem Ultraschalluntersuchungen zugänglich. Durch bakterielle Untersuchungen kann das Keimspektrum bestimmt und ein Antibiogramm angefertigt werden, um eine empirische Antibiotikatherapie der akuten Sinusitis entsprechend zu optimieren.

Die Diagnose einer konduktiven Riechstörung liegt also nahe, wenn sich der Patient mit den genannten Symptomen einer Sinusitis vorstellt. Andererseits kann der Verlust des Riechvermögens das vordergründige und gar einzige Symptom sein und dieser fälschlicherweise als idiopathisch oder sensorineural diagnostiziert und damit einer effektiven Therapie entzogen werden (Seiden und Smith 1988).

In ihrer Studie zur Diagnose der konduktiven Riechstörung zeigen *Seiden et al.*, dass 58 % der damit diagnostizierten Patienten chronische NNH-Entzündungen in der Anamnese und 57 % der Patienten eine Allergie der Atemwege aufweisen (Seiden und Duncan 2001). Andererseits zeigen Daten von *Scott et al.*, dass dies bei 25 % bzw. 35 % der Patienten mit der Diagnose eines sensorineuralen Riechverlustes aufgrund einer Infektion der oberen

Atemwege ebenfalls der Fall ist (Scott et al. 1989). Wegweisend zur Unterscheidung beider Entitäten ist der fluktuierende Verlauf, den man so nur bei den konduktiven Riechstörungen sinunasaler Ursache findet, da er für ein intaktes Riechepithel spricht.

2.4.2. Therapie sinunasal bedingter Riechstörungen

Die akute bakterielle Sinusitis ist der Antibiotikatherapie gut zugänglich. Entsprechend des vorrangigen Erregerspektrums, welches hier zu 75 % aus Streptococcus pneumoniae, Hämophilus influenzae oder Moraxella catarrhalis besteht, werden bevorzugt Amoxicillin/ Clavulansäure, Cephalosporine der zweiten und dritten Generation, Makrolide, Cotrimoxazol, Doxycyclin und als Reserveantibiotika neue Fluorchinolone wie Levofloxacin oder Moxifloxacin eingesetzt (Bachert et al. 2003, Le Saux 2008).

Bei 50-70 % der Patienten mit akuter bakterieller Sinusitis ist die „watch and wait“ Therapie erfolgversprechend, sie erholen sich ohne antimikrobielle Therapie nach sieben bis zehn Tagen (Rosenfeld et al. 2007).

Bei der chronischen Sinusitis findet man neben den oben genannten Erregern hauptsächlich Pseudomonas aeruginosa, Streptokokken der Gruppe A, Staphylococcus aureus sowie Anaerobier (Spector und Bernstein 1998), welche einer antibiotischen Therapie oftmals ungenügend zugänglich sind.

Um die Symptome und ein weiteres Fortschreiten des Entzündungsprozesses zu mindern, ist es wesentlich, die NNH zu belüften und zu drainieren. Adjuvant können abschwellende Nasentropfen oder Sekretolytika eingesetzt werden, obgleich die Studienlage hierzu lückenhaft ist (Bachert et al. 2003, Fokkens et al. 2005).

Des Weiteren wird chirurgisch interveniert. Eine von *Draf* entwickelte mikroendoskopische Stirnhöhlendrainage wird mit dem Ziel, Engstellen im Bereich des Hiatus Semilunaris zu erweitern, um die physiologische Ventilation von Stirn- und Siebbeinhöhlen wiederherzustellen, durchgeführt (Draf 1991). Es konnte gezeigt werden, dass diese bei Patienten mit höhergradigen Polypen den größten Erfolg auf das Riechvermögen hatte. Die Verbesserung des Riechvermögens schien nach dem endoskopischen Eingriff für mindestens sechs Monate anzuhalten (Litvack et al. 2009, Minovi et al. 2008, Pade und Hummel 2008). Dabei war der Eingriff umso erfolgreicher, je länger die Riechstörung bestand und je stärker die Nase obstruiert war (Hosemann et al. 1993). Auch wurde festgestellt, dass sich durch den endoskopischen NNH-Eingriff eher das Riechvermögen anosmischer als das hyposmischer Patienten besserte (Litvack et al. 2009).

Erhielten die Patienten eine Septumplastik, war der Eingriff bezüglich des Riechvermögens umso eher erfolgreich, wenn die Patienten keine Allergien hatten. Allerdings wurde festgestellt, dass Patienten, deren Riechleistung sich nach der chirurgischen Intervention verschlechterte präoperativ ein signifikant besseres Riechvermögen hatten, als Patienten,

deren Riechleistung sich durch die OP besserte oder nicht veränderte (Pade und Hummel 2008).
GKS sind aufgrund ihrer antiödematösen und antientzündlichen Wirkung geeignet, das Ausmaß der Entzündung bei der Rhinosinusitis in der Nase und NNH zu reduzieren. Als Adjuvanz mit einem Antibiotikum helfen topische GKS, die typischen Symptome der Erkrankung einschließlich nasaler Obstruktion und Gesichts- und Kopfschmerz signifikant zu verbessern (Barlan et al. 1997, Meltzer et al. 2000, Meltzer et al. 1993, Qvarnberg et al. 1992, Sykes et al. 1986).

2.5. Glukokortikosteroide (GKS)

2.5.1. Synthese und Freisetzung

Alle GKS, die als Medikamente gebraucht werden, stammen vom körpereigenen Hormon Cortison ab, welches in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde in den Mitochondrien und im endoplasmatischen Retikulum aus Cholesterin synthetisiert wird. Cholesterin stammt entweder aus der Nahrung oder wird in der Leber aus Acetyl-CoA über die Zwischenstufen Pregnenolon, Progesteron, 17-Hydroxyprogesteron und 11-Desoxycortisol gebildet.
Die Synthese und Freisetzung der GKS im Körper findet unter dem Einfluss von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) statt und unterliegt einem zirkadianen Rhythmus: maximale Ausschüttung in den frühen Morgenstunden und ein Minimum während des Schlafes.
ACTH ist ein Peptidhormon, was im Hypophysenvorderlappen gebildet und wiederum sowohl in Abhängigkeit von CrH (Corticotropin-releasing Hormone), einem Hormon des Hypothalamus, als auch der Konzentration von GKS im Blut freigesetzt wird. Psychologische Faktoren und Stimuli wie exzessive Hitze, Kälte, Verletzungen oder Infektionen können die CrH-Freisetzung beeinflussen und so die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse aktivieren (Rang et al. 2003).
GKS unterdrücken ihre eigene Produktion, indem sie die CrH- und ACTH-Freisetzung inhibieren und halten so ihren Blutspiegel in einem angemessenen Bereich. Bei chronischer Verabreichung bleibt der Feedbackmechanismus unterdrückt und der Körper ist nicht in der Lage, in Stresssituationen adäquat zu reagieren.

2.5.2. Pharmakologie und Pharmakokinetik von GKS

Cortison wurde 1936 als „Compound E“ von *E. C. Kendall* und als „Substance FA“ von *T. Reichstein* aus Rinder-Nebennieren isoliert und 1948 erstmals durch *P. S. Hench* therapeutisch genutzt, welcher dieses einer Patientin bei einem schweren Schub einer rheumatischen Arthritis injizierte. 1950 erhielten *Hench, Kendall* und *Reichstein* den

Nobelpreis für Medizin "for their discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects".
Synthetisierte GKS sind Abkömmlinge des von den Nebennierenrinden sezernierten Hydrocortisons. GKS sind lipophil, sie werden unabhängig von ihrer Applikationsart gut resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit von oral angewandten GKS ist bei ≥ 80 %. Hingegen haben topisch genutzte GKS zur Minderung unerwünschter Wirkungen nur eine sehr geringe orale Bioverfügbarkeit. Im Blut werden GKS an das Transportprotein Transcortin sowie an Albumin gebunden, freie GKS sind biologisch aktiv. Topisch angewandte GKS sollten eine hohe Gewebeaffinität aufweisen, um an ihrem gewünschten Wirkort ein Wirkstoffdepot zu bilden. Aufgrund ihrer Lipophilie können GKS die Planzenta- und Blut-Hirn-Schranke passieren. GKS werden hauptsächlich über die Leber metabolisiert, indem Sauerstoff- und Wasserstoffatome addiert werden. Durch Konjugation mit Sulfat und Glukuronid werden sie wasserlöslich und können über die Nieren ausgeschieden werden. Einige topisch angewandte GKS werden im extrahepatischen Gewebe durch Esterasen zu aktiveren Substanzen hydrolysiert oder aber inaktiviert, um die systemischen Wirkungen gering zu halten. Ebenso müssen einige systemisch applizierte GKS erst in der Leber in eine aktive Form umgewandelt werden.
Die synthetischen GKS weichen sind in ihrer Struktur derart vom Hydrocortison ab, dass sie affiner am GR binden, damit klinisch wirksamer werden und eine geringere mineralocortikoide Potenz aufweisen. Topisch angewandte GKS sind metabolisch labiler, sodass sie ihre maximale Wirkstärke am Applikationsort entfalten. Um die Wirkdauer von GKS zu beschreiben, zieht man die biologische Halbwertszeit heran. Sie werden in kurz, mittel und lang wirkende GKS eingeteilt. Ihre antiinflammatorische Potenz korreliert bei den topisch angewandten GKS mit der GR-Affinität, bei den oral verabreichten GKS zusätzlich mit dem Anteil nicht-proteingebundener GKS und der Clearance.
GKS werden größtenteils renal eliminiert, nachdem sie in der Leber und zum Teil in der Niere mit Glukuronid oder Sulfat konjugiert wurden. Nur ein geringer Teil wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, sodass eine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz in der Regel nicht nötig ist (Högger 2003, Schimmer und Parker 1996).

2.5.3. Wirkungsweise

Die Wirkung der GKS wird über spezifische Rezeptorproteine im Zielgewebe vermittelt. Da sie lipophil sind, können GKS die Zellmembran passieren und im Zytoplasma an einen Glukokortikosteroid-Rezeptor (GR) binden. Der bis dahin inaktive GR wird aktiviert, indem der Proteinkomplex, bestehend aus Hitzeschockprotein (HSP) 70, HSP 90 und einem Immunophilin dissoziieren (Schimmer und Parker 1996). Zwei GR-Komplexe

homodimerisieren und translozieren in den Zellkern, um über ein Zinkfingermotiv an eine palindromische Sequenz der DNA zu binden.

GKS beeinflussen als Transkriptionsfaktoren die Genregulation und damit die Proteinbiosynthese. Von GKS aktivierte Gene, Glucocorticoid responsive Elements (GRE), steigern die Produktion von antiinflammatorisch wirkenden Mediatoren. Außerdem nimmt die Bildung von Lipocortin-1 zu, welches wichtig ist für das negative Feedback der GKS zum Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen und außerdem das Enzym Phospholipase A_2 hemmt. Durch diesen frühen Eingriff der GKS in die Synthese der Arachidonsäuremetaboliten wird sowohl die Bildung von Prostaglandinen und Thromboxanen, als auch die Synthese von Leukotrienen vermindert, was die Entzündungshemmung mit verursacht.

Die Transkription inflammatorischer Mediatoren wird durch GKS einerseits durch Bindung des GR an negative GRE unterdrückt, andererseits kann durch GKS direkt negative Kontrolle auf weitere Transkriptionsfaktoren, wie NF-κB oder AP-1 ausgeübt werden (Klimek und Bachert 2000). Die gehemmten Transkriptionsfaktoren sind für die Induktion der Gentranskription von Zyclooxygenase-2 (COX-2), verschiedenen Zytokinen und Adhäsionsfaktoren sowie der induzierbaren Isoform der NO-Synthetase (iNOS) verantwortlich (vgl. Abb. 3 (a)).

Es dauert einige Stunden bis Tage, bis die proteinsynthese-abhängige Mechanismen der GKS evident werden, weshalb man sie als Spätreaktionen bezeichnet. Die Sofortwirkung der GKS dagegen wird über spezifische membranständige GR, also einen nichtgenomischen oder proteinsynthese-unabhängigen Mechanismus vermittelt (Watson und Gametchu 2001). Diese modifizierte Form des zytoplasmatischen GR wird für einen Teil der unmittelbar nach Applikation ersichtlichen therapeutischen Nutzen der GKS oder die rasch eintretenden inhibierenden Effekte auf die ACTH-Freisetzung verantwortlich gemacht (Buckingham 1996) Es wird diskutiert, dass GKS durch die Bindung an den zytoplasmatischen GR nicht nur über den die Transkription beeinflussenden Weg wirksam werden, sondern über weitere Komponenten des entstehenden Multiproteinkomplexes intrazelluläre Signalwege proteinsyntheseunabhängig kontrollieren (Croxtall et al. 2000) (siehe Abb. 3 (b)).

Des Weiteren scheinen GKS direkt mit der Zellmembran auf physikochemische Weise zu interagieren, indem sie sich aufgrund ihrer, den Membranbausteinen ähnlichen molekularen Struktur stabilisierend in die Zellmembran einlagern, mit Ionenkanälen interferieren und so den Wasseraustritt in das Gewebe verhindern. Allerdings sind die genauen Mechanismen dieses unspezifischen, bei hohen Konzentrationen innerhalb weniger Sekunden auftretenden Effektes weitgehend ungeklärt (Buttgereit et al. 1998, Falkenstein et al. 2000a) (vgl. Abb. 3 (c)).

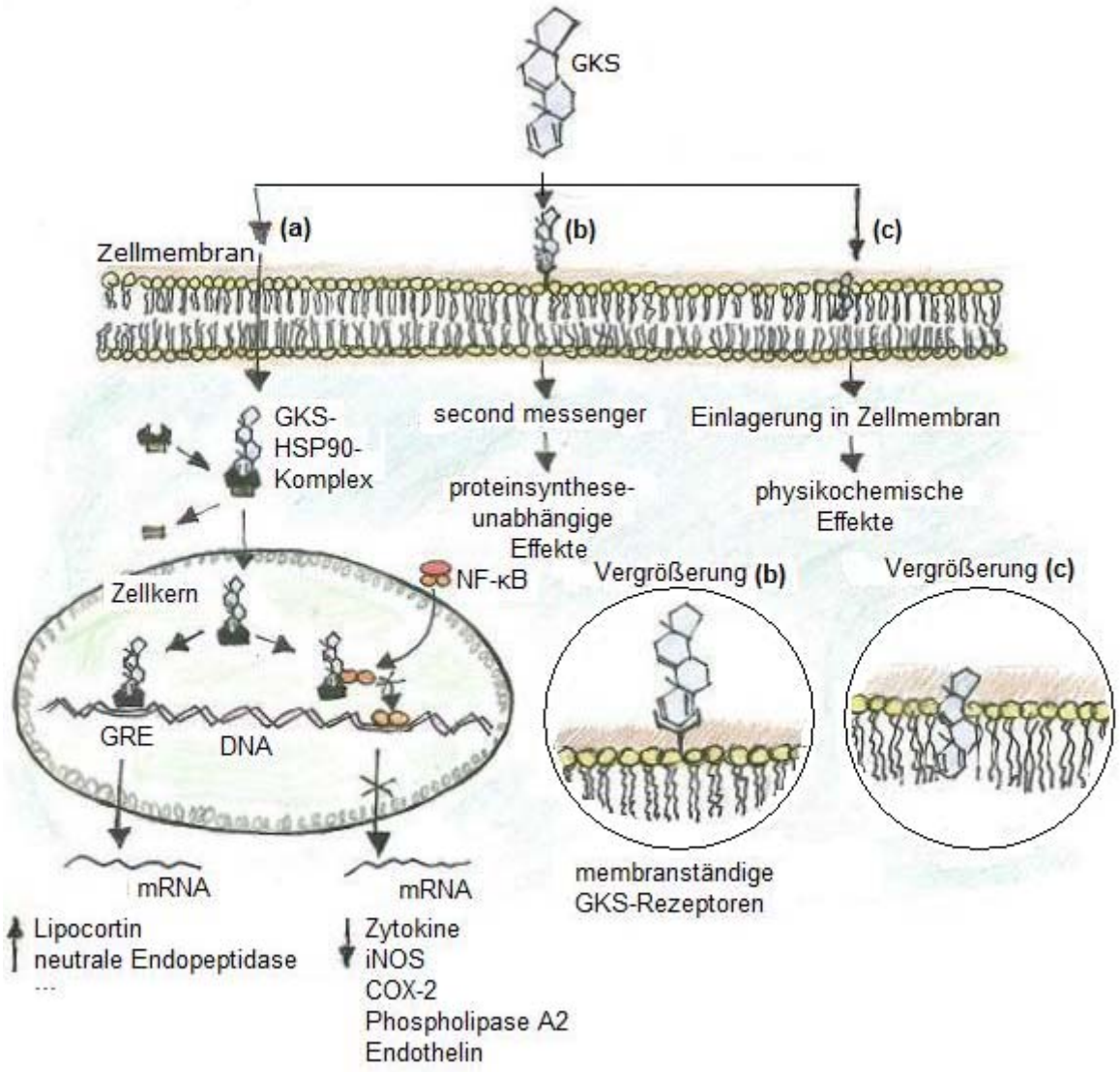

Abb. 3: Schematische Darstellung der zellulären Wirkungsweise von GKS: (a) Genomische Wirkung: Steigerung der Produktion antiinflammatorischer Mediatoren, verminderte Transkription inflammatorischer Mediatoren; (b) spezifische membranständige GR; (c) unspezifische Wechselwirkung mit Membranbausteinen

2.5.4. Antiinflammatorische und immunsuppressive Effekte

Die charakteristischen Symptome einer Entzündung sind Rötung, Schwellung, Schmerz, Erwärmung und Funktionseinschränkung, welche durch verschiedene chemische Mediatoren vermittelt werden. So begünstigen Histamine und Prostaglandine eine Vasodilatation, Erhöhung der Kapillardurchlässigkeit und stimulieren bzw. sensitivieren Schmerzrezeptoren. Sie erleichtern die Einwanderung von Phagozyten und Lymphozyten, welche die Symptome wiederum steigern, indem sie Zytokine produzieren und lysosomale Enzyme freisetzen.

Die Suppression der Transkription relevanter Gene durch GKS führt zur verminderten Produktion inflammatorisch bedeutsamer Zytokine. So reduzieren sie die Migration und Aktivität von neutrophilen Granulozyten und Mastzellen, indem sie die Bildung von Zelladhäsionsfaktoren, GM-CSF, TNF-α und IL-8 herabsetzen. Von besonderer Bedeutung

ist der hemmende Einfluss der GKS auf die Synthese von IL-2 durch CD4-positive T-Zellen, welches die klonale Proliferation der T-Lymphozyten aktiviert. Die Differenzierung der T0-Zelle in eine Th2-Zelle, welche besonders für die allergischen Reaktionen verantwortlich ist, wird durch das IL-4, was von den Th2-Zellen selbst, aber auch von basophilen Granulozyten oder Mastzellen produziert wird, induziert. IL-12 von den Makrophagen bewirkt eine Differenzierung der T0-Zelle in die bei der zellulären Immunreaktion wichtige Th1-Zelle, welche bevorzugt die Zytokine IL-2, IL-12 und INF-γ sezerniert.
Durch GKS nimmt außerdem die Aktivierung der allergologisch bedeutsamen eosinophilen und basophilen Granulozyten ab, was zu einer verminderten Histaminfreisetzung führt. Ferner wird das Vermögen der Fibroblasten zur Produktion von Kollagen und Glykosaminoglykanen durch GKS herabgesetzt. Sie reduzieren die Funktion der Osteoblasten und aktivieren Osteoklasten. Eine verminderte Expression von COX-2 führt zu einer Herabsetzung der Prostaglandinproduktion im entzündeten Gebiet (Rang et al. 2003).
Daraus ergibt sich ein weites therapeutisches Einsatzgebiet der GKS: Sie werden eingesetzt zur Behandlung von verschiedenen entzündlichen Erkrankungen wie Synovitis, Osteoarthritis, Tendinitis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Entzündungen des Auges. GKS helfen des Weiteren, allergische Reaktionen zu kontrollieren, stehen aber aufgrund der verzögerten Wirkung bei lebensbedrohlichen Reaktionen hinter den Katecholaminen. In der Asthmatherapie werden sie ab Stufe zwei zur Symptomkontrolle in inhalativer Form verabreicht. In vielen Bereichen der Dermatologie, wie bei der seborrhoischen Dermatitis, der Psoriasis, dem Pemphigus oder der Kontaktdermatitis finden GKS in topischer Form Anwendung. Aufgrund ihrer Toxizität gegenüber Lymphozyten werden sie in der Therapie der Akuten Lymphozytären Leukämie, des Morbus Hodgkin und des Non-Hodgkin-Lymphoms eingesetzt. Ebenso werden GKS zur Immunsuppression verwandt, um bei Organtransplantationen eine Abstoßungsreaktion zu vermeiden. Erwähnt sei auch ihr Einsatz bei Frühgeborenen, wo durch GKS die Lungenreifung induziert und so einem Atemnotsyndrom vorgebeugt wird (Lehne 2001).

2.5.5. Metabolische und systemische Effekte

Bereits in niedrigen Dosen haben GKS physiologische Effekte. Glukokortikoide heißen sie, weil sie im Körper vor allem den Umbau von Eiweißen und Fetten zu Glukose fördern. Den Glukosestoffwechsel beeinflussen sie, indem sie die Glukoneogenese stimulieren, die periphere Glukoseutilisation reduzieren und die Glykogensynthese fördern. Durch ihren katabolen Effekt stellen sie Aminosäuren zur Glukoneogenese bereit. Es resultieren Nebenwirkungen wie erhöhte Blutzuckerspiegel, Haut- und Muskelatrophie sowie eine negative Stickstoffbilanz.

„Büffelnacken“ und „Mondgesicht“ sind typische Erscheinungsbilder bei lang dauernder Einnahme von GKS, welche durch deren fettabbauende- und umverteilende Wirkung hervorgerufen werden.
Sie haben Einfluss auf das kardiovaskuläre System: so helfen GKS aufgrund ihrer vasokonstriktorischen Wirkung und, indem sie die Permeabilität der Gefäße mindern, den Blutdruck aufrecht zu erhalten. Auf Blutzellen haben sie unterschiedliche Effekte: sie führen zu einem Anstieg der Erythrozyten und damit des Hämoglobinspiegels. Die Zahl der Monozyten, eosinophilen und basophilen Leukozyten hingegen nimmt durch GKS ab.
GKS haben Einfluss auf die Stimmungslage. So ist ihr Mangel assoziiert mit Depression, Lethargie und Gereiztheit, ihr Übermaß mit Euphorie.
In unterschiedlichem Ausmaß haben sie mineralokortikoide Wirkung und können eine verstärkte Natriumretention der Nieren mit der Folge von Hypernatriämie, Hypokaliämie und Ödemen bewirken.
Osteoporose mit daraus resultierenden Frakturen ist eine häufige und ernstzunehmende Komplikation der GKS-Therapie. Die meisten Patienten, die über längere Zeit GKS einnehmen weisen eine verminderte Knochendichte auf, wovon die Rippen und Wirbelkörper am meisten betroffen sind. Grund ist ein hemmender Einfluss der GKS auf die Knochenformation durch Fibroblasten, die Kalziumresorption sowie eine Aktivierung von knochenabbauenden Osteoklasten durch die GKS. Der Einsatz von GKS bei Kindern sollte gründlich bedacht sein, da er hier zusätzlich zu Wachstumsretardierungen führen kann.
Als häufige Komplikation am Auge bei oraler Langzeittherapie werden Kataraktbildung oder die Entstehung eines Weitwinkelglaukoms, was sich kurze Zeit nach Absetzen des Steroids wieder zurückbildet, beobachtet.
Aufgrund der hemmenden Wirkung auf die Prostaglandinbildung ist das Risiko der Entwicklung eines Magenulkus bei Kombination mit nichtsteroidalen Antiphlogistika erheblich erhöht (Galbraith et al. 2001, Lehne 2001).
Da die lokale Anwendung -topisch, als Inhalation oder lokale Injektion- die systemische Toxizität der GKS vermindert, sollte diese Form der Therapie bevorzugt werden.

2.5.6. Die nasale GKS-Therapie

Vorteil einer topischen Applikation von GKS ist, dass man bei erheblich höherer lokaler Konzentration nur geringe Blutplasmaspiegel erreicht und damit das Risiko für systemische Nebenwirkungen minimal hält.
Durch Veresterung am C_{17}-Molekül nimmt die Lipophilie der nasalen GKS zu, wodurch sie die Nasenschleimhaut besser penetrieren. Durch Substitution eines Halogens an C_6 und C_9 sind sie metabolisch stabiler. In Deutschland stehen zur nasalen GKS-Therapie Beclomethasondipropionat, Budesonid, Dexamethason, Flunisolid, Fluticasonfuroat,

Fluticasonpropionat, Mometasonfuroat und Triamcinolonacetonid zur Verfügung. Zu den älteren Substanzen zählen Flunisolid und Dexamethason. Sie weisen eine geringere Gewebeaffinität als Triamcinolonacetonid, Fluticasonpropionat und Mometasonfuroat auf, welche sich durch eine hohe Affinität zum Zielgewebe sowie zum GR und eine daher starke spezifische GKS Wirksamkeit und geringe Bioverfügbarkeit auszeichnen (Klimek und Bachert 2000).

In der Nase greifen GKS die Entzündungsreaktion an verschiedenen Punkten an: So unterdrücken sie sowohl die Transkription pro-inflammatorischer und allergologisch wichtiger Zytokine, wie IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α, als auch der Wachstumsfaktoren VEGF und GM-CSF, welcher das Wachstum und die Differenzierung von myelomonozytischen Zellen, besonders die der eosinophilen Granulozyten stimuliert (Brattsand und Linden 1996, Watanabe et al. 2004). Bei der allergischen Entzündung der Nasenschleimhaut findet man eine erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten. Ihre Differenzierung und Rekrutierung wird auch dadurch gehemmt, dass durch GKS die Chemokinproduktion von auf Allergen sensibilisierten Mediatorzellen unterdrückt wird (Sergejeva et al. 2005). Indem sie die Produktion von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 (Ciprandi et al. 1998, Ciprandi et al. 2001) oder das von den Endothelzellen exprimierte E-Selektin (Rudack und Bachert 2000), welches den Leukozyten ein Anlagern am Endothel und Rollen entlang der Gefäßwände ermöglicht, inhibieren, vermindern GKS das Einwandern von Lymphozyten und anderen Entzündungszellen (Mygind et al. 2001, Pitzalis et al. 1997).

Die Polyposis nasi ist gekennzeichnet durch eine chronische Entzündung mit gesteigerter Infiltration und/oder verlängerter Überlebensdauer eosinophiler Granulozyten (Bachert et al. 1998). Diese wiederum halten durch toxische Stoffe den Entzündungsprozess aufrecht und sorgen durch die Freisetzung des Zytokins IL-5, dessen Produktion durch GKS inhibiert wird (Linden et al. 2000), für eine Perpetuierung des Prozesses, indem sie so weitere Eosinophile aktivieren und rekrutieren (Bachert et al. 1998) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht der Zellen, Mediatoren und Zytokine, welche direkt und indirekt durch topische GKS beeinflusst werden (Bachert und Geveart 1999)

Zellen	T-Lymphozyten, eosinophile, basophile und neutrophile Granulozyten, Makrophagen, Monozyten, Fibroblasten, Langerhanszellen
Mediatoren	Arachidonsäuremetabolite, Histamin, Tryptase, PAF, eosinophilen Neurotoxin und kationisches Protein, ICAM
Zytokine	IL-1, IL-6, TNF-α, IL-2, IL-10, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IL-8, Transformierender Wachstumsfaktor, INF und andere

Die Beeinflussung des Entzündungsprozesses ist abhängig von der Proteinbiosynthese und damit ein zeitaufwändiger Mechanismus. Eine therapeutisch relevante Änderung der Proteinsynthese nimmt Stunden bis Tage in Anspruch (Buttgereit und Scheffold 2002).
Über den cytosolischen GR aktivieren GKS second messenger und regen damit die NO-Bildung an, welches die Expression der vaskulären Adhäsionsfaktoren VCAM-1, E-Selektin und ICAM-1 innerhalb weniger Minuten hemmt und somit Anheftung von Monozyten, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten reduziert (De Caterina et al. 1998, Klimek und Bachert 2000). Des Weiteren reduzieren intranasale GKS die entzündungsbedingt gesteigerte Durchblutung (Kujundzić et al. 2007) und Permeabilität der Kapillaren der Nasenschleimhaut (Svensson et al. 1994). Durch die Applikation hoher GKS-Konzentrationen werden unspezifische, nichtgenomische Effekte rasch wirksam (Buttgereit et al. 1999, Schmidt et al. 2000). Innerhalb von ein bis zwei Minuten kann durch Steroidhormone die Vasoregulation beeinflusst werden (Christ et al. 1995a, Christ et al. 1995b, Gilligan et al. 1994).
1952 wurde mit Hydrocortison das erste topisch verwendbare Steroid eingeführt (Fould et al. 1955). Seit 1973 werden GKS wirksam und ohne nachweislich die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu beeinflussen nasal appliziert (Mygind 1973). Die heute verwendeten nasalen GKS Fluticasonpropionat, Triamcinolonacetonid, Mometasonfuroat, Budesonid, Flunisolid und Beclomethasondipropionat werden sehr schnell in der Leber metabolisiert und weisen daher ein vergleichbar geringeres Risiko für systemische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Unterdrückung des Wachstums bei Kindern oder Kataraktbildung auf (Benninger et al. 2003, Benninger et al. 2004, Herman 2007). Mögliche lokale Nebenwirkungen der intranasalen GKS-Therapie sind Nasenbluten, Austrocknung und Krustenbildung. Die Risiken der Entwicklung einer atrophischen Rhinitis sowie einer Septumperforation sind gering (Klimek und Bachert 2000). Es sollte versucht werden, mittels zielgenauer Applikation die Gefahr dieser Nebenwirkungen gering zu halten.
Benninger et al. haben im Rahmen eines Übersichtsartikels zur Anwendung intranasaler GKS die Anweisungen auf den Packungsbeilagen der sieben am häufigsten verwendeten steroidenthaltenden Nasensprays studiert. Diese waren sehr unterschiedlich: so wurde dem Patienten mal empfohlen, den Kopf während des Sprühens nach vorn zu beugen, bei anderen Sprays hingegen, ihn nach hinten zu neigen. Unterschiedlich waren auch die Anweisungen, wie der Patient nach dem Sprühen am besten atmen solle (Benninger et al. 2004).
Wichtig ist, dass das GKS seinen Wirkort in der Nasenhöhle erreicht. Untersuchungen mit farblich markierter Flüssigkeit zu deren Verteilung in Abhängigkeit der Applikationsform von *Scheibe et al.* haben gezeigt, dass Nasentropfen hauptsächlich den Nasenboden, Nasensprays eine größere Fläche, besonders die mittlere Nasenmuschel benetzen (Scheibe

et al. 2008a). Bezüglich der Kopfposition wird in den Packungsbeilagen häufig die „Head back Position“ (vgl. Abb. 4(d)) empfohlen. Es wurde allerdings gezeigt, dass bei dieser Position der Wirkstoff zwar besser als bei aufrechter Kopfhaltung die Nasenhöhle erreicht (Moren et al. 1988), er aber hauptsächlich entlang des Nasenbodens, der unteren Nasenmuschel und des Nasopharynx verteilt wird. Die Region um die mittlere Nasenmuschel hingegen, den Ort, der bei der Rhinitis theoretisch maximal betroffen ist, wird kaum benetzt (Karagama et al. 2001, Kubba et al. 2000, Moren et al. 1988). Bei der „Head down forward-“ oder „Praying to Mecca-Position“ (siehe auch Abb. 4(b)) soll der Patient auf dem Boden knien, während er sich die Nasentropfen verabreicht. Vorteil ist, dass die Tropfen bei dieser Applikationsweise die mittlere Nasenmuschel erreichen, nachteilig hingegen die für den Patienten unkomfortable Position (Kubba et al. 1999, Kubba et al. 2000). Diesbezüglich überlegen sind „Mygind´s Position“ (Abb. 4(a)), bei welcher sich der Patient im Liegen und bei überstrecktem Kopf die Tropfen verabreicht, bevor er den Kopf nach rechts und links dreht, sowie die „Ragan-Position“ (vgl. Abb. 4(c)), bei der der Patient auf der einen Seite liegt und sich eine halbe Minute nach Tropfengabe zur anderen dreht (Karagama et al. 2001, Kubba et al. 2000, Raghavan und Logan 2000).

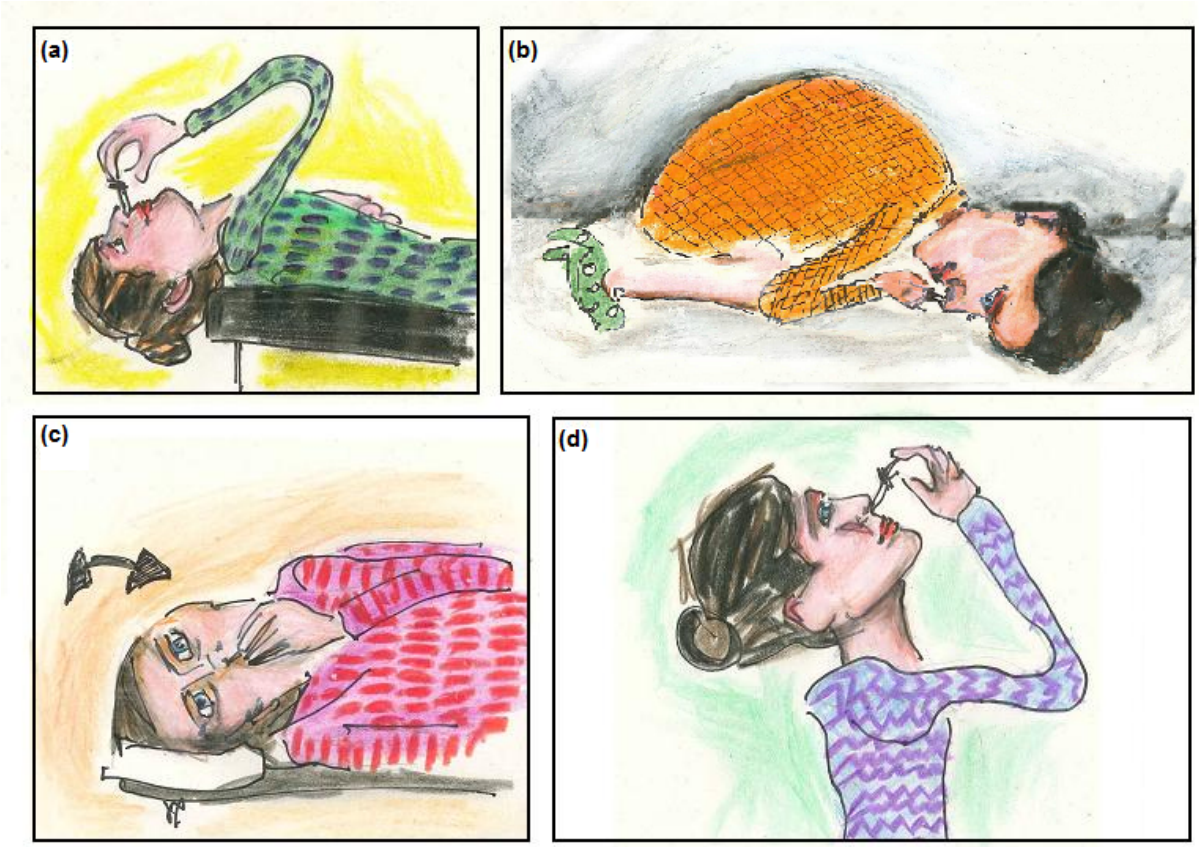

Abb. 4: Schematische Darstellung verschiedener Positionen zur Applikation von Nasentropfen**:** (a) „Myginds’ Position“, (b) „Praying to Mecca-Position“, (c) „Ragan-Position“, (d) „Head back Position“

Dem Patienten sollte mitgeteilt werden, dass es einige Tage dauert, bis das topisch angewandte GKS seine volle Wirkung entfaltet. Eine Behandlungsdauer über mehrere Monate bei unbehandelten Nasenpolypen, als Therapieversuch zur Vermeidung einer Operation sowie zur Rezidivprophylaxe nach einer chirurgischen Intervention (6 Monate bis 1 Jahr) wird empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde et al. 2007).

2.5.7. GKS bei sinunasal bedingten Riechstörungen

Untersuchungen zur Epidemiologie und Therapie von Riechstörungen haben ergeben, dass GKS als Pharmakologika der ersten Wahl eingesetzt werden. Dabei zählen GKS neben Zink zu den am umfassensten untersuchten pharmakologischen Therapeutika bei Riechstörungen. In vielen Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit von lokal applizierten GKS auf die Symptome einer chronischen Rhinosinusitis untersucht (Damm et al. 2004). Zum Einfluss lokaler GKS auf das Riechvermögen hingegen existieren nur wenige kontrollierte Studien (Blomqvist et al. 2003, el Naggar et al. 1995). Die Aussagen der Studien zur Wirksamkeit lokaler GKS auf das Riechvermögen sind kontrovers: So berichten *Blomqvist et al.*, dass durch eine zur systemischen GKS-Therapie zusätzliche lokale GKS-Therapie keine weitere Besserung des Riechvermögens erreicht werden kann (Blomqvist et al. 2003). *Stenner et al.* zeigten, dass der Effekt einer initialen systemischen GKS-Therapie durch eine lokale GKS-Applikation aufrechterhalten werden kann und die Wirksamkeit lokaler GKS auf das Riechvermögen sogar bei Patienten, welche nicht auf die systemischen GKS ansprachen größer ist (Stenner et al. 2008).

Computertomographisch wurde von *van Camp und Clement* die Wirksamkeit einer 16-tägigen systemischen GKS-Therapie bei chronischer Rhinosinusitis gezeigt. Subjektiv wurde hier eine Besserung des Riechvermögens erreicht (van Camp und Clement 1994). Eine kontrollierte Studie von *Blomqvist et al.* hingegen zeigte, dass eine zehntägige orale GKS-Therapie, gefolgt von einer einmonatigen nasalen GKS-Applikation und einer endoskopischen NNH-OP einer Seite mit daran angeschlossener beidseitiger nasalen GKS-Therapie für ein Jahr computertomographisch nur eine Reduktion der NNH-Entzündung der operierten Seite im Vergleich zur nichtoperierten Seite und zum präoperativen Befund ergab. Die mittels Schwellentest untersuchte Riechleistung verbesserte sich auf der operierten Seite ebenfalls (Blomqvist et al. 2009). Eine Studie mit ähnlichem Design von *Blomqvist et al.* zeigte, dass die alleinige kombinierte systemische und lokale GKS-Therapie das Riechvermögen der Patienten signifikant verbesserte, eine endoskopische NNH-OP keinen weiteren Vorteil bezüglich der Riechleistung erbrachte. Die Größe der Polypen nahm deutlich auf der operierten Seite ab, auch besserten sich hier die Symptome der nasalen Obstruktion mehr als auf der nur konservativ behandelten Seite (Blomqvist et al. 2001).

Ikeda et al. zeigten, dass die systemische Gabe von GKS bei Patienten, welche nicht auf topische GKS ansprachen das Riechvermögen von denjenigen verbesserte, welche unter einer sinunasal bedingten Riechstörung litten, nicht hingegen bei Patienten mit postviraler Riechminderung, was für die antiinflammatorische Wirksamkeit der GKS und die dadurch verbesserte Zugänglichkeit des Riechepithels für Duftstoffe spricht (Ikeda et al. 1995).
Eine Studie von *Jafek et al.* beschreibt die Wirksamkeit systemischer GKS bei zwei Patienten, die, ausgehend von einer Anosmie bei Pansinusitis und nach Polypektomie während der langzeitigen Gabe der Steroide ein nahezu normales Riechvermögen wiedererlangt haben. Die Riechstörung scheint also nicht nur durch die Obstruktion allein, sondern auch durch mechanische und biochemische Prozesse bedingt zu sein, welche durch einen direkten Einfluss der GKS auf die Riechschleimhaut verbessert wird (Jafek et al. 1987). Auf molekularer Ebene konnte gezeigt werden, dass die systemische Gabe von GKS die Aktivität eines Enzym der Bowman Drüsen, der Na/K-ATPase, welches für die ideale Ionenzusammensetzung des Milieus der ORN wichtig ist, steigert (Fong et al. 1999). Versuche von *Saunders et al.* haben ergeben, dass lokal applizierte GKS die Apoptoserate von in die Riechschleimhaut eingewanderten Leukozyten in vitro, nicht hingegen in vivo induzieren, was Ausdruck der schlechten Zugänglichkeit der inflammatorischen Zellen mittels Nasensprays sein könnte (Saunders et al. 1999). Die Induktion der Apoptose findet durch nichtgenomische, über Membranrezeptoren vermittelte Effekte statt (Gametchu 1987, Gametchu et al. 1999, Gametchu et al. 1993).
Die Dauer der GKS-Therapie variiert in den Studien: *Mott et al.* zeigten, dass sich nach mindestens achtwöchiger lokaler Therapie die der Sinusitis assoziierten Symptome bei Patienten mit chronischer Sinusitis besserten (Mott et al. 1997). Eine Studie von *Meltzer et al.* legte dar, dass eine zweiwöchige topische GKS-Therapie bei Patienten mit allergischer Rhinitis die Zahl der Entzündungsmediatoren als auch die klinischen Symptome deutlich reduzierte (Meltzer et al. 1998). Hingegen hat die dreimonatige Gabe eines GKS-haltigen Nasensprays in den Untersuchungen von *Heilmann et al.* bei Patienten mit postviralen, sinunasalen oder idiopathischen Riechstörungen keine Besserung gebracht, dafür aber besserte eine dreiwöchige systemische Applikation das Riechvermögen der Patienten (Heilmann et al. 2004a).
Stevens beschreibt anosmische Patienten, die nach einem endoskopischen sinunasalen Eingriff mit Steroiden behandelt wurden. Dass die Patienten nicht unter topischer aber unter systemischer GKS-Therapie ein normales Riechvermögen wiedererlangt haben, könnte auch durch zu geringe Steroidkonzentationen bei lokaler Gabe bedingt sein (Stevens 2001).
Zwar verbessert die systemische Applikation von GKS die Riechfunktion bei sinunasalem Riechverlust wirkungsvoller (Heilmann et al. 2004a, Ikeda et al. 1995, Seiden und Duncan 2001), sollte aber in Anbetracht des schwerwiegenden Nebenwirkungsspektrums vermieden

werden. Anwendung findet die systemische Gabe von GKS bei unklarer Genese von Riechstörungen als Diagnostikum. Bei oraler Einnahme in Form eines Cortisonstoßes, was die Gabe hoher Cortisonkonzentrationen über einen kurzen Zeitraum von sieben bis 14 Tagen in ausschleichender Dosierung meint, zeigt sich bei entzündungsbedingten Riechstörungen eine Besserung der Beschwerden (Damm 2007).

Die schlechte Zugänglichkeit des Riechepithels für herkömmliche Nasensprays könnte ein Grund dafür sein, dass die intranasale Therapie mit GKS, die in Studien im Anschluss an eine systemische fortgeführt wurde, bei den sinunasalen Riechstörungen keine (Blomqvist et al. 2003, el Naggar et al. 1995) oder nur marginale (Heilmann et al. 2004a) weitere Besserung der Riechfunktion brachte. Andererseits ist zu bemerken, dass diese Patienten aufgrund der sich anschließenden lokalen Behandlung mit GKS auch keine Verschlechterung des Riechvermögens erfahren haben (Stenner et al. 2008).

Um auch im Bereich der Regio olfactoria mit den intranasalen GKS einen therapeutischen Effekt zu erzielen, Haben *Cannady et al.* die „Vertex to the Floor-Position“entwickelt. Hierbei verabreicht sich der Patient die Nasentropfen, während er sich, den Kopf über den Rand einer Liege hängend, in Bauchlage befindet. Es konnte die Verteilung von Wirkstoff im Bereich der Riechschleimhaut nachgewiesen werden, welche nach fünfminütigem Verweilen des Patienten in dieser Position am besten war (Cannady et al. 2005).

Im Sinne der Verbesserung des Applikators haben *Scheibe et al.* ein spezielles Spritzensystem entwickelt, welches das Medikament direkt zum Riechepithel befördert (Scheibe et al. 2008a).

2.5.8. GKS bei Riechstörungen anderer Genese

Einige Studien belegen die Wirksamkeit von GKS bei Riechstörungen idiopathischer oder sonstiger Genese.

Heilmann et al. haben Patienten mit sinunasaler, idiopathischer, posttraumatischer und sonstiger Riechstörung mit GKS behandelt und konnten eine Besserung aller Diagnosegruppen unter der Therapie feststellen. Allerdings waren nur die systemisch verabreichten GKS wirksam (Heilmann et al. 2004b). *Blomqvist et al.* berichteten über einen positiven Effekt einer topischen GKS-Therapie bei Patienten mit Hyposmie und Anosmie, die, unabhängig von der Diagnose, im Vorfeld eine Besserung des Riechvermögens unter systemisch applizierten GKS gezeigt hatten (Blomqvist et al. 2003). Zu den von *Stenner et al.* untersuchten Patienten gehörten Patienten mit sinunasaler, postviraler, posttraumatischer, idiopathischer und sonstiger Riechstörung. Neben dem Ansprechen von Patienten mit sinunasaler Riechstörung auf die GKS-Therapie konnte hier die Wirksamkeit von GKS auf die Riechfunktion von Patienten mit idiopathischer und postviraler Riechstörung gezeigt werden (Stenner et al. 2008).

So könnte, ähnlich wie bei den von *Stevens* beschriebenen Patienten, bei den Patienten mit idiopathischer Genese der Riechminderung eine sich nur durch den Riechverlust äußernde lokale Entzündung vorliegen (Stevens 2001). Des Weiteren haben die GKS auch bei Riechstörungen anderer Genese die oben erwähnten nichtgenomischen Wirkungen: Sie stabilisieren Zellmembranen, verändern die Wasserdurchlässigkeit des Gewebes (Buttgereit et al. 1998, Falkenstein et al. 2000a, Watson und Gametchu 2001), steigern die Apoptose und damit die Zellregeneration, (Saunders et al. 1999, Takanosawa et al. 2008) und beeinflussen die Aktivität der Na/K-ATPase der Bowmandrüsen (Fong et al. 1999).

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Es wurden ausschließlich Patienten, welche wegen Riechstörungen in der Riech- und Schmecksprechstunde der HNO-Klinik der Universitätsklinik Dresden vorstellig wurden, in die Auswertung eingeschlossen. Litten die Patienten am ehesten an einer sinunasalen Riechstörung bzw. konnte der Riechstörung keine Ursache zu Grunde gelegt werden, so wurde den Patienten die Einlage von CS als Therapie vorgeschlagen.

3.2. Ablauf der Untersuchung und Behandlung

Der Untersuchungsablauf ist in Abb. 5 schemenhaft dargestellt.

Der erste Teil der Behandlung der Patienten bestand aus einem ausführlichen Anamnesegespräch, in welchem die Patienten nach Schilderung ihrer Beschwerden und deren Zeitrahmen im Bereich des Riechens und Schmeckens zu aktuellen und bisherigen Erkrankungen, Allergien, Unfällen, Operationen aber auch Ess-, Trink- und Rauchgewohnheiten sowie der Einnahme von Medikamenten befragt wurden. Bei Bedarf wurde ein MRT oder CT durchgeführt.

Im Anschluss fand eine detaillierte HNO-ärztliche Untersuchung statt, bei welcher ebenfalls eine Endoskopie der Nase der Patienten durchgeführt wurde, um mögliche Polypen oder eine Septumdeviation als Ursache der Riechstörung auszuschließen (3.3.1. HNO-ärztliche Untersuchung). Zur Feststellung des Schwellungszustandes der Nasenschleimhaut wurde ebenfalls eine Rhinomanometrie durchgeführt (3.3.4. Rhinomanometrie).

Nach Aufklärung über Risiken der Untersuchungen und unerwünschte Wirkungen des eingesetzten Medikamentes wurde das Riechvermögen der Patienten mithilfe von „Sniffin' Sticks“ untersucht. Überprüft wurden hierbei die Geruchsschwelle, die Fähigkeit des Patienten zur Diskrimination zwischen unterschiedlichen Düften, sowie sein Vermögen, bestimmte Geruchsstoffe zu erkennen (3.3.2. Psychophysische Messung (Sniffin` Sticks)). Dieser Teil der Untersuchung nahm rund 30 Minuten in Anspruch. Der Patient wurde nun für die Aufnahme der evozierten Potentiale vorbereitet: Er nahm auf dem Untersuchungsstuhl Platz und nach genauerer Erläuterung des folgenden Untersuchungsablaufs wurde sein Kopf mithilfe eines Maßbandes vermessen, um die Elektroden zur Hirnstrommessung gemäß des internationalen 10-20-Elektrodensystems nach Reinigung der entsprechenden Hautstellen anzubringen. Ihm wurde das Videospiel erläutert und, nachdem der Patient keine weiteren Fragen und eine bequeme Stellung eingenommen hatte, ein weißes Rauschen über Kopfhörer eingespielt, um mit der Aufnahme der evozierten Potentiale zu beginnen (3.3.3.

Chemosensorisch evozierte Potentiale (CSEP)). Inklusive Vor- und Nachbereitungen nahm dieser Teil der Untersuchung etwa anderthalb Stunden ein.

Der Patient wurde nun in die HNO-ärztliche Poliklinik begleitet. Hier wurden ihm von einem HNO-Arzt beidseits in die oberen Nasengänge unter endoskopischer Sicht (starre 30°-Optik, Firma Storz, Tuttlingen) die mit Prednisolon getränkten Neuroschwämmchen (200 mg Prednisolon ad 5 ml NaCl) eingebracht. Die Schwämmchen wurden fixiert und der Patient ruhte für eine Stunde auf der tagesklinischen Station der HNO-Klinik.

Danach wurden die Schwämmchen entfernt und der Patient sollte eine weitere Stunde ruhen, um die möglicherweise durch mechanische Irritation entstandene Schwellung der Nasenschleimhaut zu reduzieren.

Bevor die Prüfung des Riechvermögens zum zweiten Mal stattfand, wurde wiederum die Durchgängigkeit der Nase mittels Rhinomanometrie getestet. Folglich fand erneut die Testung des Riechvermögens statt. Zur Anwendung kamen zuerst die „Sniffin' Sticks" und anschließend wurden nochmals die evozierten Potential derselben Stimuli und Sequenz abgeleitet.

Nach einem ausführlichen Abschlussgespräch wurden dem Patienten je nach Ergebnis und vermuteter Genese die weitere Anwendung von GKS empfohlen, deren günstigste Applikationsweise bei topischer Therapie erläutert bzw. alternative Behandlungsmethoden, wie die Durchführung eines Riechtrainings oder einer regelmäßigen Nasendusche vorgeschlagen. Dem Patienten wurde angeboten, sich je nach Bedarf in der regulären Sprechstunde für Riech- und Schmeckstörungen erneut vorzustellen.

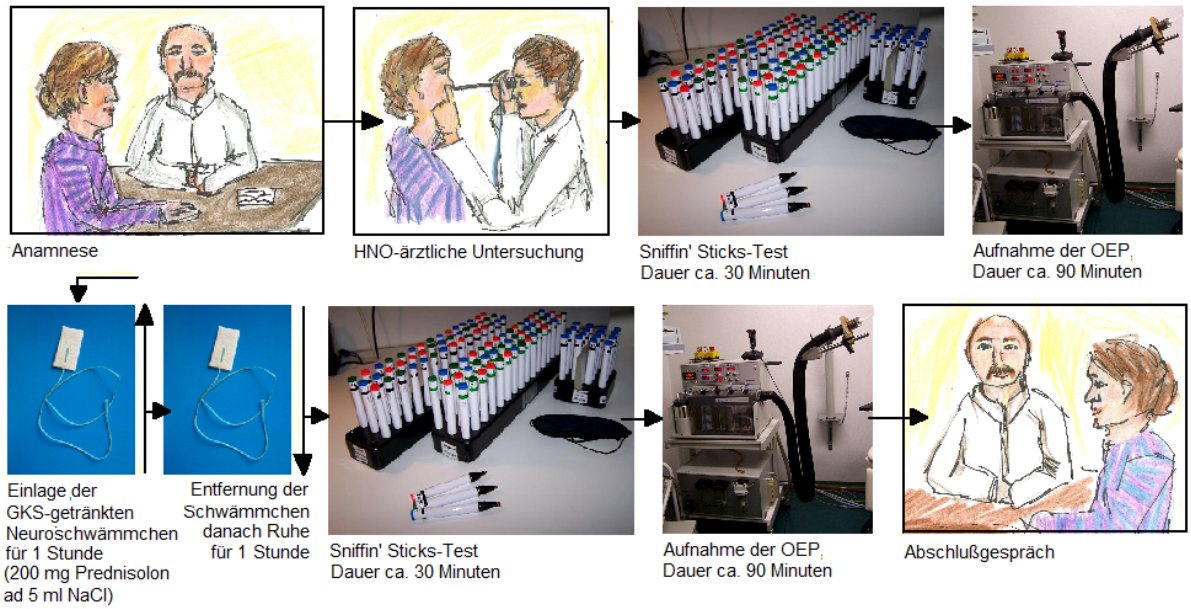

Abb. 5: Bildhafte Darstellung des Untersuchungsablaufs

3.3. Datenerhebung und Auswertung

3.3.1. HNO-ärztliche Untersuchung

Die klinische Untersuchung des Patienten begann mit einer allgemeinen Inspektion: Äußerliche Auffälligkeiten der Nase und Atmung können bereits Hinweise auf eine gestörte Belüftung geben. Mittels Palpation wurden die Kontinuität, Stabilität, sowie die Druck- und Klopfschmerzhaftigkeit im Nasen- NNH-Bereich geprüft. Das Naseninnere wurde sowohl mit einem Spekulum inspiziert, als auch mit einem starren Endoskop (4 mm, 30°-Optik) detailliert untersucht. Bei der Endoskopie wurde besonders der Bereich der Ostien betrachtet, um eventuell vorhandene Polypen zu diagnostizieren.
Des Weiteren fand eine Otoskopie zur Beurteilung des Trommelfells statt, Mundhöhle und Nasenrachenraum wurden gründlich inspiziert und der Halsbereich auf tastbare Lymphknotenschwellungen untersucht.

3.3.2. Psychophysische Messung (Sniffin` Sticks)

Mithilfe von Riechstiften, „Sniffin` Sticks“ (Abb. 6) wurde das Riechvermögen, das heißt die Geruchsschwelle, das Diskriminations- sowie das Identifikationsvermögen der Patienten bestimmt (Hummel et al. 1997, Kobal et al. 1996).
„Sniffin` Sticks“ sind Stiftkörper, die nicht mit Tinte, sondern mit natürlichen oder künstlichen Duftstoffen gefüllt sind. Wenn man ihre Kappe entfernt, wird der Duftstoff freigesetzt.
Dem Patienten wurden die Stifte dargeboten, indem sie für drei bis vier Sekunden zwei Zentimeter vor dessen Nasenlöcher gehalten wurden. Um die Schwelle zu ermitteln, also ab welcher Konzentration der Patient einen Riechstoff wahrnimmt, wurden jeweils drei Stifte in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert. Einer der Stifte enthielt Phenylethylalkohol (PEA), was mildblumig, rosenartig duftet, und die restlichen zwei waren nur mit geruchslosem Lösungsmittel gefüllt. Der Patient wurde aufgefordert, den duftenden Stift zu benennen. War seine Wahl falsch, wurde ihm die nächsthöhere Konzentrationsstufe angeboten, bis er zweimal den duftenden Stift erkannt hat. Dieses stellte den Wendepunkt dar, es wurde ihm nun ein geringer konzentrierter Duftstift dargeboten. Die Konzentration wurde wieder um eine Stufe erniedrigt, wenn er zweimalig den korrekten Stift identifiziert hat, und gesteigert, wenn seine Entscheidung fehlerhaft war. Man ermittelte insgesamt sieben Wendepunkte und erhielt den Schwellenwert, indem man aus den letzten vier Wendepunkten den Mittelwert bildete.
Um die Diskriminationsfähigkeit zu untersuchen, wurden dem Patienten jeweils drei Stifte überschwelliger Duftstoffkonzentration in zufälliger Reihenfolge dargeboten, von denen zwei gleich rochen. Er sollte den dritten herausfinden, welcher anders duftete. Der Patient wurde

während dieser Tests mit einer Maske verblindet. So konnte er die Stifte nicht anhand ihrer Farbmarkierung erkennen und war von visuellen Reizen abgeschirmt.
Durch den dritten Untertest sollte herausgefunden werden, wie gut der Patient überschwellige Duftstoffe erkennt. Er sollte unter Verwendung von Auswahlmöglichkeiten identifizieren, wonach ein Stift riecht. So bekam er z.B. „Fisch“ dargeboten und konnte zwischen „Käse“, „Fisch“, „Brot“ und „Schinken“ wählen.
Der Test basierte auf einem „forced choice“- Verfahren, d. h. der Patient wurde angehalten, sich eindeutig für eine der angebotenen Antwortalternativen zu entscheiden.
Die Ergebnisse dieser drei Tests wurden zum Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert (SDI-Wert) zusammengefasst. Der Patient konnte einen maximalen Summenwert von 48 erreichen, da der Schwellentest aus 16 Verdünnungsstufen zusammengesetzt war und Diskriminations- und Identifikationstest aus jeweils 16 Einzeltests bestanden.

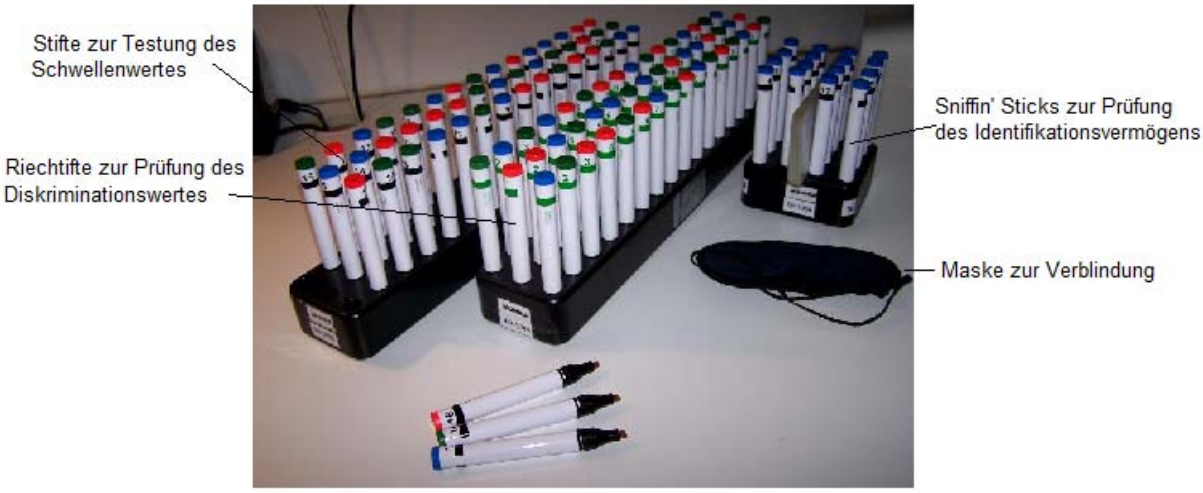

Abb. 6: Sniffin’ Sticks zur Bestimmung der Riechschwelle, des Diskriminations- und Identifikationsvermögens

Weil die olfaktorische Sensitivität altersabhängig variiert (Doty et al. 1984, Murphy et al. 2002), wurden die mit den Sniffin’ Sticks untersuchten Patienten Altersgruppen zugeordnet (Tabelle 2): Patienten der Gruppe A waren jünger als 16 Jahre, die der Gruppe B zwischen 16 und 35, der Gruppe C zwischen 36 und 55 und der Gruppe D älter als 55 Jahre. Von der normalen Geruchswahrnehmung wurde bei Patienten der Gruppe A bei einem SDI-Wert von weniger als 25 eine Hyposmie unterschieden. Ein SDI-Wert von weniger als 32 bei der Gruppe B, von weniger als 29 bei der Gruppe C und weniger als 28 bei der Gruppe D sprach für eine Hyposmie. Betrug der Summenwert der psychophysischen Messung weniger als 16 Punkte, wurde dies bei allen Gruppen als funktionelle Anosmie, d. h. als eine hochgradige Minderung des Riechvermögens, die den alltäglichen Anforderungen nicht genügt bzw. als dessen Verlust interpretiert (Kobal G. 2000).

Tabelle 2: Normwerte des Sniffin´ Sticks Tests mit altersentsprechender Einteilung der Riechleistung in Normosmie, Hyposmie und funktionelle Anosmie

	A (<16 J.)	B (16-35 J.)	C (36-55 J.)	D (>55 J.)
Normosmie	>25	>32	>29	>28
Hyposmie	16-25	16-32	16-29	16-28
funktionelle Anosmie	<16	<16	<16	<16

3.3.3. Chemosensorisch evozierte Potentiale (CSEP)

3.3.3.1. Physiologie

Als evozierte Potentiale werden Spannungsänderungen bezeichnet, welche durch Reizung eines Sinnesorgans oder afferenter Nerven entstehen. Sie werden mit Elektroden von der Schädeloberfläche abgeleitet, verstärkt, gefiltert und durch reizsynchrone Mittelung der entsprechenden Abschnitte des Elektroenzephalogramms (EEG) erhalten.

Durch die elektrochemische Aktivität von Dendriten kortikaler Pyramidenzellen entstehen lokale Feldpotentiale, die man mit Elektroden über einem Hirnareal messen kann. Das EEG spiegelt die Summe der postsynaptischen Aktivität erregender und hemmender kortikaler Neuronenpopulationen als Spannungsschwankungen wider. Asynchrone EEG-Ausschläge können von periodischen Signalen überlagert werden. Man unterscheidet, abhängig von der Frequenz, verschiedene Zustände der Hirnaktivität im EEG: Beim wachen Gesunden mit geschlossenen Augen herrschen Alphawellen mit einer Frequenz von 8-13 Hz vor, bei geöffneten Augen Betawellen (14-30 Hz) und Gammawellen bei starker Konzentration (über 30 Hz). Im Schlaf finden sich vorwiegend Theta- und Deltabänder mit niedrigerer Frequenz von 4-7 bzw. 0,5-3 Hz (Henn 1996, Jacobs 2006). Olfaktorische Reize führen zu kurzfristigen lokalen Änderungen der EEG-Aktivität, die aber nur sehr gering sind (Amplitude <20 µV) und von Hintergrundaktivität überdeckt werden. Durch elektronische Mittelungsverfahren (averaging) und Verstärkung der elektrischen Spannung lassen sich die evozierten Potentiale von signalunabhängigen Aktivitäten, wie Muskeltätigkeit, anderen elektrischen Prozessen und Hirnaktivität außerhalb des olfaktorischen Systems hervorheben. Vorraussetzung ist, dass das Muster des elektrokortikalen Prozesses, welches durch den Stimulus hervorgerufen wird, ähnlich aussieht und zur selben Zeit bezüglich des Reizes auftritt. Das nichtreizsynchrone Rauschen im Hintergrund hingegen wird als zufällig angenommen und durch Addition aufgehoben (Milnik und Buchner 2005). So bessert sich das Signal/Rausch-Verhältnis bei chemosensorisch evozierten Reizen mit steigender Zahl der Mittelungen. Optimal ist es bei 80 Stimulationen mit PEA, einem olfaktorischen Reiz und 60 trigeminalen Stimuli mit CO_2 (Boesveldt et al. 2007). Die so erhaltenen CSEP lassen sich hinsichtlich ihrer Amplituden, Latenzzeiten und topografischen Verteilung interpretieren.

Die objektive Testung des Riechvermögens ist weitgehend unabhängig von der Kooperation des Patienten und spielt eine große Rolle bei gutachterlichen Fragestellungen. Der Untersucher hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse und auch Patienten, deren Artikulationsmöglichkeiten eingeschränkt sind, können untersucht werden (Lötsch und Hummel 2006).

3.3.3.2. Das Olfaktometer

Um zu gewährleisten, dass durch die Messungen spezifische Antworten auf chemische Reize dargestellt werden, musste die Untersuchungsanordnung wichtige Voraussetzungen erfüllen. Der Patient blieb während der Messung passiv, ihm wurde über einen Teflonschlauch mit einem Innendurchmesser von 2 mm, der mit dem Olfaktometer verbunden war und bis in den Übergang zum Cavum nasi vorgeschoben wurde, kontinuierlich Luft mit einer Strömungsstärke von 7-8 l/min in die Nase geblasen. Um keine Mechanorezeptoren zu erregen, wurde bei der Reizapplikation lediglich die Luftzusammensetzung geändert, der Fluss je Zeit blieb gleich. Da kalte und trockene Luft zu schmerzhaften Irritationen (Mohammadian et al. 1997) und Anstieg von inflammatorischen Mediatoren im Nasensekret führt (Mohammadian et al. 1999), lag die Temperatur des Luftstroms im Bereich der Körpertemperatur, also bei 36-38°C und war zu 70-80 % mit Wasserdampf gesättigt.

Ideal ist eine rechteckförmige Reizapplikation, sodass durch synchrone Aktivierung kortikaler Neurone ein ereigniskorreliertes Potential messbar wird. Die Anstiegsflanke des 200 ms dauernden Reizes war so steil, dass innerhalb von höchstens 20 ms mindestens zwei drittel der maximalen Konzentration erreicht waren. Um Adaptation und Habituation des olfaktorischen Systems, die durch Erhöhung der Reizfolgefrequenz zu Amplitudenabnahme der evozierten Potentiale führen, zu vermindern, betrug das Interstimulusintervall 20-40 s (Hummel und Kobal 1999, Kobal 1981, Thompson und Spencer 1966).

Zur Erzeugung der Potentiale kam das Olfaktometer OM2S der Firma Burghart Medizintechnik aus Wedel zum Einsatz (Abb. 7). PEA (40 %v/v) und Schwefelwasserstoff (H_2S) (4 ppm) wurden als Duftstoffe verwendet. H_2S riecht nach faulen Eiern und reizt nahezu ausschließlich olfaktorische Chemosensoren (Kobal und Hummel 1998). Es lässt sich einfach aus Druckflaschen mit voreingestellten Duftstoffkonzentrationen einspeisen. Als Trigeminusreizstoff kam CO_2, ein als kribbelnd, stechend empfundenes Gas in einer Konzentration von 60 %v/v zur Anwendung.

Die Reize wurden in einer Sequenz von viermal PEA, viermal H_2S und viermal CO_2, welche viermal durchlaufen wurde in das rechte Nasenloch appliziert. So waren pro Reizstoff 16 EEG-Segmente zur Auswertung verfügbar, dabei sollten nach Entfernen der durch Artefakte beeinflussten Aufnahmen mindestens acht Segmente zur Mittelung vorhanden sein.

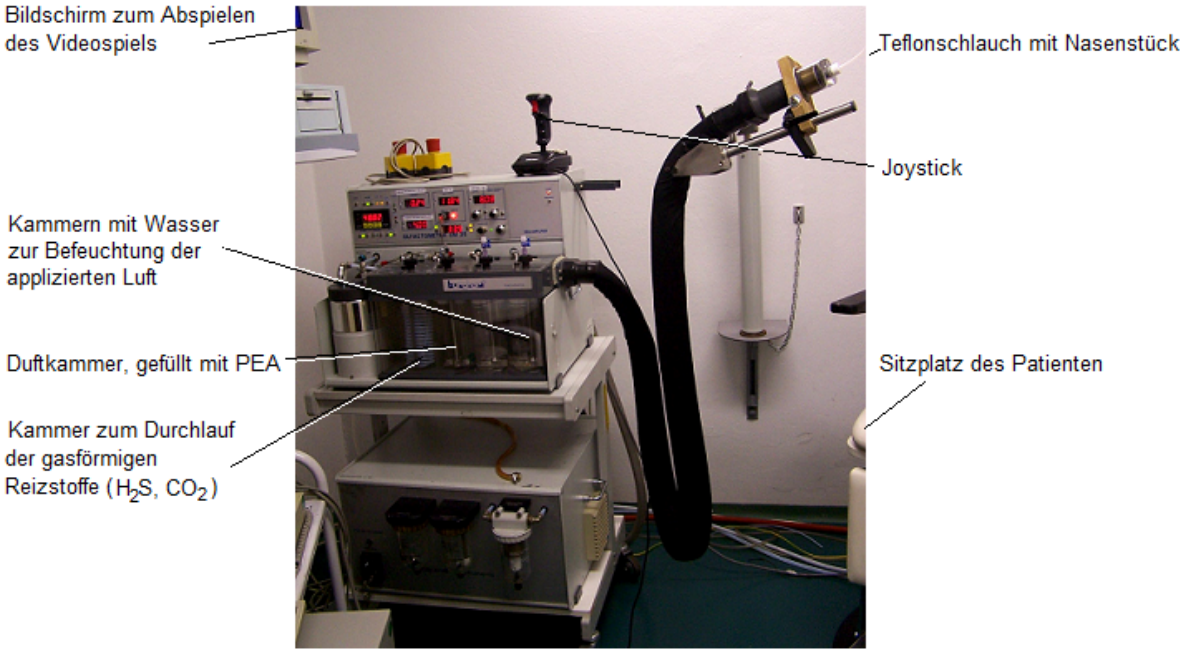

Abb. 7: Olfaktometer OM2S

3.3.3.3. Ableitung und Aufnahme der CSEP

Die neuronale Aktivität des Gehirns lässt sich direkt als EEG darstellen. Dazu wurden Oberflächenelektroden dem internationalen 10-20-Elektrodensystem entsprechend auf der Kopfhaut angebracht. Die Positionen sind nach entsprechenden Hirnregionen bezeichnet: Cz steht für Zentralregion und befindet sich in der Mitte der Strecke zwischen Nasenwurzel und Protuberantia occipitalis externa. Fz, Frontalregion und Pz, Parietalregion werden jeweils 20 % der Strecke entlang der Längsachse vor bzw. hinter Cz platziert (Jasper 1958). Zusätzlich wurde die elektrische Aktivität 1 cm über dem rechten Auge zur Kontrolle von Blick und Augenbewegungen abgeleitet. Verwendet wurden goldbeschichtete EEG-Napfelektroden (Grass Instruments Division, Astro Med Inc., UK). Damit der Widerstand zwischen Kopfhaut und Elektrode möglichst gering ist (<5 kΩ), wurde die Kopfhaut mittels Skin Preperation Gel (Firma NIHON KOHDEN) gereinigt. Die EC2™ Electrode Cream (Grass Instruments Division, Astro Med Inc., UK) diente als Elektrolyt und Haftpaste. Am rechten und linken Mastoid wurden ebenfalls Elektroden zur Erdung angebracht.

Das EEG wurde pseudounipolar gegen eine gemeinsame Bezugselektrode abgeleitet, welche auf einer elektrisch weitgehend inaktiven Referenzstelle lag (am rechten und linken Ohrläppchen, A2 und A1). Die pseudounipolare Ableitung erlaubt eine bessere Beurteilung der Potentialwellen hinsichtlich Größe, Form und Polarität als die bipolare Ableitung, welche durch Messung der Potentialdifferenz zwischen elektrisch aktiven Gebieten durch eine hohe räumliche Auflösung annehmlich ist.

Voraussetzung für die Registrierung waren Verstärker mit Bandpassverhalten, welche ein Frequenzband zwischen 0,5 und 30 Hz passieren ließen. Um die erhaltenen Daten zu mitteln, mussten diese digitalisiert werden. Mit einer Abtastrate von 250 Hz wurden 2048 ms des Biosignals mittels analog-zu-digital-Konvertierer (MIO-16X, National Instruments, Austin, TX, USA) aufgezeichnet. Das digitale Zeitfenster schloss ein 500 ms langes Prästimulus-Segment als Bezuggröße zur Amplitudenvermessung ein.

Jede Aufnahme wurde unter Zuhilfenahme der Software EPEvaluate (Kobal, Erlangen) in Bezug auf Muskel- oder Zwinkerartefakte untersucht und gelöscht, wenn die Amplituden der Artefakte 50 µV überstiegen. Nach Mittelung wurden folgende Größen der Potentiale vermessen: die Basis- Spitze- Amplituden (A-N1 und A-P2) (zum Vergleich siehe Abb. 8), die Spitze- Spitze- Amplituden (N1-P2), sowie deren Latenzzeiten, bezogen auf den Reizbeginn (L-N1 und L-P2). N1 meint dabei den ersten höchsten negativen Ausschlag (Latenzzeit zwischen 290 und 490 ms, Amplitude < –2 µV) und P2 die Hauptpositivität (Latenzzeit zwischen 460 und 820 ms, Amplitude > +2 µV) des evozierten Potentials.

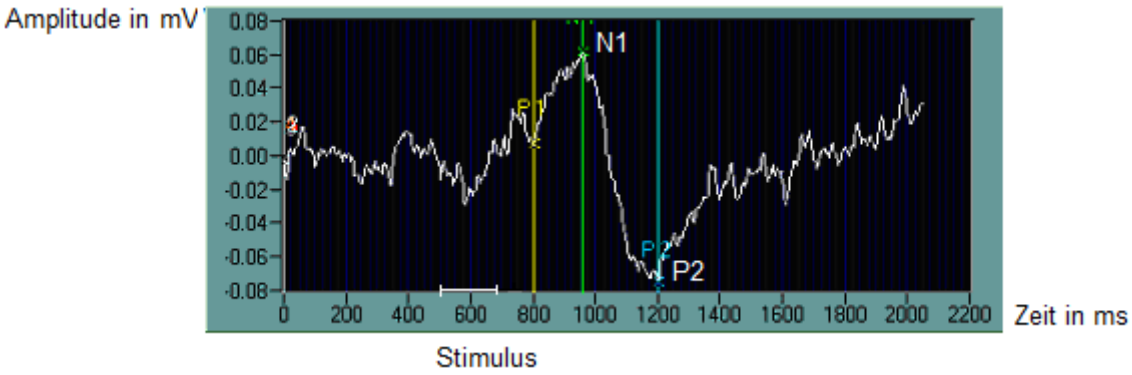

Abb. 8: OEP (Stimulus: H_2S, 4 ppm, 200 ms Reizdauer; Ableitort Pz)

3.3.3.4. Artefakte

Artefakte sind nicht vom Gehirn ausgehende Potentialschwankungen im EEG. Zu den technischen Artefakten zählen Elektrodenartefakte, welche durch schlechten Sitz und erhöhte Übergangswiderstände an den Elektroden oder Wackeln an den Ableitkabeln entstehen können. Elektrostatische Artefakte entstehen durch statische Aufladung des Patienten. Biologische Artefakte sind Potentiale, die von anderen Körperteilen ausgehen: Muskelüberlagerungen durch Schluck- und Kaubewegungen oder Bewegungsartefakte durch Zittern des Patienten. Durch eine ausführliche Aufklärung und angenehme Positionierung des Patienten lassen sich diese, die Auswertung teils unmöglich machenden Artefakte reduzieren (Milnik und Buchner 2005).

An der Position Fp2 wurde eine Elektrode angebracht, um gleichzeitig reizkorrelierte Zwinkerartefakte aufzuzeichnen, die durch vertikale Augenbewegungen des Patienten entstanden.
Damit periodische Signale die EEG-Ausschläge während der Messung nicht überlagern, sollte das Vigilanzniveau gleich bleibend aufrechterhalten werden. Der Patient wurde gebeten, ein einfaches Videospiel auf einem Bildschirm in Sichthöhe via Joystick zu bedienen. Da der Patient so einen Punkt im Raum fixierte, wurden Artefakte, die durch Augenbewegungen entstehen, ebenfalls gemindert.
Der Patient wurde angehalten, bei geschlossenem Gaumensegel durch den Mund zu atmen, um Artefakte durch Rückfluss von Atemluft in die Nase und damit gegen den in den Luftstrom eingebetteten Riechimpuls zu vermeiden.
Die Untersuchung fand in einem ruhigen, abgedunkelten und klimatisierten Raum statt. Der Patient saß während der Messung, nachdem ihm der Ablauf und wichtige Verhaltensregeln erklärt wurden, entspannt auf einem höhenverstellbaren Stuhl. Er bekam nach Fertigstellung der Vorbereitungen Kopfhörer aufgesetzt. Über jene wurde ein weißes Rauschen mit einem Schallpegel von ca. 60 dB eingespielt. So war der Patient einerseits von Hintergrundgeräuschen im Untersuchungszimmer abgeschirmt, andererseits wurden Klicklaute, die entstehen, wenn das Olfaktometer die applizierten Duftstoffklassen wechselt, übertönt.
Die Bewegungen des Patienten wurden videoüberwacht.

3.3.4. Rhinomanometrie

Bei jedem Patienten wurde die Durchgängigkeit der Nase durch die aktive anteriore Rhinomanometrie objektiviert, wozu das computergestützte Rhinomanometer (Firma G. Heinemann Medizintechnik GmbH, Hamburg) mit der Softwareversion „3.1 Rhinodat K“ benutzt wurde.
Bei der Rhinomanometrie wird über einen Adapter der Druck am Naseneingang und die Druckdifferenz Δp zwischen Naseneingang und Choane dadurch bestimmt, dass die andere Nasenseite als verlängertes Messrohr dient. Gleichzeitig wird der Fluss der Atemluft aufgezeichnet. Wichtig ist dabei, dass der Druckschlauch das Nasenloch luftdicht abschließt und keine Luft neben der Gesichtsmaske entweichen kann.
Vereinfachend lässt sich sagen, dass gilt, je größer der Fluss, desto besser die Nasendurchgängigkeit. Der Fluss, der bei Δp=150 Pa vorherrscht, entspricht dem Widerstand des Isthmus. Die Anstiege bei höheren Druckdifferenzen zeigen entsprechend der Krümmung der Flusskurve normale, laminare Strömungen oder aber auch pathologische

Turbulenzentstehungen durch Stenosen an. Des Weiteren werden unphysiologische Seitendifferenzen sichtbar,man die beidseitige Nasendurchgängigkeit beurteilen kann.

3.4. Verwendete Therapeutika und Darreichungsform

3.4.1. Prednisolon

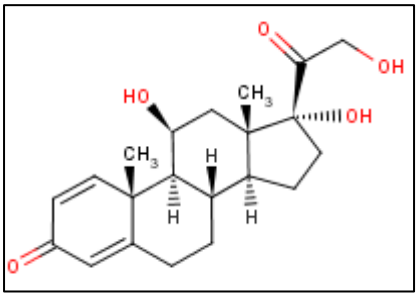

Abb. 9:
Strukturformel Prednisolon

Als topisches GKS wurde Prednisolon verwendet. Prednisolon (1,2-Dehydrocortisol) hat die Summenformel $C_{21}H_{28}O_5$ und gehört zur Gruppe der synthetischen GKS. Im Körper entsteht Prednisolon als aktiver Metabolit des Prednisons, welches, abgesehen von der mineralo- und glukokortikoiden Potenz in der Wirkung dem körpereigenen Nebennierenrindenhormon Hydrocortison (Cortisol) gleicht. Zu Wirkungsweise und unerwünschten Arzneimittelwirkungen von GKS siehe 2.5. Glukokortikosteroide (GKS).

3.4.2. Neuroschwämmchen

Abb. 10: Neuroschwämmchen

Zur lokalen Applikation des Prednisolons wurden 13 mal 25 mm große Neuroschwämmchen (Surgical Patties, Medtronic Xomed, Jacksonville, Florida, USA) verwendet (Abb. 10). Diese wurden vor Beginn der Einlage für 30 Minuten mit einer Prednisolonhaltigen Lösung (200 mg Prednisolon ad 5 ml NaCl) getränkt. Ein HNO-Arzt platzierte die Schwämmchen unter endoskopischer Sicht beidseits in den oberen Nasengängen und fixierte sie anschließend, indem er die an den Neuroschwämmchen angebrachten Fäden mittels Pflaster äußerlich auf der Nase befestigte.

3.5. Statistik

Zur statistischen Auswertung der erhaltenen Messergebnisse wurde die Software SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences, Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) sowie Excel 2002 (Microsoft Office Excel, Version 10.0, Microsoft Corp.) genutzt.

Mittels T-Test für gepaarte Stichproben sollte für die SDI-Werte die Nullhypothese, dass die beiden Erwartungswerte der zugrunde liegenden normalverteilten Grundgesamtheiten gleich sind, also die Mittelwertdifferenzen di = xi − yi den Erwartungswert Null ergeben, getestet werden.

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA, Analysis of variance) wurde mit dem Ziel durchgeführt, eine statistische Signifikanz der Messwertunterschiede zwischen den beiden Zeitpunkten vor respektive nach Einlage der mit Prednisolon getränkten Neuroschwämmchen nachzuweisen. Die Patienten wurden hierzu entsprechend der Änderung ihrer erzielten Punkte im Sniffin' Sticks Test „Gruppen" zugeordnet (Gudziol et al. 2006). Es wurde überprüft, welchen Einfluss diese Zuordnung auf die entsprechenden Variablen Basis-Spitze-Amplituden der Peaks N1 und P2 bzw. deren Latenzzeiten für die Reizstoffe PEA, H_2S und CO_2 hatte.

Wenn die Nullhypothese der Gleichheit der Erwartungswerte der beiden Sitzungen verworfen werden konnte, wurde der nach Bonferroni korrigierte paarweise Vergleich genutzt, um die Unterschiede zwischen den zugewiesenen Gruppen zu spezifizieren.

Mit dem Ziel, die Stärke der Zusammenhänge zwischen der Dauer der Riechstörung, den SDI-Werten sowie dessen Veränderungen während der zwei Sitzungen und den Parametern der OEP sowie deren Veränderungen über die beiden Messungen aufzuzeigen, wurde die Korrelationsanalyse nach Pearson eingesetzt.

Es wurde ein Alpha-Niveau von 0,05 gewählt.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

Es wurden 42 Patienten im Rahmen der Studie untersucht, für welche sich folgende Alters-, Geschlechter- und Riechleistungsverteilung ergab:

Altersbereich:	42-78 Jahre
Mittleres Alter:	62 Jahre
Geschlechterverteilung:	21 Frauen, 21 Männer
Dauer der Riechstörung:	0,75-10 Jahre
Durchschnittsdauer:	3 Jahre
Riechleistung:	kein Normosmiker, 23 Hyposmiker, 19 Anosmiker

Das Alter der 21 Männer und Frauen betrug im Mittel 62 Jahre, wobei der jüngste 42 und der älteste Patient 78 Jahre alt war. Seit durchschnittlich drei Jahren litten die Patienten an Riechstörungen, dabei variierten diese Zeitspannen zwischen einem dreiviertel Jahr und zehn Jahren. Keiner der Patienten war zu Beginn der Untersuchung normosmisch. Bei 23 Patienten konnte die Prüfung des Riechvermögens mittels Sniffin´ Sticks eine Hyposmie, also ein vermindertes Riechvermögen aufzeigen. Eine funktionelle Anosmie konnte bei 19 Patienten nachgewiesen werden. Bei 30 der 42 untersuchten Patienten lagen Angaben zu qualitativen Riechstörungen vor: Zwei Patienten beklagten das Auftreten von Parosmien, fünf weitere Patienten hatten Phantosmien.

Bei 19 Patienten wurde die Riechstörung am ehesten einer sinunasalen Genese zugeschrieben. Unbekannter Ursache war sie bei 15 der 42 Patienten. Unter Riechstörungen anderer Ursache wurden folgende Riechstörungen zusammengefasst: der Verdacht auf postvirale Genese der Riechstörung, auf makrovaskulären Ursprung bei Diabetes mellitus (Weinstock et al. 1993), Riechstörungen im Sinne einer nicht entzündlichen Ursache aufgrund anatomischer Veränderungen, der Verdacht auf posttraumatische Ursache sowie auf zentrale Ursache der Riechstörung bei cortikaler Volumenminderung mit Hypoplasie des Bulbus olfactorius, als auch bei Zustand nach intrakranieller Blutung im Bereich der Stammganglien.

Vor Einlage der CS wurde bei 26 der 42 Patienten bereits versucht, die Riechstörung zu therapieren. 15 von ihnen hatten bereits mehr als einen Therapieversuch hinter sich (Vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: bisherige Therapie

Therapieversuch	Keine	OP	Lokale GKS	Cortison-stoß	Andere	Mehrere Therapien
Sinusitis	3	5	5	13	10	11
Idiopathisch	8	1	1	4	4	3
Andere	5			2	2	1
Gesamt	16	6	6	19	16	15

OP:	NNH-OP, Septum-OP, Polypektomie
Lokale GKS:	NASONEX® (Mometasonfuroat), Flutide® Nasetten® (Fluticason)
Andere:	Riechtraining, Vitamin B-Komplex, Vitamin B_{12}, Vitamin C, Vitadral®-Tropfen (Retinol), Zink, Akupunktur, Homöopathische Mittel, Nasendusche und - pflege, Antibiotika.

Bei 19 Patienten wurde Prednisolon systemisch in Form einer Cortisonstoßtherapie verabreicht, was bei elf Patienten zur Besserung des Riechvermögens geführt hat.

Tabelle 4: Anteil der Patienten, bei denen bereits eine Cortisonstoßtherapie versucht wurde

	Cortisonstoßtherapie durchgeführt	davon angesprochen (%)	davon nicht angesprochen (%)
Sinusitis	13	8 (62 %)	5 (38 %)
Idiopathisch	4	2 (50 %)	2 (50 %)
Andere	2	1 (50 %)	1 (50 %)
Gesamt	19	11 (58 %)	8 (42 %)

4.2. Auswertung der Psychophysischen Messungen

Die Untersuchung mittels „Sniffin' Sticks" vor Einlage der CS ergab bei 19 der 42 untersuchten Patienten einen SDI-Summenwert von weniger als 16 Punkten und zeigte damit eine funktionelle Anosmie auf. Die restlichen 23 Patienten erreichten einen Summenwert zwischen 16 und 29 im „Sniffin' Sticks" Test, was ein vermindertes Riechvermögen im Sinne einer Hyposmie bedeutet.

Die Mittelwerte der einzelnen Tests der psychophysischen Messung sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Einzelergebnisse der Untersuchung der Riechfunktion mittels „Sniffin´Sticks" vor und nach Einlage der CS

		Vor Einlage	Nach Einlage
S	n	42	41
	MW (SD)	2,6 (2,2)	2,4 (2,0)
	Median (Min…Max)	1,25 (1…8,25)	1,75 (1…9,75)
D	n	42	41
	MW (SD)	8,0 (2,6)	7,9 (3,1)
	Median (Min…Max)	8 (2…13)	8 (1…14)
I	n	42	39
	MW (SD)	6,4 (2,5)	6,9 (2,5)
	Median (Min…Max)	6,5 (2…12)	7 (2…13)
SDI	n	42	38
	MW (SD)	16,9 (5,5)	17,3 (5,8)
	Median (Min…Max)	16,4 (8…29)	16,88 (7…32,55)

Einige Patienten waren nicht bereit, den „Sniffin' Sticks" Test ein zweites Mal vollständig durchzuführen.

Der SDI-Mittelwert nach Einlage der Schwämmchen unterschied sich nicht signifikant von der Messung vor Einlage (t-Test bei gepaarten Stichproben: p=0,92; vgl. Tabelle 7). Auch zeigte der Vergleich der drei einzelnen Subtests zwischen den beiden Sitzungen keinen signifikanten Messwertunterschied (t-Test gepaarter Stichproben: p>0,05; vgl. Tabelle 7; Abb. 12).

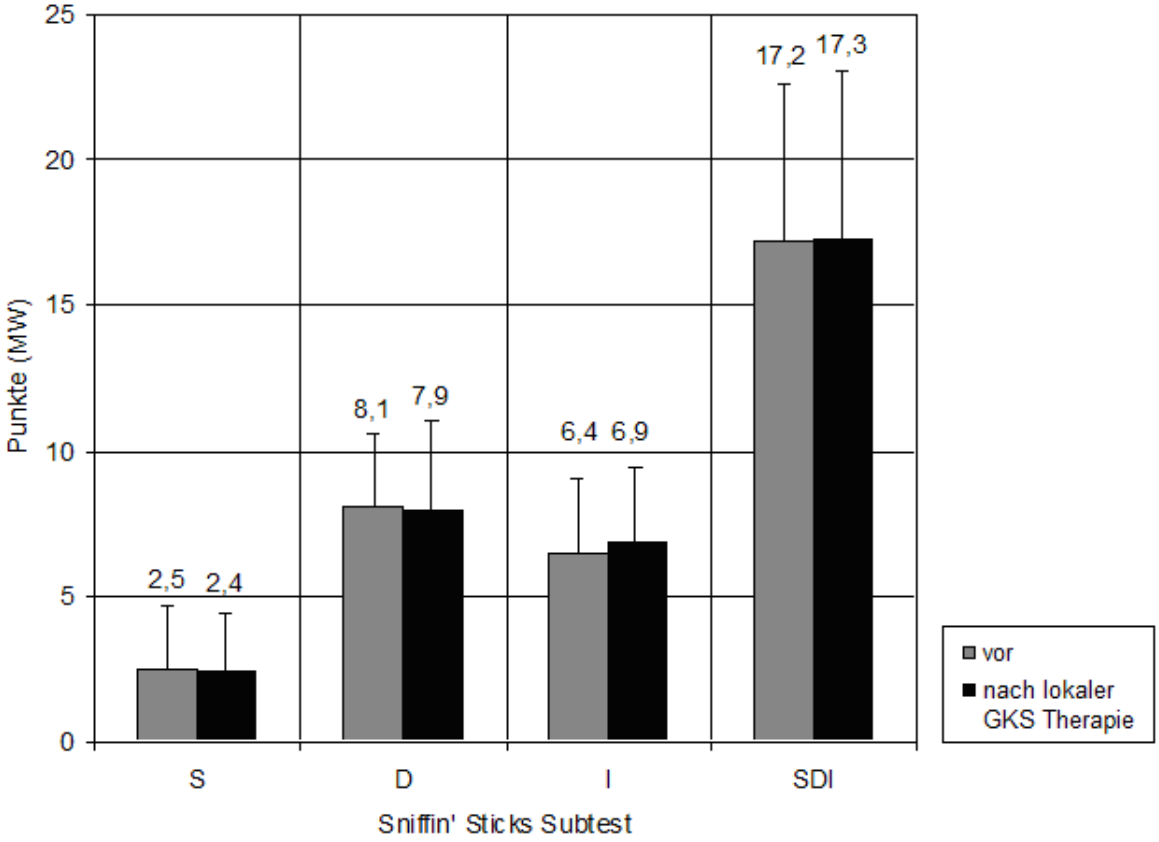

Abb. 11: Vergleich der Mittelwerte (MW) der in den einzelnen Sniffin´Sticks Tests vor bzw. nach Einlage der CS erreichten Punkte

Die Bestimmung der Riechschwelle mittels Sniffin' Sticks ergab bei vier der 41 nach Einlage der CS untersuchten Patienten eine Verbesserung um mindestens drei Punkte. Bei 30 Patienten änderte sich der Schwellenwert um weniger als drei Punkte und sieben Patienten erfuhren eine Verschlechterung des Schwellenwertes um mindestens drei Punkte. Zur genauen Häufigkeitsverteilung siehe Abb. 13.

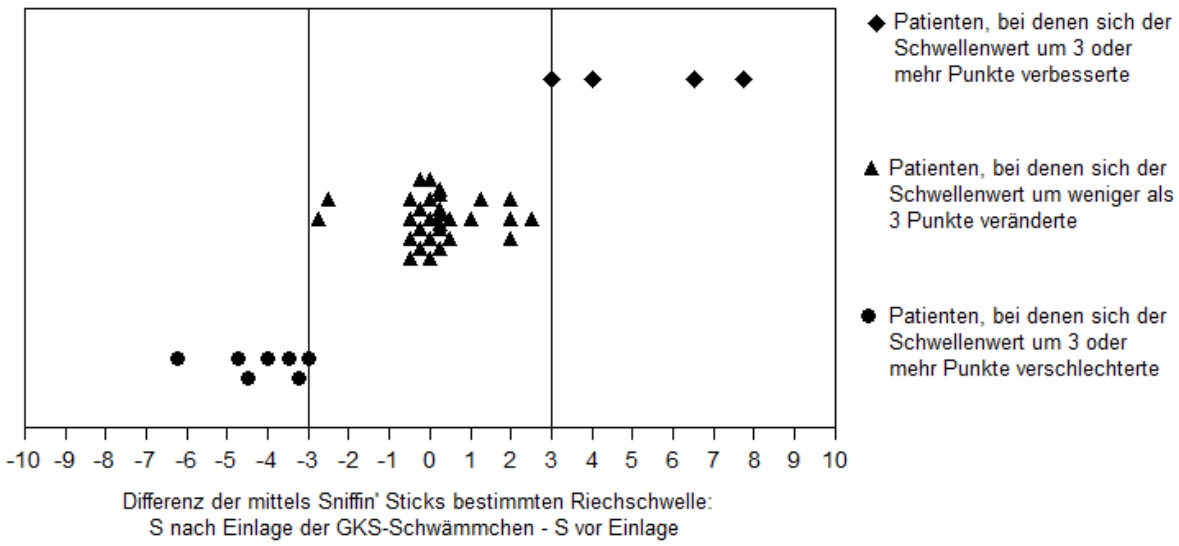

Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Veränderung des Schwellenwertes S nach im Vergleich zu vor Einlage der CS. Vier Patienten haben sich um mindestens drei Punkte verbessert, bei 30 Patienten änderte sich die Riechschwelle um weniger als drei Punkte, sieben Patienten erfuhren eine Verschlechterung um drei oder mehr Punkte

Nach Einlage der CS erzielten acht der 41 untersuchten Patienten im Diskriminationstest eine Besserung um mindestens drei Punkte. Bei 27 Patienten veränderte sich der Diskriminationswert um weniger als drei Punkte und sechs Patienten erfuhren eine Verschlechterung desselben um mindestens drei Punkte. Zur genauen Häufigkeitsverteilung der Veränderung der einzelnen Diskriminationswerte siehe Abb. 14.

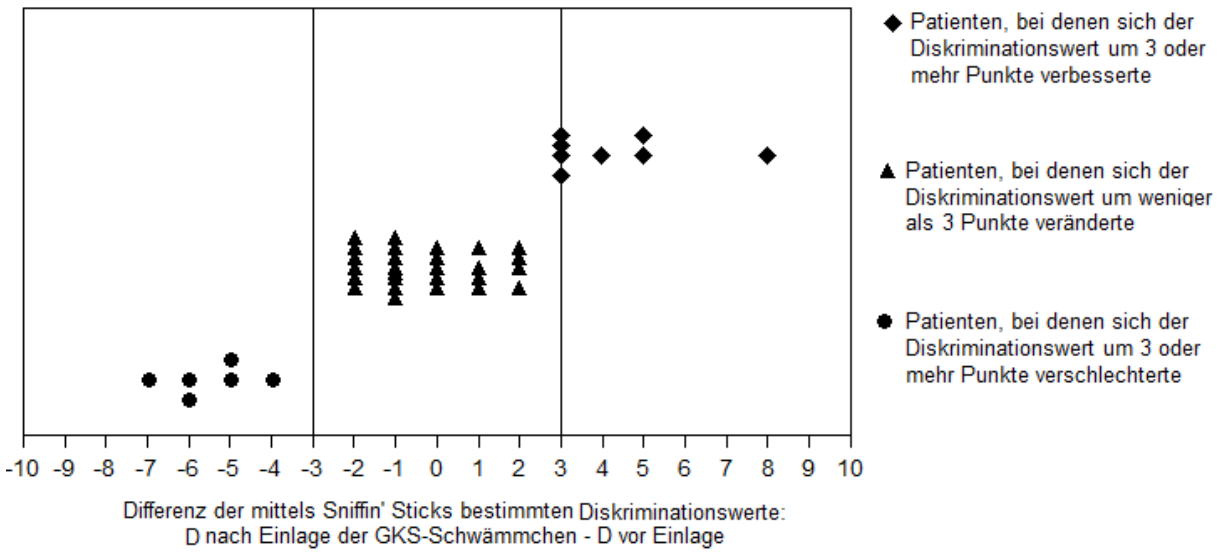

Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der Veränderung des Diskriminationswertes D nach im Vergleich zu vor Einlage der CS. Acht Patienten haben sich um mindestens drei Punkte verbessert, bei 27 Patienten änderte sich das Diskriminationsvermögen um weniger als drei Punkte, sechs Patienten erfuhren eine Verschlechterung um drei oder mehr Punkte

Neun der 39 untersuchten Patienten erreichten im Identifikationstest nach Einlage der Prednisolonschwämmchen eine Besserung um mindestens drei Punkte. Bei 24 Patienten veränderte sich der Identifikationswert in der zweiten Untersuchung um weniger als drei Punkte, bei sechs Patienten verschlechterte er sich um mindestens drei Punkte. Zur genauen Häufigkeitsverteilung der Veränderung der Identifikationswerte siehe Abb. 15.

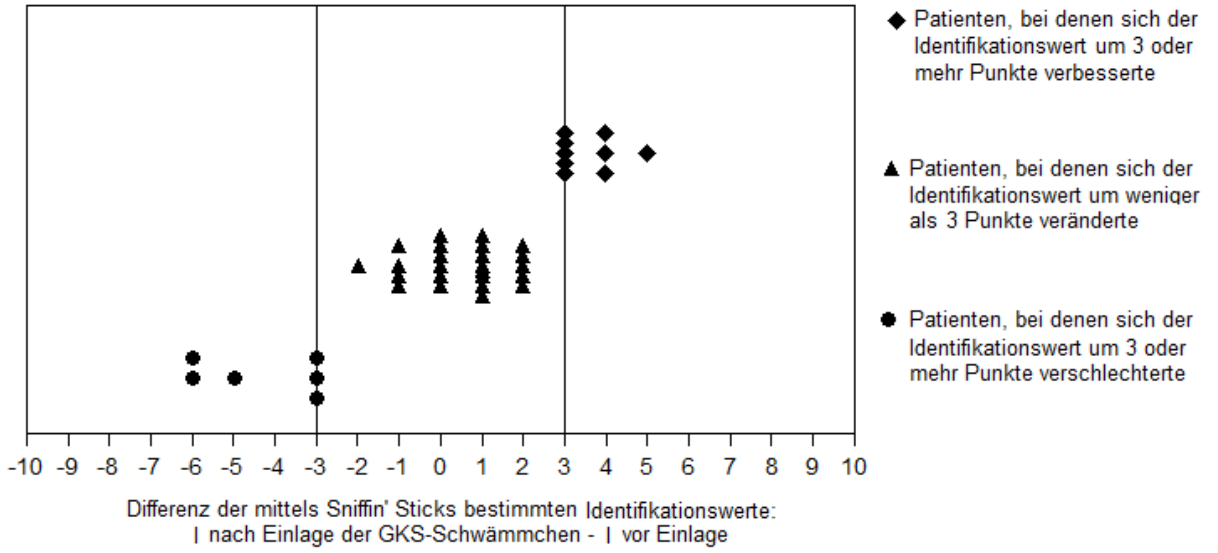

Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der Veränderung des Identifikationswertes I nach im Vergleich zu vor Einlage der CS. Neun Patienten haben sich um mindestens drei Punkte verbessert, bei 24 Patienten änderte sich das Identifikationsvermögen um weniger als drei Punkte, sechs Patienten erfuhren eine Verschlechterung um drei oder mehr Punkte

Der SDI-Summenwert hat sich bei fünf der 38 in allen Subtests untersuchten Patienten um mindestens sechs Punkte verbessert. Eine Veränderung des SDI- Wertes von weniger als sechs Punkte konnte bei 26 Patienten gemessen werden. Sieben Patienten verschlechterten sich bezüglich des SDI-Wertes um sechs oder mehr Punkte (vgl. Abb. 16).

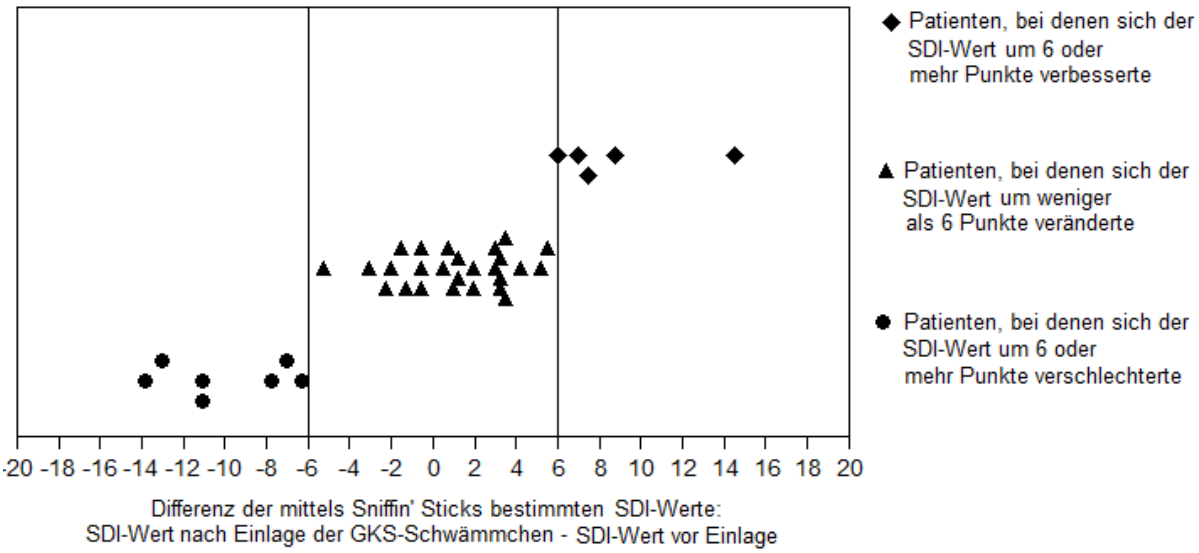

Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der Veränderung des SDI-Summenwertes nach im Vergleich zu vor Einlage der CS. Fünf Patienten haben sich um mindestens sechs Punkte verbessert, bei 26 Patienten änderte sich der SDI-Wert um weniger als sechs Punkte, sieben Patienten erfuhren eine Verschlechterung um sechs oder mehr Punkte

Bezüglich der Veränderung der Riechleistung der Patienten je Diagnosegruppe konnte die in Tabelle 6 dargestellte Verteilung gefunden werden.

Tabelle 6: Veränderung der Riechfunktion durch die Schwämmcheneinlage nach Genese der Riechstörung

Genese der Riechstörung	Patienten n (%) mit folgenden Veränderung des SDI-Wertes		
	+ ≥ 6 Punkte	+/- < 6 Punkte	- ≥ 6 Punkte
Sinunasal	3 (17 %)	12 (67 %)	3 (17 %)
Idiopathisch	2 (15 %)	8 (62 %)	3 (23 %)
Andere	0	6 (86 %)	1 (14 %)

Auch die Betrachtung des Ansprechens der Patienten auf eine zuvor durchgeführte Cortisonstoßtherapie erbrachte keinen Zusammenhang mit der Veränderung der Riechfunktion durch die lokale GKS-Therapie (vgl. Abb. 17). Bei 18 Patienten wurde bereits vor Einlage der CS eine Cortisonstoßtherapie durchgeführt. Diese führte bei 11 Patienten zu einer Verbesserung des Riechvermögens, von denen nur ein Patient mit einer Besserung des SDI-Summenwertes auf die lokale CS-Therapie reagierte. Bei 6 Patienten änderte sich der SDI-Wert unter der Lokalen Therapie um weniger als 6 Punkte und 4 der Patienten

zeigten eine Verschlechterung des Riechvermögens von 6 oder mehr Punkten im Sniffin' Sticks Test.

Bei 7 Patienten änderte sich die Riechleistung durch eine Cortisonstoßtherapie nicht. Von ihnen reagierten 2 Patienten mit einer Besserung des SDI-Wertes um mindestens 6 Punkte, bei 4 Patienten änderte sich der SDI-Wert nicht oder um weniger als 6 Punkte und ein Patient erfuhr eine Verschlechterung des mittels Sniffin' Sticks ermittelten SDI-Wertes.

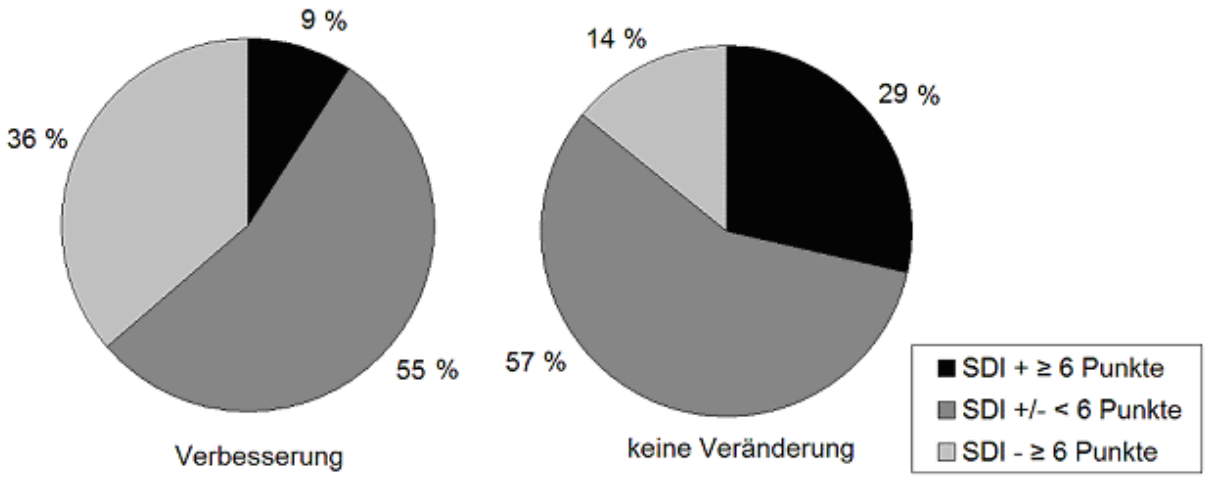

Abb. 16: Veränderung der Riechfunktion durch die Schwämmcheneinlage in Beziehung zur Reaktion auf vorherige Cortisonstoßtherapie: Unter den Patienten, die unter einer vorherigen GKS-Stoßtherapie eine Besserung des Riechvermögens erfahren haben, reagierten 9 % mit einer Besserung, 36 % mit einer Verschlechterung des SDI-Wertes um mindestens 6 Punkte. Von den Patienten, die unter einer vorherigen GKS-Stoßtherapie keine Veränderung des Riechvermögens erfahren haben, reagierten 29 % mit einer Besserung, mit einer Verschlechterung des SDI-Wertes um mindestens 6 Punkte 14 % der Patienten.

Nach Einlage der Prednisolonschwämmchen konnte das Riechvermögen eines Patienten als normosmisch beurteilt werden. 20 Patienten hatten eine Hyposmie, 17 eine funktionelle Anosmie.

4.3. Auswertung der Chemosensorisch evozierten Potentiale

4.3.1. T-Test

Die CSEP wurden visuell mit Hilfe der Software EPEvaluate untersucht und vermessen. Zur Auswertung der Messwertunterschiede wurden zunächst die Mittelwerte und Standardabweichungen der Peaks N1 und P2 der für die Reizstoffe PEA, H_2S und CO_2 gemittelten Amplituden sowie deren Latenzzeiten berechnet.

Für den Ableitort Cz ergab der direkte Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 für den Duftstoff PEA zwischen den beiden Messzeitpunkten keinen signifikanten Unterschied (n=17, t-Test bei gepaarten Stichproben: $p>0,05$, vgl. Tabelle 8).

Bei 23 Patienten konnte eine Reizantwort auf den Duftstoff H_2S abgeleitet werden. Auch hier unterschieden sich weder die Amplituden noch die Latenzzeiten der beiden Sitzungen signifikant (t-Test bei gepaarten Stichproben: $p>0,05$, vgl. Tabelle 9).

Für den trigeminalen Reizstoff CO_2 konnte am Ableitort Cz bei 29 Patienten ein Potential gemessen werden. Weder die Amplituden noch die Latenzzeiten unterschieden sich im direkten Vergleich der beiden Sitzungen signifikant (t-Test bei gepaarten Stichproben: $p>0,05$, vgl. Tabelle 10).

Für den Ableitort Pz ergab der direkte Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 für die Duftstoffe PEA und H_2S zwischen den beiden Messzeitpunkten keinen signifikanten Unterschied (n=16, t-Test bei gepaarten Stichproben: $p>0,05$, vgl. Tabelle 11; n=21, t-Test bei gepaarten Stichproben: $p>0,05$, vgl. Tabelle 12, Abb. 18, Abb. 19).

Für die mittels CO_2 evozierten Potentiale zeigte sich eine signifikante Minderung der Amplitude N1 in der Messung nach Einlage der CS im Vergleich zur Messung vor Einlage (n=27, t-Test bei gepaarten Stichproben: $p<0,05$). Die Amplitude P2 sowie die Latenzzeiten der Peaks N1 und P2 hingegen unterschieden sich nicht signifikant (t-Test bei gepaarten Stichproben: $p>0,05$; vgl. Tabelle 13, Abb. 18, Abb. 19).

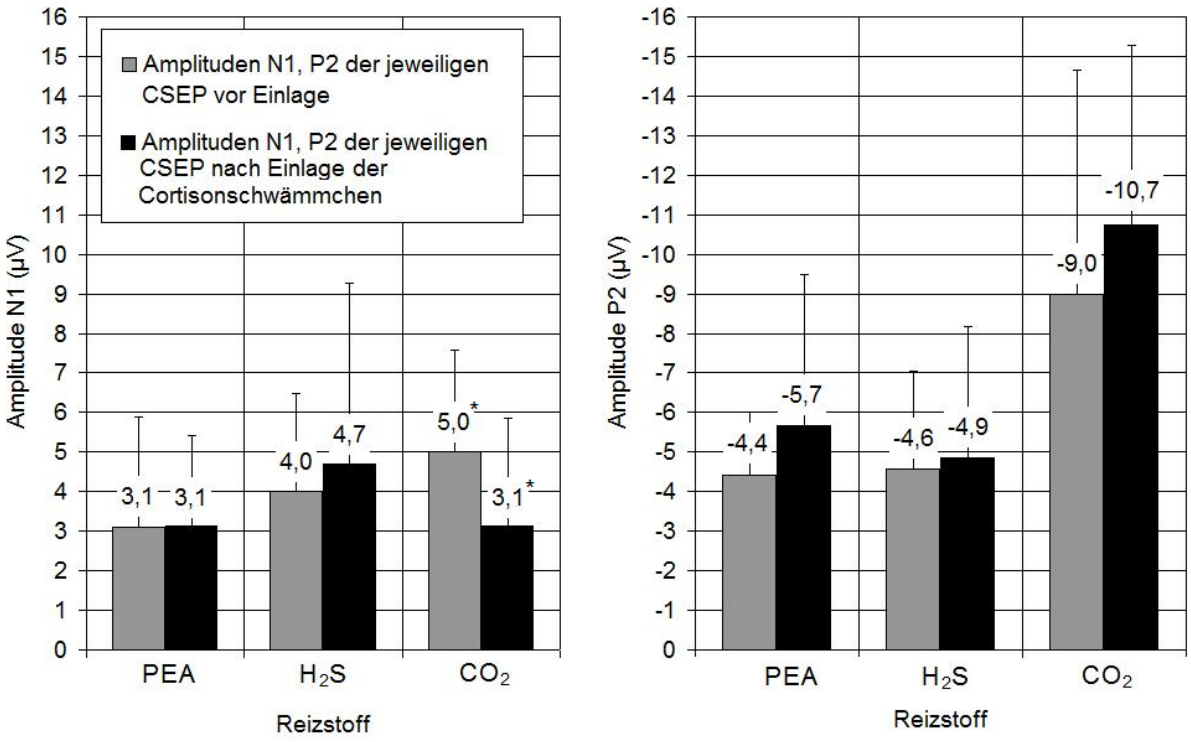

Abb. 17: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte sowie der Standardabweichung der Basis-Spitze-Amplituden N1 (links) beziehungsweise P2 (rechts) für die einzelnen Reizklassen PEA, H_2S und CO_2 vor und nach Einlage der CS; * Signifikante Minderung der Basis-Spitze-Amplitude N1 nach lokaler GKS-Therapie bei Reizung mittels CO_2

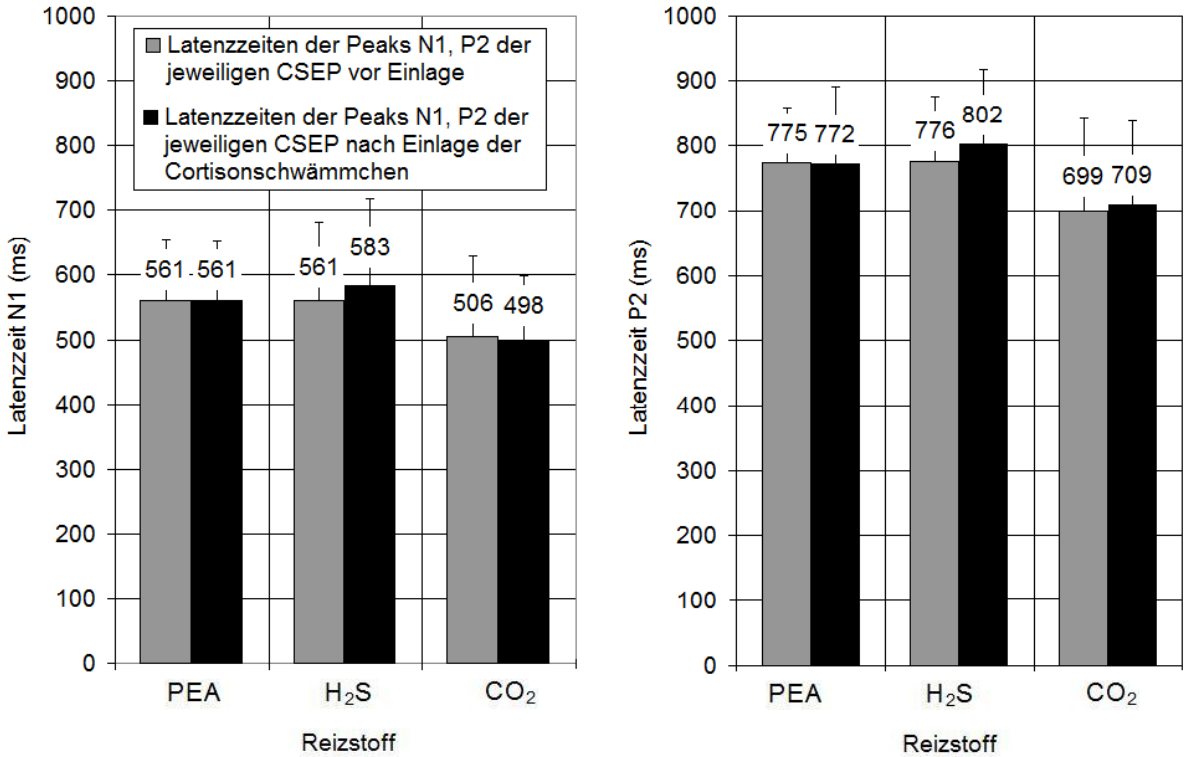

Abb. 18: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte sowie der Standardabweichung der Latenzzeiten der Peaks N1 (links) beziehungsweise P2 (rechts) für die einzelnen Reizklassen PEA, H_2S und CO_2 vor und nach Einlage der CS

4.3.2. Varianzanalyse

Die Patienten wurden nun entsprechend der Änderung der Punkte im Sniffin' Sticks Test Gruppen zugeteilt und mittels Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede getestet. Dabei wurden für die einzelnen Sniffin' Sticks-Subtests getrennt Analysen durchgeführt und Patienten, deren Riechvermögen sich im Schwellen-, Diskriminations- bzw. Identifikationstest nach der Einlage der CS um drei oder mehr Punkte verbessert hat, der Gruppe 1 zugeordnet. Verschlechterte sich der Punktwert um mindestens drei, wurden sie der Gruppe -1 zugewiesen, betrug die Änderung nach der lokalen Cortisontherapie weniger als drei Punkte, ordnete man die Patienten der Gruppe 0 zu. Für die Betrachtung des SDI-Summenwertes wurden als Gruppengrenze sechs Punkte herangezogen (Gudziol et al. 2006).

Der Test auf Innersubjekteffekte sollte Aufschluss geben, ob die Gruppe einen statistisch bedeutsamen Einfluss auf die Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten hatte. Ein Post Hoc Test für die von Pz abgeleiteten CSEP wurde zum Vergleich der Einzelgruppen unter Berücksichtigung der kumulativen Fehlerwahrscheinlichkeit durchgeführt.

4.3.2.1. Gruppe nach Veränderung des SDI-Summenwertes

Die Patienten wurden, den Veränderungen des SDI-Summenwertes entsprechend den einzelnen Gruppen zugeordnet.

Für den Duftstoff PEA konnte keine signifikante Veränderung der Amplituden und deren Latenzzeiten zwischen den Sitzungen nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 14, Tabelle 19, Tabelle 22, Tabelle 25).

Für den olfaktorischen Reizstoff H_2S konnte mittels Test der Innersubjekteffekte zwar eine signifikante Mittelwertdifferenz der Amplitude N1 im Sinne einer Vergrößerung derselben im Verlauf der beiden Messungen nachgewiesen werden ($F(df=1)=4{,}91$; $p=0{,}041$; $\eta^2=22$ %, beobachtete Schärfe=55 %), aber zwischen den zugewiesenen Gruppen gab es keine signifikant unterschiedlichen Änderungen ($F(df=2)=3{,}23$; $p=0{,}065$; vgl. Tabelle 15, Tabelle 16).

Keine wesentlichen Unterschiede konnten bezüglich der Amplitude P2 sowie der Latenzzeiten von N1 und P2 festgestellt werden (vgl. Tabelle 20, Tabelle 23, Tabelle 26).

Mittels Test der Innersubjekteffekte konnte für CO_2 eine statistisch signifikante Minderung der Amplitude N1 gezeigt werden, in welchem der Faktor „Gruppe" einen signifikanten Einfluss nahm ($F(df=2)=3{,}61$; $p=0{,}043$; vgl. Tabelle 17). Der nach Bonferroni korrigierte paarweise Vergleich der mittleren Differenz zwischen den zugewiesenen Gruppen zeigte keine wesentlichen Ungleichheiten auf ($p>0{,}05$; vgl. Tabelle 18). Keine wesentlichen Unterschiede

konnten bezüglich der Amplitude P2 sowie der Latenzzeiten von N1 und P2 festgestellt werden (vgl. Tabelle 21, Tabelle 24, Tabelle 27).

4.3.2.2. Gruppe nach Veränderung des Schwellenwertes

Patienten, deren Schwellenwert sich in der zweiten Messung um 3 oder mehr Punkte verbesserte, wurden der Gruppe 1 zugewiesen, bei Minderung um 3 oder mehr Punkte ordnete man die Patienten der Gruppe -1 und bei einer Änderung des Schwellenwertes um weniger als 3 Punkte der Gruppe 0 zu.

Auch bei dieser Einteilung konnte für den Duftstoff PEA keine signifikante Veränderung der Amplituden und deren Latenzzeiten zwischen den Sitzungen nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 28, Tabelle 32, Tabelle 36, Tabelle 39).

Für den Duftstoff H_2S zeigte sich der Gruppeneffekt lediglich im Bezug auf die Amplitude P2 (vgl. Tabelle 33). Der im Anschluss durchgeführte paarweise Vergleich konnte keine signifikanten Unterschiede der Mittelwertdifferenzen zwischen den einzelnen Gruppen aufzeigen ($p>0,05$; vgl. Tabelle 34). Die Amplitude des Peaks N1 sowie die Latenzzeiten von N1 und P2 veränderten sich weder in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt noch von der Gruppe signifikant (vgl. Tabelle 29, Tabelle 37, Tabelle 40).

Für CO_2 konnte eine statistisch signifikante Minderung der Amplitude N1 im Test der Innersubjekteffekte gezeigt werden, wobei allerdings nur die Abhängigkeit der Amplitudenänderung vom Messzeitpunkt, nicht jedoch von der Gruppe auf dem Level $p<0,05$ signifikant wurde ($F(df=1)=7,23$; $p<0,05$; $\eta^2=23$ %, beobachtete Schärfe=73 % und $F(df=2)=1,47$; $p>0,05$; vgl. Tabelle 30, Tabelle 31). Keine wesentlichen Unterschiede konnten bezüglich der Amplitude P2 sowie der Latenzzeiten von N1 und P2 festgestellt werden (vgl. Tabelle 35, Tabelle 38, Tabelle 41).

4.3.2.3. Gruppe nach Veränderung des Diskriminationswertes

Hatte sich der Diskriminationswert in der zweiten Messung um 3 oder mehr Punkte im Vergleich zum Ausgangswert verbessert, wurden die Patienten der Gruppe 1 zugewiesen, bei Minderung um 3 oder mehr Punkte ordnete man sie der Gruppe -1 und bei einer Änderung des Diskriminationswertes um weniger als 3 Punkte der Gruppe 0 zu.

Für den Duftstoff PEA konnte keine signifikante Veränderung der Amplituden der Peaks N1 und P2 sowie deren Latenzzeiten zwischen den Sitzungen nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 42, Tabelle 46, Tabelle 50, Tabelle 53).

Bei Betrachtung der mittels H_2S evozierten Potentiale konnten keine signifikanten Mittelwertunterschiede der untersuchten Variablen festgestellt werden (vgl. Tabelle 43, Tabelle 47, Tabelle 51, Tabelle 54).

Bei Betrachtung der mittels CO_2 erzeugten CSEP konnte eine signifikante Minderung der Basis-Spitze-Amplitude N1 festgestellt werden, welche sich zwar in den Mittelwertunterschieden zwischen den beiden Messzeitpunkten widerspiegelte ($F(df=1)=11,43$; $p<0,01$), allerdings im Test auf Innersubjekteffekte keine Gruppenabhängigkeit aufzeigte ($F(df=2)=2,59$; $p>0,05$; Tabelle 44, Tagelle 45). Des Weiteren betrug die Effektstärke 33 %. Die unter Alpha=0,05 berechnete beobachtete Trennschärfe zeigte auf, dass der Effekt bei 26 untersuchten Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,9 auftritt. Die für CO_2 ermittelte Basis-Spitze-Amplitude P2 hatte sich in Abhängigkeit von der Sitzung signifikant vergrößert ($F(df=1)=5,7$; $p<0,05$; $\eta^2=20$ %, beobachtete Schärfe=63 %), aber auch hier zeigte sich kein signifikanter Einfluss der zugewiesenen Gruppe ($F(df=2)=1,28$; $p>0,05$; vgl. Tabelle 48, Tabelle 49). Die Latenzzeiten der Peaks N1 und P2 zeigten weder in Abhängigkeit des Messzeitpunktes noch der Sitzung signifikante Mittelwertunterschiede (vgl. Tabelle 52, Tabelle 55).

4.3.2.4. Gruppe nach Veränderung des Identifikationswertes

Auch bei dieser Gruppenzuweisung wurden Patienten, deren Identifikationswert sich in der zweiten Messung um 3 oder mehr Punkte verbesserte der Gruppe 1 zugewiesen, bei Minderung um 3 oder mehr Punkte ordnete man sie der Gruppe -1 und bei einer Änderung um weniger als 3 Punkte der Gruppe 0 zu.

Die Werte der Amplituden der Peaks N1 und P2 sowie deren Latenzzeiten der mittels PEA evozierten Potentiale zeigten keine Änderungen, weder in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt noch von der Gruppe (vgl. Tabelle 56, Tabelle 60, Tabelle 64, Tabelle 67).

Auch die mittels H_2S evozierten Potentiale zeigten zwischen der ersten und der zweiten Messung keine signifikanten Änderungen, weder in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt noch von der Gruppe (vgl. Tabelle 57, Tabelle 61, Tabelle 65, Tabelle 68).

Durch die statistische Analyse der mittels CO_2 generierten CSEP konnte eine signifikante Minderung der Basis-Spitze-Amplitude N1 festgestellt werden, welche zwar in den Mittelwertunterschieden zwischen den beiden Messzeitpunkten deutlich wurde ($F(df=1)=10,13$; $p<0,01$; $\eta^2=31$ %, beobachtete Schärfe=86 %), allerdings im Test auf Innersubjekteffekte keine Gruppenabhängigkeit aufzeigte ($F(df=2)=1,7$; $p>0,05$; vgl. Tabelle 58, Tabelle 59). Signifikant vergrößert hat sich die für CO_2 ermittelte Basis-Spitze-Amplitude P2. Diese Änderung wurde in Abhängigkeit der Sitzung offensichtlich ($F(df=1)=7,95$; $p=0,01$; $\eta^2=26$ %, beobachtete Schärfe=77 %), nicht jedoch in Abhängigkeit der zugewiesenen Gruppe ($F(df=2)=2,56$; $p>0,05$; vgl. Tabelle 62, Tabelle 63). Die Latenzzeiten der Peaks N1 und P2 zeigten weder in Abhängigkeit des Messzeitpunktes noch der Sitzung signifikante Mittelwertunterschiede (vgl. Tabelle 66, Tabelle 69).

4.3.3. Korrelation nach Pearson

Bei der nach Pearson durchgeführten Korrelationsanalyse wurde zuerst der Zusammenhang zwischen den Ausgangswerten im Sniffin' Sticks Test, Dauer der Riechstörung und den einzelnen Parametern der für die jeweiligen Reizklassen erhaltenen CSEP vor Einlage der CS ermittelt. Danach wurden die Änderungen der gemessenen Werte miteinander korreliert sowie der Zusammenhang zwischen den Differenzen zwischen den beiden Messzeitpunkten und der Dauer der Riechstörung untersucht.

4.3.3.1. Dauer der Riechstörung

Die Dauer der Riechstörung korrelierte mit dem SDI-Wert (r=-0,44; p=0,003). Das heißt, je länger die Riechstörung bei den Patienten bestand, desto niedriger der im Sniffin' Sticks Test erreichte Summenwert (vgl. Abb. 20).

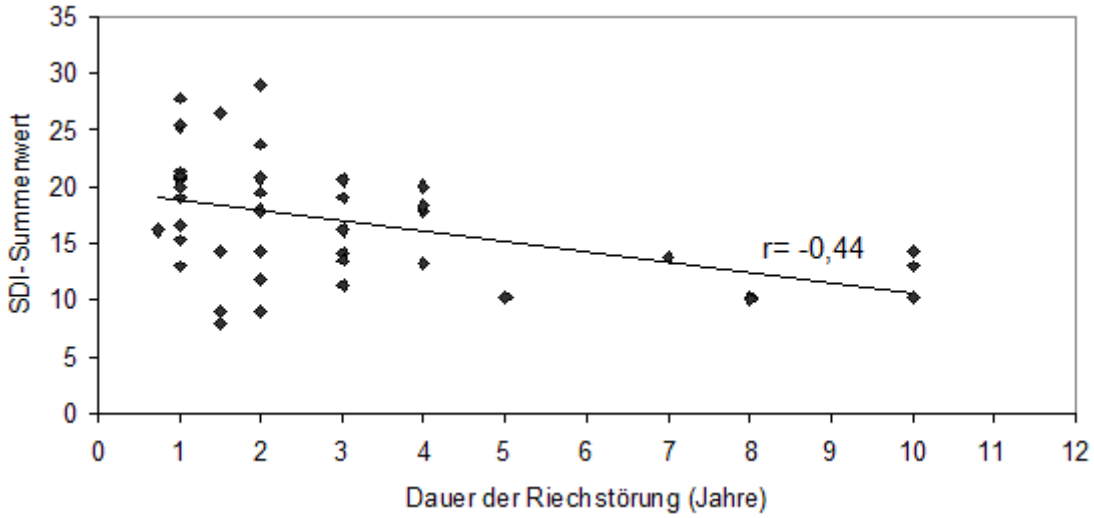

Abb. 19: Korrelation zwischen Dauer der Riechstörung und erreichten Punkten im Sniffin' Sticks Test

Des Weiteren konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Bestehen der Riechminderung und Differenz des in beiden Sitzungen ermittelten Schwellenwertes ermittelt werden. Je länger die Patienten an der Riechstörung litten, desto größer der Unterschied des Schwellenwertes zwischen beiden Sitzungen (r=0,34; p=0,3) (vgl. Tabelle 71).

Für die OEP konnte keine statistisch signifikante Korrelation weder bezüglich der Amplitude noch der Latenzen der Peaks N1 und P2, welche vor der Einlage der CS gemessen wurden, gefunden werden. Für den trigeminalen Reizstoff CO_2 konnte eine negative Korrelation zwischen Dauer der Riechminderung und Höhe der Basis-Spitze-Amplitude N1 festgestellt werden (r=0,37; p=0,05). Es konnten keine weiteren statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der Dauer des Riechverlusts und den vor der Schwämmcheneinlage abgeleiteten CSEP gefunden werden (vgl. Tabelle 70).

Bezüglich der Differenzen der zwischen zweiter und erster Messung ermittelten Peaks ergab sich lediglich für die Reizstoffklasse H_2S eine Korrelation zwischen zeitlichem Bestehen der Riechminderung und Änderung der Amplitude N1 in Abhängigkeit von der Behandlung (r=0,50; p=0,02) (siehe Tabelle 71).

4.3.3.2. Sniffin' Sticks und CSEP

Es konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der Sniffin' Sticks Tests und den abgeleiteten Potentialen von PEA und H_2S festgestellt werden. Für CO_2 wurde eine positive Korrelation der Amplitude P2 mit dem Punktwert des Identifikationstests gefunden (r=0,42; p=0,02). Das heißt in diesem Falle, dass, je höher die Punkte im Identifikationstest waren, desto kleiner war die Amplitude P2, da diese zur x-Achse gespiegelt vermessen wurden (siehe Tabelle 70).

Bei Betrachtung der Differenzen der zwischen beiden Messzeitpunkten erhaltenen Werte konnte lediglich ein positiver Zusammenhang zwischen den Differenzen der Schwellenwerte und denen der Amplituden der Peaks N1 und P2 des Reizstoffes H_2S gefunden werden (r=0,50; p=0,02 und r=0,53; p=0,01). Eine Korrelation der Differenzen zu den Amplituden der Peaks der beiden anderen Reizklassen noch zu den Latenzzeiten der Peaks aller Reizklassen konnte auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 nicht gefunden werden (siehe Tabelle 71).

Diskussion

5.1. Therapeutischer Ansatz

Es wurde der Effekt lokal in hoher Konzentration applizierter GKS auf das Riechvermögen von Patienten mit sinunasaler, idiopathischer und sonstiger Riechstörung untersucht. Grund für den Einsatz von Prednisolon war der Verdacht einer möglichen lokalen entzündlichen Genese der Riechstörung.

Zum einen finden sich in der Literatur Häufigkeitsangaben von bis zu 72 % für sinunasale Ursachen von Riechstörungen (Damm et al. 2004), welche sowohl durch ihre entzündliche Komponente als auch durch die Verlegung der nasalen Atmungswege bedingt sind. Auf der anderen Seite haben präoperative Untersuchungen von *Delank et al.* gezeigt, dass bei vier von fünf Patienten die chronische Sinusitis mit einer Riechstörung einhergeht (Delank und Stoll 1998).

Des Weiteren haben epidemiologische Analysen zu Riechstörungen von *Landis et al.* ergeben, dass 5 % der von ihnen untersuchten Patienten endoskopisch nachweisbare Schleimhautveränderungen im Sinne einer chronischen Entzündung aufwiesen, sich dessen aber aufgrund fehlender klinischer Symptome nicht bewusst waren (Landis et al. 2004). Da also trotz negativer Anamnese und ausführlicher HNO-ärztlicher Untersuchung eine konduktive Riechstörung im Rahmen einer lokalen Entzündung vorliegen kann, empfehlen *Seiden et al.* in ihrer Arbeit zur Diagnostik des konduktiven Riechverlustes den kurzfristigen Einsatz systemischer GKS zur Diagnosesicherung (Seiden und Duncan 2001).

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass der einmalige lokale Einsatz von GKS in hoher Konzentration keinen unmittelbaren Einfluss auf den Geruchssinn von Patienten mit vermindertem Riechvermögen bei Verdacht auf sinunasale Verursachung dessen hat.

5.2. Klinik und Diagnostik der sinunasalen Riechstörung

Patienten, die sich aufgrund sinunasaler Beschwerden vorstellen, beklagen oftmals Symptome wie verstopfte Nase, gesteigerte nasale Sekretion oder Kopfschmerzen, die mit größerem Unbehagen als der Riechverlust einhergehen. Hier ist die Diagnose aufgrund der Klinik offensichtlich und die Sinusitis wird entsprechend therapiert. Anders beim Riechverlust als alleiniges Symptom der NNH-Entzündung: Hier kann die Diagnose einer sinunasalen Ursache der Riechstörung schwierig sein, besonders, wenn zusätzlich eine virale Infektion der oberen Atemwege besteht und so eine sensorineurale Ursache des Riechverlusts angenommen und damit dem Patienten die antiinflammatorische GKS-Therapie vorenthalten wird.

Als begünstigender Faktor der Entstehung einer chronischen Sinusitis wird die nach primär bakterieller oder viraler Infektion allmähliche Einengung des ostiomeatalen Komplexes angenommen. Es kommt dadurch zu einer Einschränkung der Belüftung der NNH, was zur Funktionsstörung der Zilien, zur Hypoxie und damit zur Zunahme der Mukostase führt. Mögliche Folge der chronisch entzündlichen Vorgänge ist die Entstehung einer Polyposis nasi, welche sich bei der endoskopischen Untersuchung des Patienten als Schleimhauthyperplasie bevorzugt im Bereich des mittleren Nasenganges zeigt. Diagnostisch verifiziert werden kann die Obstruktion der Nasenhaupthöhle außerdem durch die Rhinomanometrie und eine Bildgebung, bevorzugt CT. Individuell kann die Ursache der sinunasalen Entzündungen durch zusätzliche Untersuchungen wie Erregernachweis, Biopsien oder Allergietests abgeklärt werden.
Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden primär aufgrund eines schleichenden Riechverlustes vorstellig, der bereits seit längerer Zeit bestand und bei einigen Patienten bereits zu therapieren versucht wurde. Ein in der Vergangenheit erfolgreiches Ansprechen auf GKS-haltige Nasensprays, eine Besserung des Riechvermögens nach Cortisonstoßtherapie, sowie eine für Sinusitiden positive Anamnese stützten die Verdachtsdiagnose einer sinunasalen Riechstörung.

5.3. Pathophysiologie der sinunasalen Riechstörung

Grundlage der sinunasalen Riechstörung sind sowohl die behinderte Belüftung als auch eine Irritation des Riechepithels aufgrund des entzündlichen Prozesses. In welchem Ausmaß die Schädigung der Nasenschleimhaut, verbunden mit Proliferation, Polypenbildung und fibrotischen Umbauvorgängen reversibel ist, ist unklar.
Harlin et al. haben bei histologischen Untersuchungen von Operationsentnahmen der Schleimhaut der NNH von Patienten mit chronischer Sinusitis das vermehrte Vorkommen von eosinophilen Granulozyten im entzündlichen Infiltrat beobachtet (Harlin et al. 1988). Besonders bei der Polyposis nasi findet sich eine gesteigerte Unterwanderung der Schleimhaut mit eosinophilen Granulozyten, deren Überlebensdauer verlängert ist (Bachert et al. 1998). Analysen der mRNA haben ergeben, dass die Synthese von Eosinophilen rekrutierenden Zytokinen erhöht ist: Bei der allergischen Rhinosinusitis ist die Produktion von den Th2-Zytokinen IL-4, IL-5 sowie von GM-CSF und IL-3 gesteigert, bei der nichtallergischen Form die Produktion von GM-CSF, IL-3 sowie INF-γ (Hamilos et al. 1995).
Auch eine Infiltration der entzündeten Mukosa duch Makrophagen sowie, bei Patienten mit allergischer Rhinosinustisis, T-Lymphozyten und Mastzellen ist gefunden worden (Demoly et al. 1994). Das Einwandern der Entzündungszellen und deren subsequentes Ausschütten zusätzlicher Mediatoren, wie Arachidonsäuremetaboliten durch T-Lymphozyten, PAF durch

Eosinophile oder Histamin durch Makrophagen, sowie die Produktion weiterer, die Migration von Entzündungszellen induzierender Zytokine hält die Entzündungsreaktion durch Rekrutierung inflammatorischer Zellen aufrecht und bewirkt die typische Reaktion: Hyperämie, Kongestion und Sekretion. So kommt es durch die ödematöse Veränderung und Schleimhauthyperplasie zu einer Blockade des Luftstroms zum Riechepithel, einer konduktiven Riechstörung.

Es besteht Anhalt zu der Annahme, dass neben dem Einfluss des sinunasalen Prozesses auf den nasalen Luftstrom weitere Faktoren zum Riechverlust bei Rhinosinusitis beitragen. *Kern* hat Biopsien des Riechepithels von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis histopathologisch untersucht und fand neben entzündlichen Veränderungen im Sinne einer Infiltration des respiratorischen Epithels durch eosinophile Granulozyten und Lymphozyten die Einbeziehung des Riechepithels in das inflammatorische Geschehen (Kern 2000).

Die von den eingewanderten Entzündungszellen ausgeschütteten Mediatoren nehmen im Bereich des olfaktorischen Epithels Einfluss auf die den Mucus produzierenden Bowman Drüsen, was in einer Hypersekretion derer mit möglicher Änderung der idealen Elektrolytzusammensetzung des Milieus der ORN mündet (Getchell und Mellert 1991).

Apter et al. haben in ihrer Arbeit zum Riechverlust bei allergischer Rhinitis gezeigt, dass auch Patienten ohne hyperplastische Veränderungen der Nasenschleimhaut oder in der Bildgebung sichtbarer NNH-Prozesse einen Riechverlust aufweisen können. Ursache seien schädigende Einflüsse von eosinophilen Granulozyten, welche bei einer allergischen Reaktion vermehrt das olfaktorische Epithel infiltrieren (Apter et al. 1995). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die alleinige operative Therapie als Behandlungsmaßnahme bei einigen Patienten mit Sinusitis unzureichend ist und erst durch topische und systemische Applikation von GKS das Riechvermögen gebessert werden kann (Stevens 2001). Die sinunasale Riechstörung scheint also sowohl konduktiv als auch sensorineural bedingt zu sein.

5.4. Therapie der sinunasalen Riechstörung

Die akute Sinusitis ist, dem Erregerspektrum entsprechend, der antibiotischen Therapie gut zugänglich. Schwieriger dagegen ist die Therapie der chronischen Sinusitis. Hier werden oftmals die antiinflammatorisch wirksamen GKS eingesetzt.

GKS nehmen Einfluß auf die Proteinbiosynthese, indem sie die Transkription von antiinflammatorisch wirkenden Mediatoren steigern und die Produktion inflammatorischer Proteine reduzieren. Durch die Bildung von Lipocortin beeinflussen GKS den Arachidonsäuremetabolismus und hemmen so die Bildung von Prostaglandinen,

Thromboxanen und Leukotrienen, Substanzen, die den Tonus und die Blutgefäßpermeabilität beeinflussen und chemotaktisch wirksam sind.

Groner et al. beschreiben am Mausmodell eine Latenz von 7,5 Minuten zur Initiation der Transkription durch den GR-Komplex, welche noch proteinsyntheseunabhängig stattfindet (Groner et al. 1983). Frühestens 30 Minuten nach Rezeptorbindung tritt die Beeinflussung der Transkription in Kraft, eine darauf folgende Translation und therapeutisch relevante Änderung der Proteinbiosynthese nimmt Stunden bis Tage in Anspruch (Buttgereit und Scheffold 2002).

Die Migration und Aktivität von neutrophilen Granulozyten und Mastzellen wird durch GKS vermindert, indem sie die Synthese von VEGF, GM-CSF, TNF-α oder IL-8 reduzieren. Indem sie die Synthese von IL-2 herabsetzen, hemmen sie die klonale Proliferation von T-Lymphozyten. Sie mindern ebenso die Aktivität von Eosinophilen, Basophilen und Fibroblasten (Brattsand und Linden 1996, Rang et al. 2003, Watanabe et al. 2004). Hemmend auf die Migration von Entzündungszellen wirkt des Weiteren die inhibierende Einflussnahme der GKS auf die Synthese von Adhäsionsfaktoren (Ciprandi et al. 1998, Ciprandi et al. 2001, Mygind et al. 2001, Pitzalis et al. 1997, Rudack und Bachert 2000). Bei der Polyposis nasi dominieren eosinophile Granulozyten, welche durch autokrin wirksames IL-5 aktiviert und rekrutiert werden (Bachert et al. 1998). Durch GKS kann die Synthese und damit die gesteigerte Infiltration durch Eosinophile reduziert werden (Linden et al. 2000).

Die Vaskularisierung der Nasenschleimhaut (Kujundzić et al. 2007) sowie die entzündungsbedingt gesteigerte Permeabilität der Kapillaren wird durch intranasale GKS gemindert (Svensson et al. 1994).

Neben diesen, die Proteinbiosynthese beeinflussenden Mechanismen macht man sich bei der GKS-Therapie bei Applikation in hohen Konzentrationen die nichtgenomischen Sofortwirkungen zu nutze. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der GKS zum Cholesterinmolekül kommt es zu physikochemischen Wechselwirkungen derer mit Bausteinen der Membran, welche nicht spezifisch antagonisierbar sind (Buttgereit et al. 1998). Durch die Änderung der Membraneigenschaften wird der Einstrom von Na^+ und Ca^{2+} und damit der Energieverbrauch der Zelle reduziert (Buttgereit et al. 1997). Innerhalb von Sekunden werden diese unspezifischen nichtgenomischen Modulationen wirksam, wobei sich die einzelnen GKS in ihrer Potenz unterscheiden und diese sich von der klassischen genomischen Potenz (Buttgereit et al. 1999). Dieser unspezifische Effekt ist ab Konzentrationen von 10 µmol/l, eventuell schon eher zu erwarten (Schmidt et al. 2000).

Die nichtgenomischen Steroidwirkungen sind charakterisiert durch einen raschen Wirkeintritt: So konnte gezeigt werden, dass Mineralokortikoide, Östrogene und andere Steroidhormone innerhalb von 1 bis 2 Minuten die intrazelluläre Signaltransduktion und Vasoregulation beeinflussen (Christ et al. 1995a, Christ et al. 1995b, Gilligan et al. 1994, Han et al. 1995).

Untersuchungen an isolierten Neuronen des Meerschweinchens zeigten, dass es durch GKS, vermittelt durch einen membranständigen GR, mit einer Latenz von 2 Minuten zu einer Hyperpolarisation der Membranpotentiale kam. Diese äußerte sich bei Neuronen mit spontanen Entladungen in einer Minderung oder gar Aufhebung der Entladungen, was zu der Annahme führte, dass GKS über einen membranständigen GR den Eingangswiderstand neuronaler Zellen verändern können (Hua und Chen 1989). Die membranständigen GR konnten von der Arbeitsgruppe *Bartholome et al*. mittels hochsensitiver Immunfluoreszenzfärbung auf humanen Monozyten und B-Zellen nachgewiesen werden. Diese seien unter physiologischen Bedingungen nur in geringer Anzahl exprimiert, aber durch Immunstimulation mittels Lipopolysacchariden konnte der Anteil positiver Zellen gesteigert werden (Bartholome et al. 2004).

Die raschen GKS-Effekte werden bei der anti-anaphylaktischen Therapie wirksam: innerhalb weniger Minuten vermindern GKS Antikörper- und pseudoallergisch-vermittelte Reaktionen (Inagaki et al. 1992), was vermutlich durch deren membranstabilisierende Effekte hervorgerufen wird (Hammerschmidt et al. 1988, Lamche et al. 1990).

Verschiedene Studien belegen die Wirksamkeit von GKS bei sinunasalen Riechstörungen: So haben sich in einer Studie von *Mott et al.* sowohl die der Sinusitis assoziierten Symptome, als auch das Riechvermögen der Patienten nach mindestens achtwöchiger lokaler Applikation eines GKS-haltigen Nasensprays gebessert (Mott et al. 1997). Eine placebokontrollierte Studie von *Alobid et al.* zeigte auf, dass sich mit der Lebensqualität auch das Riechvermögen von Patienten mit Polyposis nasi, welche mit dem Verum, bestehend aus einer zweiwöchigen systemischen Therapie mit Prednison, gefolgt von intranasaler GKS-Therapie, behandelt wurden, deutlich gegenüber der Ausgangssituation und der Kontrollgruppe gebessert hat (Alobid et al. 2006). Über eine Besserung des Riechvermögens von Patienten, welche nach endoskopischem sinunasalen Eingriff systemisch mit GKS behandelt wurden, berichtet S*tevens* (Stevens 2001). Nicht wirksam dagegen scheinen GKS bei postviralem Riechverlust zu sein (Ikeda et al. 1995). *Seiden and Ducan* haben in ihrer Arbeit zur Diagnose des konduktiven Riechverlusts gezeigt, dass systemisch verabreichte GKS bei Patienten mit sinunasalem Riechverlust wirksamer als topisch angewandte GKS sind. Es wird vorgeschlagen, bei unklarer Diagnose des Riechverlusts kurzzeitig GKS systemisch zu verabreichen (Seiden und Duncan 2001).

Vermutet wird, dass GKS neben der antiinflammatorischen Aktivität direkt das Riechepithel beeinflussen, indem sie die Funktion der ORN durch Steigerung der Aktivität eines Enzyms der Bowman Drüsen, der Na/K-ATPase, welches für eine elektrochemisch ideale Zusammensetzung des Mucus sorgt, modulieren (Fong et al. 1999). Mit der olfaktorischen Signaltransduktion auf der Ebene der ORN sind ein Influx von Na^+ und anderen Ionen während der Aktivierung durch einen Duftstoff assoziiert (Takagi et al. 1968), sowie ein

transmukosaler Ionenfluss, welcher sowohl in Ruhe als auch nach Aktivierung besteht (Persaud et al. 1987, Persaud et al. 1988).
In vitro konnte gezeigt werden, dass GKS die Apoptoserate inflammatorischer Zellen in polypös verändertem Gewebe steigern (Saunders et al. 1999).
Gewebsuntersuchungen der Riechschleimhaut von Ratten und Meerschweinchen konnten die Exprimierung von GR an der Oberfläche, also im Bereich der Dendriten, als auch in der Lamina propria, dem Ort der Bowman Drüsen und Zellkörper der ORN nachweisen (Robinson et al. 1998). So könnten GKS sowohl direkt als auch indirekt Einfluss auf die durch den inflammatorischen Stimulus hypersekretierenden Bowman Drüsen nehmen, indem sie die Flüssigkeits- und Ionenresorption aus dem Mucus steigern und ein Einwandern proinflammatorischer Zellen reduzieren (Getchell und Mellert 1991, Robinson et al. 1998).
Neben den bei sinunasalen Riechstörungen in Deutschland am häufigsten eingesetzten GKS und Antibiotika wird des Weiteren versucht, die Riechstörung mittels Spurenelementen oder Vitaminen konservativ zu behandeln. Operativ werden bei sinunasaler Genese der Riechstörung zumeist NNH-Operationen, Septumplastiken und Verkleinerungen der Nasenmuscheln durchgeführt (Damm et al. 2004). Ziel ist es, neben der Entfernung entzündeter Mukosa, die Obstruktion zu eliminieren oder zu verkleinern.

5.5. Applikationswege bei GKS-Therapie

GKS können systemisch oder topisch verabreicht werden. Bei Verdacht auf eine entzündlich bedingte Riechstörung können GKS kurzzeitig systemisch als Diagnostikum eingesetzt werden (Seiden und Duncan 2001). Untersuchungen von *Heilmann et al.* haben ergeben, dass die alleinige Gabe von GKS in Form eines Nasensprays über drei Monate das Riechvermögen der Patienten, die entweder an postviralen, sinunasalen oder idiopathischen Riechstörungen litten, nicht besserte. Anders dagegen eine 21-tägige systemische Applikation eines GKS: Hier besserte sich auch das Riechvermögen derjenigen Patienten, die mit postviralem oder idiopathischem Riechverlust diagnostiziert wurden (Heilmann et al. 2004a). Ebenso berichten *Seiden and Duncan*, dass systemische GKS beim sinunasalen Riechverlust wirkungsvoller sind als topische (Seiden und Duncan 2001).
In Anbetracht der Nebenwirkungen einer systemischen GKS-Therapie, zu denen Gewichtszunahme und Wassereinlagerungen, Hypertonie, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Cushing-Syndrom, Osteoporose oder Diabetes mellitus zählen (Galbraith et al. 2001, Lehne 2001), sollte die systemische Administration vermieden und der topischen Therapie den Vorzug gegeben werden.
Die Studienlage zur Wirksamkeit lokal applizierter GKS ist allerdings unklar. So haben *Golding-Wood et al.* eine Besserung des Riechvermögens von hyposmischen Patienten mit

Rhinitis nachgewiesen (Golding-Wood et al. 1996). *Meltzer et al.* konnten in einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit allergischer Rhinitis zeigen, dass sich die Zahl der Entzündungszellen sowie deren Mediatoren, die nasale Obstruktion, die subjektiven Symptome als auch die Fähigkeit zur Geruchsidentifikation in der Gruppe, die für zwei Wochen ein GKS-haltiges Nasenspray erhielt, signifikant besserte (Meltzer et al. 1998). Eine achtwöchige intranasale Applikation eines GKS-haltige Sprays konnte nach *Mott et al.* bei hyposmischen Patienten mit Pansinusitis das Riechvermögen deutlich verbessern (Mott et al. 1997).

Andererseits existieren Studien, die aufzeigen, dass eine intranasale Therapie mit GKS, die im Anschluss an eine systemische fortgeführt wurde, bei den sinunasalen Riechstörungen keine weitere Besserung der Riechfunktion erbrachte (Blomqvist et al. 2003, el Naggar et al. 1995). Die topisch behandelten Patienten haben aber auch keine Verschlechterung des Riechvermögens nach Beendigung der systemischen GKS-Therapie erfahren (Stenner et al. 2008).

Dass bei entzündlich bedingten Minderungen des Riechvermögens systemisch verabreichte GKS eine höhere therapeutische Wirksamkeit als topische GKS haben (Seiden und Duncan 2001), könnte durch die schwierige Zugänglichkeit der Riechschleimhaut bedingt sein.

So erreichen Nasentropfen hauptsächlich den Nasenboden, Nasensprays eine zwar größere Fläche, benetzen aber hauptsächlich die untere Nasenmuschel (Scheibe et al. 2008a). Die häufig in den Packungsbeilagen empfohlene „Head back Position“ (Benninger et al. 2004) ist recht einfach zu handhaben und die Wirkstoffverteilung erfolgt besser, als bei geradegehaltenem Kopf (Karagama et al. 2001, Kubba et al. 2000, Moren et al. 1988). Es ist bei einer sinunasalen Entzündung wichtig, dass die Medikamente die mittlere Nasenmuschel erreichen, um, besonders im Bereich des osteomeatalen Komplexes, ihre antiinflammatorische Wirksamkeit zu entfalten. Anhand von Biopsien konnte olfaktorisches Epithel im vorderen Bereich der mittleren Nasenmuschel nachgewiesen werden (Leopold et al. 2000). Endoskopische Untersuchungen nach nasaler Applikation von mukosafärbender Flüssigkeit in der „Praying to Mecca-Position“, welche allerdings unkomfortabel ist, haben gezeigt, dass der Bereich der mittleren Nasenmuschel hierbei erreicht wird (Kubba et al. 1999, Kubba et al. 2000). Ebenso bei den Positionen nach „Mygind“ und „Ragan“ (Karagama et al. 2001, Kubba et al. 2000, Raghavan und Logan 2000). Eine möglichst wirkortgenaue Applikation ist auch in Anbetracht möglicher Nebenwirkungen einer lokalen GKS-Therapie wichtig, zu denen Nasenbluten, Austrocknung, Krustenbildung, die Entwicklung einer atrophischen Rhinitis oder die Perforation des Septums gehören (Klimek und Bachert 2000).

In dieser Studie wurde der kurzfristige Effekt von direkt in hohen Konzentrationen topisch appliziertem Prednisolon auf das Riechvermögen von an- und hyposmischen Patienten

untersucht. Es hat sich kein direkter Einfluss der mit dem Cortisonderivat getränkten Neuroschwämmchen auf das Riechvermögen im Sinne einer Veränderung des SDI-Wertes gezeigt. Dieses Ergebnis bestätigt vorhergehende Studien (Blomqvist et al. 2003, el Naggar et al. 1995).

Bisherige Arbeiten unterscheiden sich allerdings bezüglich des Zeitrahmens der Applikation, der Applikationsform, des Patientenkollektivs, vorausgegangenen therapeutischen Interventionen und Methodik der Prüfung der Riechfunktion. So wurde in der Studie von *el Naggar et al.* Patienten mit chronisch polypöser Sinusitis im Anschluss an eine Polypektomie ein cortisonhaltiges Nasenspray über einen Zeitraum von sechs Wochen verabreicht. *Blomqvist et al.* schlossen in ihre Untersuchungen nur hyp- oder anosmische Patienten ein, welche nach zehntägiger kombinierter oraler und nasaler GKS-Therapie eine Besserung der Riechschwelle aufwiesen. Hier zeigte die Verumgruppe, welche nun für ein halbes Jahr mit GKS-haltigem Nasenspray behandelt wurde, keine weitere Besserung der Riechschwelle. Grund des Nichtansprechens dieser Patienten könnte, wie oben erwähnt, das Nichterreichen des entzündlich veränderten Gewebes durch die Technik des Sprühens sowie das nur kurze Verweilen des Therapeutikums sein. Durch die topische Applikation mittels Spray wird zwar eine größere Fläche des Cavum nasi benetzt (Scheibe et al. 2008a), aber aufgrund der mukoziliären Clearance ist das Verbleiben des Medikaments nur von kurzer Dauer (Newman et al. 1988).

Die in dieser Arbeit angewandte Applikationsform unterschied sich insofern von bisherigen intranasalen GKS-Darreichungsformen, als dass das Steroid direkt an das Riechepithel gebracht wurde. Es wurden dazu Neuroschwämmchen, welche mit einem hoch konzentrierten Gemisch aus Prednisolon und Kochsalz getränkt waren, direkt unter endoskopischer Sicht in der Riechspalte platziert und verblieben für eine Stunde an diesem Ort. Trotz Verbesserung der Treffsicherheit des Wirkortes, dortiger hoher Wirkstoffkonzentration sowie seiner Verweildauer im Vergleich zu bisherigen Arbeiten zur topischen Anwendung von GKS bei Riechstörungen konnte kein Effekt der CS auf den Geruchssinn nachgewiesen werden. Der Grund dafür kann sowohl im Patientenkollektiv, den pharmakotherapeutischen Eigenschaften des verwendeten Prednisolons sowie der Methodik der Applikation als auch des Wirkungsnachweises gesucht werden.

5.6. GKS-Therapie bei idipathischer Riechstörung

Es existieren wenige Arbeiten zur Therapie der idiopathischen Riechstörung.

Heilmann et al. haben im Rahmen einer Studie zur Wirksamkeit von systemischen und topischen Steroiden neben Patienten mit postviraler, sinunasaler, posttraumatischer und sonstiger Riechstörung auch Patienten mit idiopathischem Riechverlust untersucht. Die

Resultate wurden zwar aufgrund zu geringer Fallzahlen für die einzelnen Diagnosen nicht gesondert analysiert, jedoch besserte sich den Ergebnissen zufolge das Riechvermögen von Patienten mit postviraler als auch idiopathischer Riechstörung unter der Kortikoidtherapie. Gedeutet wurde die teilweise Wirksamkeit topischer GKS bei diesen Patienten als -zusätzliche- entzündliche Veränderung im Bereich der Riechschleimhaut im Sinne einer Sinusitis. Des Weiteren wurden unter der Therapie aufgetretene Spontanheilungen nicht ausgeschlossen (Heilmann et al. 2004b).

In einer ähnlichen Studie hingegen wurden Patienten, die unter sinunasaler, postviraler oder idiopathischer Riechstörung litten, entweder orale GKS für 21 Tage oder topische GKS über ein bis drei Monate als Nasenspray verabreicht. Hier konnte die nasale Therapie bei keiner der Patientengruppen das Riechvermögen verbessern. Systemisch verabreichte GKS hingegen besserten die Riechminderung bei allen Gruppen, auch den Patienten mit der Diagnose idiopathische Riechstörung (Heilmann et al. 2004a).

Die Patienten der Studie von *Blomqvist et al.* wurden insofern selektiert, als dass nur diejenigen lokal weiterbehandelt wurden, welche nach einer vorausgegangenen kombinierten systemisch-topischen GKS-Gabe eine signifikante Besserung des Riechvermögens aufzeigten (Blomqvist et al. 2003). In der Arbeit von *Mott et al.* waren es Patienten mit schwerer Sinusitis, bei denen eine Besserung des Riechvermögens durch lokale GKS-Applikation gezeigt werden konnte (Mott et al. 1997). Ebenso wurde in der Studie von *Alobid et al.* nicht das Ansprechen von Patienten mit idiopathischer Riechstörung, sondern von Patienten mit Polyposis nasi auf eine systemisch-topische GKS-Therapie untersucht (Alobid et al. 2006). In anderen Studien prüfte man die Wirksamkeit topischer GKS auf das Riechvermögen von Patienten mit perrenialer und allergischer Rhinitis (Golding-Wood et al. 1996).

Da bei unklarem Riechverlust eine entzündliche Genese nicht ausgeschlossen werden kann, wird empfohlen, einen oralen Kortisonversuch zur Diagnose einer Riechstörung durchzuführen (Hummel und Welge-Lüssen 2008).

5.7. Lokale GKS-Therapie mittels Neuroschwämmchen

Die Anwendung von mit Prednisolon getränkten Neuroschwämmchen zur lokalen Therapie hat gegenüber den bisherigen topischen Applikationsformen Vor- und Nachteile.

So beschrieb *Stevens* in seiner Untersuchung zur steroidabhängigen Anosmie Patienten, deren Riechvermögen sich nicht nach lokaler GKS-Applikation, aber nach systemischer Therapie mit Prednison verbesserte. Das Versagen der lokalen Therapie ordnete er der Applikationsweise und der daraus resultierenden zu geringen Steroidkonzentationen im Bereich der Riechschleimhaut zu (Stevens 2001). Dass mittels herkömmlicher Nasentropfen

fast nur der Nasenboden, mittels Nasenspray hingegen ein größerer Bereich der Nasenhöhle, aber eben nicht die Riechspalte effektiv benetzt werden, zeigten *Scheibe et al.* (Scheibe et al. 2008a).

Um auch im Bereich der Regio olfactoria mit intranasalen GKS einen therapeutischen Effekt zu erzielen, wurden die Schwämmchen kurz vor Einlage mit einer Lösung hoher Prednisolon-Konzentration (200mg ad 5ml NaCl) getränkt. Anschließend wurden sie unter endoskopischer Kontrolle an ihrem gewünschten Wirkort, nämlich im Bereich des oberen Nasenganges platziert. Hier konnte das Prednisolon für die Dauer von einer Stunde direkt auf das Riechepithel wirken.

Die Neuroschwämmchen waren aber gleichzeitig ein Fremdkörper in der Nase und somit Ursache einer mechanischen Irritation. Durch trigeminale Afferenzen kann es zu nasonasalen Reflexen auf den taktilen Reiz im Sinne einer erhöhten Sekretion und Durchblutung der Nasenschleimhaut aufgrund von Vasodilatation kommen. Dieses wiederum führt zur Schleimhautschwellung und könnte damit den lokalen Effekt des Prednisolons an der Regio olfactoria maskiert haben.

So ergab der t-Test keine signifikanten Änderungen der OEP. Weder die Amplituden noch die Latenzzeiten der Peaks N1 und P2 waren in der Messung nach Einlage der CS signifikant verändert. Bei den mit dem trigeminalen Reizstoff CO_2 erzeugten Potentialen konnte bezüglich des Peaks N1 sogar eine Amplitudenminderung festgestellt werden.

Auch hat sich der Mittelwert der in den einzelnen Sniffin' Sticks Tests erzielten Punkte nach Einlage der Schwämmchen im Vergleich zur Ausgangsmessung nicht statistisch signifikant verändert. Bei Betrachtung der einzelnen Patienten wurde ersichtlich, dass sich der SDI-Summenwert bei fünf der 38 in allen Subtests untersuchten Patienten um mindestens sechs Punkte verbessert hat. Eine Veränderung des SDI-Wertes von weniger als sechs Punkten konnte bei 26 Patienten gemessen werden. Sieben Patienten verschlechterten sich bezüglich des SDI-Wertes um sechs oder mehr Punkte.

Bei Analyse der OEP in Anlehnung an die Veränderungen der Punkte im Sniffin' Sticks Test konnte kein Zusammenhang zwischen den Veränderungen des SDI-Summenwertes und der Amplitudenhöhe und Latenzzeit der mittels PEA evozierten Potentiale festgestellt werden. Als Ursache dafür ist die bei Gruppenzuteilung der Patienten in Abhängigkeit der Änderung des SDI Summenwertes resultierende jeweils nur geringe Fallzahl der Patienten je Gruppe zu erwägen. Bei Betrachtung der mittels H_2S evozierten Potentiale in Abhängigkeit der Änderung des SDI-Summenwertes konnte zwar eine statistisch signifikante Vergrößerung der Amplitude N1 festgestellt werden, allerdings war die Fallzahl mit 20 Patienten, bzw. 4, 14 und 2 Patienten je nach Gruppe (Verschlechterung des SDI Summenwertes um 6 oder mehr Punkte, Veränderung des SDI Wertes um weniger als 6 Punkte und Verbesserung um mindestens 6 Punkte) sehr gering. Bei Betrachtung der Amplitude P2 wurde dieser

Zusammenhang lediglich bei Zuordnung der Patienten nach Gruppen in Abhängigkeit der Änderung des Schwellenwertes ersichtlich, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden dabei nicht deutlich.

Diese individuelle Variabilität kann sowohl durch unterschiedliche zugrunde liegende Pathogenesen im Sinne einer lokalen Entzündung als auch eine individuell verschiedene Reagibilität auf den mechanischen Stimulus bedingt sein.

Verschiedene trigeminale Reize, wie mechanische Stimulation durch leichten Druck, Kälte, chemische oder elektrische Stimuli an der Nasenschleimhaut des Hundes haben eine Steigerung der Sekretion und des nasalen Blutflusses ergeben (Lacroix und Potter 1999, Stjärne et al. 1993). Durch elektrophysiologische Untersuchungen der Nasenschleimhaut konnte außerdem eine unterschiedliche Verteilung von trigeminalen Rezeptoren in der Nasenhöhle dargestellt werden. So konnte durch die Ableitung von negativen Mukosapotentialen gezeigt werden, dass die Dichte trigeminaler Rezeptoren im mittleren Bereich des Septums höher ist, als am Nasenboden (Scheibe et al. 2008b).

Aufgrund lokaler trigeminaler Empfindlichkeit mit konsekutiven nasonasalen Reflexen nach Entfernen der CS kann es trotz normaler Durchgängigkeit der Nase zu einer Veränderung im Bereich der Riechschleimhaut gekommen sein. Dieses resultierte möglicherweise in einer nun stärkeren konduktiven Komponente der Riechstörung als auch, bedingt durch die größere Schleimhautbarriere, verminderten Empfindlichkeit auf CO_2.

5.8. Therapeutische Effekte der lokalen GKS-Therapie

Die durch GKS gesteigerte Produktion von antiinflammatorisch wirkenden Mediatoren, Lipocortin-1 sowie gehemmte Bildung proinflammatorischer Mediatoren sind proteinsynthese-abhängige Mechanismen. Es dauert einige Stunden bis Tage, bis die Resultate dieser Spätreaktion ersichtlich werden, da sie die Modulation der Genexpression und de novo Synthese von Proteinen beinhaltet.

Des Weiteren üben GKS einen Soforteffekt über nichtgenomische oder proteinsynthese-unabhängigen Mechanismen aus. Zu diesen zählen unspezifische Interaktionen der GKS mit Membranen, spezifische Interaktionen mit membrangebundenen GR sowie nichtgenomische Effekte, die über zytosolische GR vermittelt werden.

Nach *Lösel und Wehling* sind die nichtgenomischen Effekte der GKS als diejenigen definiert, welche nicht direkt und initial die Genexpression beeinflussen, sondern eher schnelle Effekte wie die Aktivierung von Signalkaskaden ansteuern (Lösel und Wehling 2003). Da GKS nicht nur zur Aufrechthaltung der Homöostase, sondern auch als schnelle Stresssantwort von den Nebennierenrinden ausgeschüttet werden, ist es wahrscheinlich, dass diese hierbei über

einen nichtgenomischen Mechanismus wirksam werden. Durch die Mannheim-Klassifikation werden die nichtgenomischen Effekte der GKS eingeteilt (Falkenstein et al. 2000a).
So zählen zu den nichtrezeptorvermittelten nichtgenomischen Effekten die Interaktionen der GKS mit der Zellmembran. *Urbach et al.* haben in vitro gezeigt, dass bei humanen Bronchialepithelzellen, die physiologischen Konzentrationen eines GKS ausgesetzt waren, innerhalb von 15 Minuten die Cl^- -Sekretion abgenommen hat. Durch die GKS kam es aufgrund von Aktivierung einer Signalkaskade zur Abnahme der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration und damit, infolge der verringerten Cl^- -Sekretion, zu einem verminderten Wasseraustritt in das Gewebe (Urbach et al. 2002).
Des Weiteren wurde beobachtet, dass GKS eine Vasodilatation der myokardialen Gefäße induzieren, indem sie über den cytosolischen GR second messenger aktivieren, welche wiederum die endotheliale NO-Synthase anregen. Diese synthetisiert Stickstoffmonoxid (NO), was die glatten Gefäßmuskelzellen relaxiert (Hafezi-Moghadam et al. 2002). Allerdings werden GKS zur Therapie des akuten Myokardinfarkts aufgrund ihrer durch die genomischen Effekte vermittelte verzögerte Wundheilung nicht eingesetzt (Hammerman et al. 1984). In ähnlicher Weise erhöhen GKS den zerebralen Blutfluss und können dadurch die Infarktgröße bei zerebralen Ischämien eingrenzen (Limbourg et al. 2002). NO limitiert die endotheliale Aktivierung durch Zytokine bei Entzündungen, indem es die Expression der vaskulären Adhäsionsfaktoren VCAM-1, E-Selektin und ICAM-1 reduziert, was zu einer verminderten Anheftung von Monozyten, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten führt (De Caterina et al. 1998). Thrombozyten werden durch NO an der Adhäsion und Aggregation entlang des Endothels gehindert (Radomski et al. 1993, Sneddon und Vane 1988). Auch wird durch NO die Chemotaxis und Adhäsion von Monozyten inhibiert (Bath et al. 1991).
Zu den nichtgenomischen, über Membranrezeptoren vermittelten Effekten zählt die durch GKS induzierte Apoptose von Leukämiezellen (Gametchu 1987, Gametchu et al. 1999, Gametchu et al. 1993) oder die Vermittlung einiger Effekte auf neurophysiologischer und Verhaltensebene (Falkenstein et al. 2000b).
Saunders et al. untersuchten die durch systemische und topische GKS induzierte Apoptose inflammatorischer Zellen bei nasaler Polyposis. In vitro zeigte sich, dass durch Verwendung von hohen Dosen eines Cortisonderivats die Apoptoserate, die in normalen Zellpopulationen bei rund einem Prozent liegt, auf über 30 % in Bindegewebszellen gesteigert werden konnte. Dabei war der Effekt der topisch angewandten GKS bezüglich der Verkleinerung der Polypen gering (Saunders et al. 1999).
Untersuchungen zum Zell-turnover im olfaktorischen Epithel haben ergeben, dass GKS die Apoptose von ausgereiften ORN induzieren (Takanosawa et al. 2008). Es konnten GR auf den Stützzellen und den ORN, nicht hingegen auf den Basalzellen nachgewiesen werden (Robinson et al. 1998, Takanosawa et al. 2008). Physiologischer Weise werden nach rund

30 Tagen die ORN im olfaktorischen Epithel erneuert, indem ausgereifte ORN in die Apoptose übergehen und durch neue aus der Basalzellschicht ersetzt werden (Cowan und Roskams 2002).
Es konnte gezeigt werden, dass Leukämie- und Lymphomzelllinien von Mäusen, welche mit GKS behandelt werden, um so eher lysieren, je mehr GR sie auf ihren Membranen exprimieren (Gametchu 1987, Gametchu und Watson 2000). *Sackey et al.* nahmen an, dass die Expression der membranständigen GR abhängig vom Zellzyklus ist, da mit diesem die Induzierbarkeit der Apoptose von Leukämiezellen korrelierte (Sackey et al. 1997). Daß die Apoptoseinduktion rezeptor-, nicht aber transkriptionsabhängig stattfindet, konnte ebenso an Thymozyten der Maus präsentiert werden: Innerhalb von fünf Minuten wird durch GKS eine intrazelluläre Signalkaskade aktiviert, welche über die Aktivierung von Sphingomyelinasen zur Bildung von Phosphorylcholin und Ceramid führt. Es folgt die Aktivierung von Caspasen und der Zelltod (Cifone et al. 1999).
Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass GKS die Aktivität der Na/K-ATPase der Bowman Drüsen induzieren. Damit sind sie in der Lage, die Ionenzusammensetzung des Schleimes, in welchen die Dendriten der ORN ragen, zu modifizieren (Fong et al. 1999).

Der Soforteffekt der GKS auf das Riechvermögen konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden.
Die subjektive Messung des Geruchssinnes mittels Sniffin' Sticks ergab auch bezüglich der einzelnen Subtests keine Abweichungen zu den Ausgangsmessungen. Desgleichen zeigten die OEP keine Veränderungen, d. h. weder die Amplitudengröße im Sinne einer Veränderung der Summe aktivierter kortikaler Neuronenpopulationen, noch die Latenzzeiten der evozierten Potentiale, also die Exzitabilität, veränderten sich durch die einstündige lokale GKS-Therapie.
Wenn durch die lokale GKS-Therapeie die Apoptoserate innerhalb des entzündlich veränderten Riechepithels gesteigert wurde, so machte sich dieser schnelle Effekt der GKS nicht sofort im Sinne einer Veränderung des Riechvermögens bemerkbar, da das Nachreifen von ORN aus der Basalzellschicht eine längere Zeit in Anspruch nimmt, also nicht anhand der zweiten Messung aufgezeichnet werden konnte. So haben Untersuchungen an Hamstern, denen einseitig der Nervus olfactorius durchtrennt wurde, ergeben, dass erst nach fünf Wochen die Verbindungen zwischen Riecheptihel und Bulbus olfactorius wieder funktional sind (Costanzo 1985). Um die apoptotischen ORN zu ersetzen, müssen sich die Basalzellen zu ORN differenzieren und, um der Geruchswahrnehmung zu dienen, axonale Verbindungen zum Bulbus olfactorius ausbilden.
Aufgrund der mechanischen Reizung der Riechschleimhaut durch die Neuroschwämmchen wurden möglicherweise weitere proteinsyntheseunabhängige Mechanismen der GKS

maskiert. So wurden weder die oben erwähnten Effekte der GKS auf die Aktivität der Na/K-ATPase der Bowman Drüsen, noch die Membranstabilisierenden und antiödematösen Sofortwirkungen der GKS durch die psychphysischen und elektrophysiologischen Messungen sichtbar.

5.9. Dauer der Riechstörung

Es konnte festgestellt werden, dass die Dauer der Riechstörung mit den im Sniffin' Sticks Test erzielten Punkten korrelierte. Dabei war das Identifikationsvermögen der Patienten erniedrigt und ihre Geruchsschwelle mit zunehmender Dauer der Riechminderung erhöht. Diese Beobachtung geht einher mit den Ergebnissen von Bulbusmessungen bei Patienten mit postviralem Riechverlust von *Rombaux et al.* Auch hier konnte eine negative Korrelation zwischen Riechschwelle und Diskriminationswert mit der Dauer des Riechverlustes festgestellt werden. Ferner zeigten MRT-Aufnahmen, dass das Volumen des Bulbus olfactorius mit zunehmender Dauer des Riechverlustes abnahm (Rombaux et al. 2006). Tierversuche zur Deprivation des Nervus olfactorius konnten die Abnahme des Volumens des Bulbus olfactorius als Ausdruck des verminderten sensorischen Inputs zeigen (Cummings et al. 1997).

Die durchschnittliche Dauer des Riechverlusts der untersuchten Patienten betrug drei Jahre, wobei sich der Zeitraum über eine Spanne von weniger als einem Jahr bis zehn Jahren erstreckte. Es ist also möglich, dass die mit der Dauer der Riechstörung korrelierte Abnahme des Riechvermögens eine strukturelle Veränderung im Sinne einer Volumenminderung des Bulbus olfactorius widerspiegelte.

5.10. Zusammenfassung und Ausblick

Die einmalige Einlage von CS brachte keine wesentliche kurzfristige Besserung des Riechvermögens von Patienten mit Riechstörungen unterschiedlicher Genese. Die Prüfung des Riechvermögens mittels Sniffin' Sticks zeigte nach der einstündigen lokalen Therapie keine erhebliche Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert. Auch änderten sich die Amplituden und Latenzzeiten der OEP nicht bedeutend. Bei Betrachtung der Ergebnisse nach der zugrunde liegenden Ursache der Riechstörung konnte kein wesentlicher Effekt durch die lokale Prednisolongabe auf das verminderte Riechvermögen der untersuchten Entitäten festgestellt werden.

Dass die Soforteffekte des Prednisolons nicht ersichtlich wurden, kann unterschiedliche Ursachen haben. So können der Riechstörung andere oder weitere Ursachen als die der

GKS-Therapie zugänglichen lokalen entzündlichen Veränderungen zugrunde gelegen haben.

Zu den möglichen nichtgenomischen Effekten von GKS gehören die Aktivierung von second messengern durch den cytosolischen GR, über welchen z.B. die eNOS aktiviert wird (Hafezi-Moghadam et al. 2002), in sehr hohen Dosen die unspezifischen physikochemischen Interaktionen mit Membranbausteinen, welche den transmembranären Ionentransport beeinflussen (Buttgereit et al. 1997, Buttgereit et al. 1998), sowie die über membranständige GR vermittelten spezifischen Effekte, welche für die Induktion der Apoptose verantwortlich gemacht werden (Gametchu 1987).

Die proteinsynthese-unabhängigen Effekte wurden eventuell ebenso durch die lokale Reizung durch die CS maskiert, als auch nicht sofort im Sinne einer mittels Sniffin' Sticks und OEP darstellbaren Veränderung der Riechvermögens ersichtlich.

Die Wirksamkeit von GKS bei Riechstörungen scheint außerdem weitestgehend durch genomische, die Inflammation und damit lokale Obstruktion beeinflussende Effekte von GKS hervorgerufen zu werden. Eine lokale Therapie mittels Prednisolon-getränkter Neuroschwämmchen kann vielleicht im Sinne eines Cortisonstoßes Einfluss auf die Elektrolytzusammensetzung des Mucus (Fong et al. 1999) oder die Regeneration des olfaktorischen Epithels nehmen (Takanosawa et al. 2008), zur objektiven Besserung des Riechvermögens ist aber dennoch eine längerfristige Gabe von GKS zur Kontrolle inflammatorischer Prozesse nötig.

Zu dieser Form der lokalen GKS-Applikation sollten weitere Untersuchungen bei Patienten mit Riechstörungen aufgrund lokal entzündlicher Prozesse sowie unter Wiederholung der Schwämmcheneinlage und unter einem längeren Beobachtungszeitraum erfolgen.

Eine Verbesserung der Riechleistung auf das Level des Collin Edward (2.1. Vorwort und Zielsetzung) ist sicher nicht möglich und erstrebenswert, aber in Anbetracht der unterschiedlichen Angriffspunkte der GKS auf das Riechepithel scheint diese Form der Therapie Erfolg versprechend im Sinne der Wiederherstellung der Funktionalität.

6. Literaturverzeichnis

Alobid I., Benitez P., Pujols L., Maldonado M., Bernal-Sprekelsen M., Morello A., Picado C. und Mullol J. (2006), "Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment." *Rhinology*, 44: 8-13.

Apter A. J., Mott A. E., Frank M. E. und Clive J. M. (1995), "Allergic rhinitis and olfactory loss." *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 75: 311-316.

Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde K.-u. H. (2007), "Leitlinien "Diagnostik und Therapie von Riechstörungen"."

Bachert C., Wagenmann M., Rudack C., Höpken K., Hillebrandt M., Wang D. und van Cauwenberge P. (1998), "The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis." *Allergy*, 53: 2-13.

Bachert C. und Geveart P. (1999), "Effect of intranasal corticosteroids on release of cytokines and inflammatory mediators." *Allergy*, 54: 116-123.

Bachert C., Hörmann K., Mösges R., Rasp G., Riechelmann H., Müller R., Luckhaupt H., Stuck B. A. und Rudack C. (2003), "Diagnose und Therapie der Sinusitis und Polyposis nasi." *Allergologie* 26: 52-71.

Barlan I. B., Erkan E., Bakir M., Berrak S. und Basaran M. M. (1997), "Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children." *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 78: 598-601.

Bartholome B., Spies C. M., Gaber T., Schuchmann S., Berki T., Kunkel D., Bienert M., Radbruch A., Burmester G. R., Lauster R., Scheffold A. und Buttgereit F. (2004), "Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis." *FASEB J.*, 18: 70-80.

Barz S., Hummel T., Pauli E., Majer M., Lang C. J. und Kobal G. (1997), "Chemosensory eventrelated potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson’s disease." *Neurology* 49: 1424–1431.

Bath P. M., Hassall D. G., Gladwin A. M., Palmer R. M. und Martin J. F. (1991), "Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro." *Arterioscler. Thromb.*, 11: 254-260.

Benninger M. S., Ahmad N. und Marple B. F. (2003), "The safety of intranasal steroids." *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 129: 739-750.

Benninger M. S., Hadley J. A., Osguthorpe J. D., Marple B. F., Leopold D. A., Derebery M. J. und Hannley M. (2004), "Techniques of intranasal steroid use." *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 130: 5-24.

Berendse H. W., Booij J., Francot C. M., Bergmans P. L., Hijman R., Stoof J. C. und Wolters E. C. (2001), "Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell." *Ann. Neurol.*, 50: 34-41.

Blomqvist E. H., Lundblad L., Anggård A., Haraldsson P. O. und Stjärne 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 E. H., Lundblad L., Bergstedt H. und Stjarne P. (2003), "Placebocontrolled, 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.

Blomqvist E. H., Lundblad L., Bergstedt H. und Stjärne P. (2009), "A randomized prospective study comparing medical and medical-surgical treatment of nasal polyposis by CT." *Acta Otolaryngol.*, 129: 545-549.

Boesveldt S., Haehner A., Berendse H. W. und Hummel T. (2007), "Signal-to-noise ratio of chemosensory event-related potentials." *Clin Neurophysiol*, 118: 690-695.

Bonfils P., Avan P., Faulcon P. und Malinvauld D. (2005), "Distorted odorant perception: analysis of a series of 56 patients with parosmia." *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 131: 107–112.

Brämerson A., Nordin S. und Bende M. (2007), "Clinical experience with patients with olfactory complaints and their quality of life." *Acta Otolaryngol.*, 127: 167–174.

Brattsand R. und Linden M. (1996), "Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies." *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 10: 81-90 disc 91-2.

Breckwoldt M. und Keck C. (2000), "Störungen der Ovarialfunktion." in *Die Innere Medizin*. (Vol. 9), eds. Gerock W., Huber C., Meinertz T. und Zeidler H., pp. 1067-1083, Schattauer, Stuttgart

Buckingham J. C. (1996), "Fifteenth Gaddum Memorial Lecture December 1994. Stress and the neuroendocrine-immune axis: the pivotal role of glucocorticoids and lipocortin 1." *Br. J. Pharmacol.*, 118: 1-19.

Buttgereit F., Krauss S. und Brand M. D. (1997), "Methylprednisolone inhibits uptake of Ca2+ and Na+ ions into concanavalin A-stimulated thymocytes." *Biochem. J.*, 326: 329-332.

Buttgereit F., Wehling M. und Burmester G. R. (1998), "A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited." *Arthritis Rheum.*, 41: 761-767.

Buttgereit F., Brand M. D. und Burmester G. R. (1999), "Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy." *Biochem. Pharmacol.*, 58: 363-368.

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

Cannady S. B., Batra P. S., Citardi M. J. und Lanza D. C. (2005), "Comparison of delivery of topical medications to the paranasal sinuses via "vertex-to-floor" position and atomizer spray after FESS." *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 133: 735-740.

Christ M., Douwes K., Eisen C., Bechtner G., Theisen K. und Wehling M. (1995a), "Rapid effects of aldosterone on sodium transport in vascular smooth muscle cells " *Hypertension*, 25: 117–123.

Christ M., Meyer C., Sippel K. und Wehling M. (1995b), "Rapid aldosterone signaling in vascular smooth muscle cells: Involvement of phospholipase C, diacylglycerol and protein kinase C alpha." *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 213.

Cifone M. G., Migliorati G., Parroni R., Marchetti C., Millimaggi D., Santoni A. und Riccardi C. (1999), "Dexamethasone-induced thymocyte apoptosis: apoptotic signal involves the sequential activation of phosphoinositide-specific phospholipase C, acidic sphingomyelinase, and caspases." *Blood*, 93: 2282-2296.

Ciprandi G., Ricca V., Passalacqua G., Fasolo A. und Canonica G. W. (1998), "Intranasal fluticasone propionate reduces ICAM-1 on nasal epithelial cells both during early and late phase after allergen challenge." *Clin. Exp. Allergy*, 28: 293-299.

Ciprandi G., Tosca M. A., Passalacqua G. und Canonica G. W. (2001), "Intranasal mometasone furoate reduces late-phase inflammation after allergen challenge." *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 86: 433-438.

Costanzo R. M. (1985), "Neural regeneration and functional reconnection following olfactory nerve transection in hamster." *Brain Res.* , 361: 258-266.

Cowan C. M. und Roskams A. J. (2002), "Apoptosis in the mature and developing olfactory neuroepithelium." *Microsc. Res. Tech.*, 58: 204-215.

Croxtall J. D., Choudhury Q. und 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.

Cummings D. M., Knab B. R. und Brunjes P. C. (1997), "Effects of unilateral olfactory deprivation in the developing opossum, Monodelphis domestica." *J. Neurobiol.*, 33: 429-438.

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

Damm M. (2007), "Diagnosis of olfactory disorders - clinical standards and research." *Laryngorhinootologie*, 86: 565-572.

De Caterina R., Libby P., Peng H. B., Thannickal V. J., Rajavashisth T. B., Gimbrone M. A., Shin W. S. und Liao J. K. (1998), "Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines." *J. Clin. Invest.*, 96: 60-68.

Deems D. A., Doty R. L., Settle R. G., Moore-Gillon V., Shaman P., Mester A. F., Kimmelman C. P., Brightman V. J. und Snow J. B. J. (1991), "Smell and taste disorders: a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center." *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 117: 519–528.

Delank K. W. und Fechner G. (1996), "Pathophysiology of post-traumatic anosmia." *Laryngorhinootologie*, 75: 154-159.

Delank K. W. und Stoll W. (1998), "Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis." *Rhinology*, 36: 15-19.

Demoly P., Crampette L., Mondain M., Campbell A. M., Lequeux N., Enander I., Schwartz L. B., Guerrier B., Michel F. B. und Bousquet J. (1994), "Assessment of inflammation in noninfectious chronic maxillary sinusitis." *J. Allergy Clin. Immunol.*, 94: 95-108.

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. (2007), "Leitlinie Rhinosinusitis."

Doty R. L., Shaman P., Applebaum S. L., Giberson R., Siksorski L. und Rosenberg L. (1984), "Smell identification ability: changes with age." *Science*, 226: 1441-1443.

Doty R. L., Deems D. und Steller S. (1988), "Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration." *Neurology* 38: 1237–1244.

Doty R. L., Perl D. P., Steele J. C., Chen K. M., Pierce J. D., Reyes P. und Kurland L. T. (1991), "Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases." *Geriatrics* 46 47–51.

Doty R. L. (1998), "Cranial nerve I: olfaction." in *Textbook of clinical neurology*. eds. Goltz C. G. und Pappert E. J., pp. 90 –101, WB Saunders, Philadelphia

Doty R. L. (2005), "Clinical Studies of Olfaction." *Chem. Senses*, 30 207–209.

Draf W. (1991), "Endonasal micro-endoscopic frontal sinus surgery. The Fulda concept." *Op Tech. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2: 234–240.

el Naggar M., Kale S., Aldren C. und Martin F. (1995), "Effect of Beconase nasal spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial." *J Laryngol Otol*, 109: 941-944.

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

Falkenstein E., Tillmann H. C., Christ M., Feuring M. und Wehling M. (2000b), "Multiple actions of steroid hormones - a focus on rapid, nongenomic effects." *Pharmacol. Rev.*, 52: 513-556.

Fokkens W., Lund V., Bachert C., Clement P., Helllings P., Holmstrom M., Jones N., Kalogjera L., Kennedy D., Kowalski M., Malmberg H., Mullol J., Passali D., Stammberger H. und Stierna P. (2005), "EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. Executive Summary." *Allergy*, 60: 583-601.

Fong K. J., Kern R. C., Foster J. D., Zhao J. C. und Pitovski D. Z. (1999), "Olfactory secretion and sodium, potassium-adenosine triphosphatase: regulation by corticosteroids." *Laryngoscope*, 109: 383-388.

Fould W. S., Greaves D. P., Herxheimer H. und Kingdom L. G. (1955), "Hydrocortisone in the treatment of allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, and bronchial asthma." *Lancet* 1: 234-235.

Galbraith A., Bullock S. und Manias E. (2001), "Adrenocortical and Gonadal Pharmacology." in *Fundamentals of Pharmacology*. (Vol. 3), pp. 609-611, Pearson Education Australia Sydney

Gametchu B. (1987), "Glucocorticoid receptor-like antigen in lymphoma cell membranes: correlation to cell lysis." *Science*, 236: 456-461.

Gametchu B., Watson C. S. und Wu S. (1993), "Use of receptor antibodies to demonstrate membrane glucocorticoid receptor in cells from human leukemic patients." *FASEB J.*, 7: 1283-1292.

Gametchu B., Chen F., Sackey F., Powell C. und Watson C. S. (1999), "Plasma membrane-resident glucocorticoid receptors in rodent lymphoma and human leukemia models." *Steroids*, 64: 107-119.

Gametchu B. und Watson C. S. (2000), "Correlation of membrane glucocorticoid receptor levels with glucocorticoid-induced apoptotic competence using mutant leukemic and lymphoma cells lines." *J. Cell. Biochem.*, 87: 133-146.

Getchell M. und Mellert T. (1991), *Olfactory mucus secretion*. eds. Getchell T. V., Bartoshuk L. M., Doty R. L. und Snow J., Raven Press, New York

Gibberd F. B., Feher M. D., Sidey M. C. und Wierzbicki A. S. (2004), "Smell testing: an additional tool for identification of adult Refsum's disease." *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 75: 1334–1336.

Gilligan D. M., Quyyumi A. A. und Cannon R. O. (1994), "Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women." *Circulation*, 89: 2545–2551.

Golding-Wood D. G., Holmstrom M., Darby Y., Scadding G. K. und Lund V. J. (1996), "The treatment of hyposmia with intranasal steroids." *J Laryngol Otol*, 110: 132-135.

Groner B., Hynes N. E., Rahmsdorf U. und Ponta H. (1983), "Transcription initiation of transfected mouse mammary tumor virus LTR DNA is regulated by glucocorticoid hormones." *Nucleic Acids Res.*, 11: 4713-4725.

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

Hafezi-Moghadam A., Simoncini T., Yang Z., Limbourg F. P., Plumier J. C., Rebsamen M. C., Hsieh C. M., Chui D. S., Thomas K. L., Prorock A. J., Laubach V. E., Moskowitz M. A., French B. A., Ley K. und Liao J. K. (2002), "Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase." *Nat. Med.*, 8: 473-479

Hamilos D. L., Leung D. Y., Wood R., Cunningham L., Bean D. K., Yasruel Z., Schotman E. und Hamid Q. (1995), "Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis." *J. Allergy Clin. Immunol.*, 96: 537-544.

Hammerman H., Schoen F. J., Braunwald E. und Kloner R. A. (1984), "Drug-induced expansion of infarct: Morphologic and functional correlations." *Circulation*, 69.

Hammerschmidt D. E., Knabe A. C., Silberstein P. T., Lamche H. R. und Coppo P. A. (1988), "Inhibition of granulocyte function by steroids is not limited to corticoids: Studies with sex steroids." *Inflammation*, 12: 277–284.

Han S. Z., Karaki H., Ouchi Y., Akishita M. und Orimo H. (1995), "17 beta-Estradiol inhibits Ca21 influx and Ca21 release induced by thromboxane A2 in porcine coronary artery." *Circulation*, 91: 2619–2626.

Harlin S. L., Ansel D. G., Lane S. R., Myers J., Kephart G. M. und Gleich G. J. (1988), "A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil." *J. Allergy Clin. Immunol.*, 81: 867-875.

Hawkes C. (2003), "Olfaction in Neurodegenerative Disorder." *Movement Disorders* 18: 364 –372.

Hawkes C. H., Shephard B. C. und Daniel S. E. (1997), "Olfactory dysfunction in Parkinson's disease." *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 62: 436–446.

Hawkes C. H., Shephard B. C. und Daniel S. E. (1999), "Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? ." *QJM*, 92: 473–480.

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

Heilmann S., Just T., Göktas O., Hauswald B., Hüttenbrink K. B. und Hummel T. (2004b), "Untersuchung der Wirksamkeit von systemischen bzw. topischen Kortikoiden und Vitamin B bei Riechtörungen." *Laryngorhinootologie*, 83: 729-734.

Henn V. (1996), "Höhere Funktionen des Zentralnervensystems." in *Lehrbuch der Physiologie*. (Vol. 2), eds. Klinke R. und Silbernagel S., pp. 697-700, Thieme Stuttgart

Herman H. (2007), "Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost." *Am J Rhinol*, 21: 70-79.

Högger P. (2003), "Was passiert im Körper mit den Glucocorticoiden? Pharmakokinetik und Pharmakodynamik." *Pharm Unserer Zeit*, 32: 296-301.

Hosemann W., Görtzen W., Wohlleben R., Wolf S. R. und Wigand M. E. (1993), "Olfaction after endoscopic endonasal ethmoidectomy." *Am J Rhinol*, 7: 11-15.

Hua S. Y. und Chen Y. Z. (1989), "Membrane receptor-mediated electrophysiological effects of glucocorticoid on mammalian neurons." *Endocrinology*, 124: 687–691.

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

Hummel T. und Kobal G. (1999), "Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa." *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 256: 16-21.

Hummel T. und Welge-Lüssen A. (2008), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Thieme Verlag, Stuttgart

Ikeda K., Sakurada T., Suzaki Y. und Takasaka T. (1995), "Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease." *Rhinology*, 33: 162-165.

Inagaki N., Miura T., Nakajima T., Yoshida K., Nagai H. und Koda A. (1992), "Studies on the anti-allergic mechanism of glucocorticoids in mice." *J. Pharmacobio-dyn.*, 15: 581-587.

Jacobs A. M. (2006), "Messung der Hirnaktivität." in *Handbuch der allgemeinen Psychologie-Kognition*. eds. Funke J. und Fensch P. A., p. 699 ff., Hogrefe Verlag GmbH + Co, Göttingen

Jafek B. W., Moran D. T., Eller P. M., Rowley J. C. und Jafek T. B. (1987), "Steroid-dependent anosmia." *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 113: 547-549.

Jasper H. H. (1958), "The ten-twenty electrode system of the international federation." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 10: 1426-1437.

Karagama Y. G., Lancaster J. L., Karkenevatos A. und O'Sullivan G. (2001), "Delivery of nasal drops to the middle meatus: which is the best head position?" *Rhinology*, 26: 226 –229.

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

Klimek L. und Bachert C. (2000), "Aktuelle Aspekte der nasalen Glukokortikosteroidtherapie." *HNO* 48: 544–555.

Kobal G. (1981), *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Thieme Verlag, Stuttgart

Kobal G., Hummel T., Sekinger B., Barz S., Roscher S. und Wolf S. (1996), ""Sniffin' sticks": screening of olfactory performance." *Rhinology*, 34: 222-226.

Kobal G. und Hummel T. (1998), "Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients." *Laryngoscope*, 108: 1033-1035.

Kobal G. K. L., Wolfensberger M., Gudziol H., Temmel A., Owen C. M., Seeber M., 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: 205-11.

Kubba H., Spinou E. und Robertson A. (1999), "How uncomfortable are the various positions recommended for the instillation of nose drops?" *J Laryngol Otol*, 113: 326-328.

Kubba H., Spinou E. und Robertson A. (2000), "The effect of head position on the distribution of drops within the nose." *Am J Rhinol*, 14: 83-86.

Kujundzić M., Cvjetković N., Batinac T., Hadzisejdić I., Zamolo G., Velepic M., Brumini G. und Brusić S. (2007), "Quantitative analysis of nasal vascularization in allergic patients treated with mometasone furoate." *Rhinology*, 45: 140-143.

Lacroix J. S. und Potter E. K. (1999), "Nasonasal reflex mechanisms in anaesthetized dogs." *Acta Otolaryngol.* , 119: 249-256.

Lamche H. R., Silberstein P. T., Knabe A. C., Thomas D. D., Jacob H. S. und Hammerschmidt D. E. (1990), "Steroids decrease granulocyte membrane fluidity, while phorbol ester increases membrane fluidity. Studies using electron paramagnetic resonance." *Inflammation*, 14: 61–70.

Landis B. N., Konnerth C. G. und Hummel T. (2004), "A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction." *Laryngoscope* 114: 1764 –1769.

Le Saux N. (2008), "The treatment of acute bacterial sinusitis: No change is good medicine." *CMAJ*, 178: 865–866.

Lehne R. A. (2001), "Drugs for Disorders of the Adrenal Cortex; Glucocorticoids in Nonendocrine Diseases." in *Pharmacology for Nursing Care*. (Vol. 4), pp. 659-666; 781-791, WB Saunders Co Elsevier Science Health Science div., Philadelphia

Leopold D. A., Hummel T., Schwob J. E., Hong S. C., Knecht M. und Kobal G. (2000), "Anterior distribution of human olfactory epithelium." *Laryngoscope*, 110: 417-421.

Limbourg F. P., Huang Z., Plumier J. C., Simoncini T., Fujioka M., Tuckermann J., Schütz G., Moskowitz M. A. und Liao J. K. (2002), "Rapid nontranscriptional activation of endothelial nitric oxide synthase mediates increased cerebral blood flow and stroke protection by corticosteroids." *J. Clin. Invest.*, 11: 1729-1738.

Linden M., Svensson C., Andersson E., Andersson M., Greiff L. und Persson C. G. (2000), "Immediate effect of topical budesonide on allergen challenge-induced nasal mucosal fluid levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-5." *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 162: 1705-1708.

Litvack J. R., Fong K., Mace J., James K. E. und Smith T. L. (2008), "Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis." *Laryngoscope*, 118: 2225-2230.

Litvack J. R., Mace J. und Smith T. L. (2009), "Does olfactory function improve after endoscopic sinus surgery?" *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 140: 312-319.

Lösel R. und Wehling M. (2003), "Nongenomic actions of steroid hormones." *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4: 46-56.

Lötsch J. und Hummel T. (2006), "The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function." *Behav. Brain Res.*, 170: 78–83.

Mackay-Sim A., Johnston A. N. B., Owen C. und Burne T. H. J. (2006), "Olfactory Ability in the Healthy Population: Reassessing Presbyosmia." *Chem. Senses*, 31: 763-771.

Meltzer E. O., Orgel H. A., Backhaus J. W., Busse W. W., Druce H. M., Metzger W. J., Mitchell D. Q., Selner J. C., Shapiro G. G. und van Bavel J. H. (1993), "Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis." *J. Allergy Clin. Immunol.*, 9: 812-823.

Meltzer E. O., Jalowayski A. A., Orgel H. A. und 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.

Meltzer E. O., Charous B. L., Busse W. W., Zinreich S. J., Lorber R. R. und 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.*, 106 630-637

Milnik V. und Buchner H. (2005), "Allgemeine Methodik der evozierten Potentiale." in *Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie: Methodik und klinische Anwendung*. (Vol. 1), eds. Buchner H. und Noth J., Thieme, Stuttgart

Minovi A., Hummel T., Ural A., Draf W. und Bockmuhl U. (2008), "Predictors of the outcome of nasal surgery in terms of olfactory function." *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 265: 57-61.

Miwa T., Furukawa M., Tsukatani T., Costanzo R. M., DiNardo L. J. und Reiter E. R. (2001), "Impact of olfactory impairment on quality of life and disability." *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 127: 497-503.

Mohammadian P., Hummel T., Loetsch J. und G K. (1997), "Bilateral hyperalgesia to chemical stimulation of the nasal mucosa following unilateral inflammation " *Pain* 73 407–412.

Mohammadian P., Schaefer D., Hummel T. und Kobal G. (1999), "Experimentally induced nasal irritation." *Rhinology*, 37: 175-178.

Moren F., Fjorneck K., Klint T. und Wagner Z. G. (1988), "A comparative distribution study of two procedures for administration of nose drops." *Acta Otolaryngol.*, 106: 286-290.

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

Murphy C., Schubert C. R., Cruickshanks K. J., Klein B. E., Klein R. und Nondahl D. M. (2002), "Prevalence of olfactory impairment in older adult." *JAMA*, 288: 2307-2312.

Murphy C., Doty R. L. und Duncan H. J. (2003), *Clinical disorders of olfaction. Handbook of olfaction and gustation*. (Vol. 2), ed. Doty R. L., Marcel Dekker NewYork

Mygind N. (1973), "Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever." *Br Med J*, 4: 464-466.

Mygind N., Nielsen L. P., Hoffmann H. J., Shukla A., Blumberga G., Dahl R. und Jacobi H. (2001), "Mode of action of intranasal corticosteroids." *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108: 16-25.

Newman S. P., Morén F. und Clarke S. W. (1988), "Deposition pattern of nasal sprays in man." *Rhinology*, 26: 111-120.

Nordin S., Murphy C., Davidson T. M., Quinonez C., Jalowayski A. A. und Ellison D. W. (1996), "Prevalence and Assessment of Qualitative Olfactory Dysfunction in Different Age Groups." *Laryngoscope*, 106: 739-744.

Nordin S., Brämerson A. und Bende A. (2007), "Prevalence of parosmia: the Skövde Population-Based Studies." *Rhinology* 45: 50–53.

Pade J. und Hummel T. (2008), "Olfactory function following nasal surgery." *Laryngoscope*, 118: 1260-1264.

Paik S. I., Lehman M. N., Seiden A. M., Duncan H. J. und Smith D. V. (1992), "Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution." *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 118: 731-738.

Perry B. F. und Kountakis S. E. (2003), "Subjective Improvement of Olfactory Function After Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis." *Am J Otolaryngol*, 24: 366–369.

Persaud K. C., DeSimone J. A., Getchell M. L., Heck G. L. und Getchell T. V. (1987), " Ion transport across the frog olfactory mucosa: the basal and odorant-stimulated states." *Biochim. Biophys. Acta*, 902: 65–79.

Persaud K. C., Heck G. L., DeSimone S. K., Getchell T. V. und DeSimone J. A. (1988), "Ion transport across the frog olfactory mucosa: the action of cyclic nucleotides on the basal and odorant-stimulated states." *Biochim. Biophys. Acta*, 944: 49-62.

Pitzalis C., Pipitone N., Bajocchi G., Hall M., Goulding N., Lee A., Kingsley G., Lanchbury J. und Panayi G. (1997), "Corticosteroids inhibit lymphocyte binding to endothelium and intercellular adhesion: an additional mechanism for their anti-inflammatory and immunosuppressive effect." *J. Immunol.*, 158: 5007-5016.

Quinn N. P., Rossor M. N. und Marsden C. D. (1987), "Olfactory threshold in Parkinson's disease." *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 50: 88-89.

Qvarnberg Y., Kantola O., Salo J., Toivanen M., Valtonen H. und Vuori E. (1992), "Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis." *Rhinology*, 30: 103-112.

Radomski M. W., Vallance P., Whitley G., Foxwell N. und Moncada S. (1993), "Platelet adhesion to human vascular endothelium is modulated by constitutive and cytokine induced nitric oxide." *Cardiovasc. Res.*, 27: 1380-1382.

Raghavan U. und Logan B. M. (2000), "New method for the effective instillation of nasal drops." *J Laryngol Otol* 114: 456-459.

Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. und Moore P. K. (2003), "The Adrenal Cortex " in *Pharmacology*. (Vol. 5), pp. 411-419, Churchill Livingstone, Edinburgh

Raviv J. R. und Kern K. C. (2004), "Chronic sinusitis and olfactory dysfunction." *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 37: 1143-1157.

Robinson A. M., Kern R. C., Foster J. D., Fong K. J. und Pitovski D. Z. (1998), "Expression of glucocorticoid receptor mRNA and protein in the olfactory mucosa: physiologic and pathophysiologic implications." *Laryngoscope*, 108: 1238-1242.

Rombaux P., Mouraux A., Bertrand B., Nicolas G., Duprez T. und Hummel T. (2006), "Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss." *Laryngoscope*, 116: 436-439.

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

Rudack C. und Bachert C. (2000), "Glucocorticosteroids rapidly inhibit allergen-induced expression of E-selectin in vitro in a mucosal model of allergic rhinitis." *Allergy*, 55: 363-368.

Sackey F. N., Watson C. S. und Gametchu B. (1997), "Cell cycle regulation of membrane glucocorticoid receptor in CCRF-CEM human ALL cells: correlation to apoptosis." *Am. J. Physiol.*, 273: 571-583.

Saunders M. W., Wheatley A. H., George S. J., Lai T. und Birchall M. A. (1999), "Do corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? In vivo and in vitro studies." *Laryngoscope*, 109: 785-790.

Scheibe M., Bethge C., Witt M. und Hummel T. (2008a), "Intranasal administration of drugs." *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 134: 643-646.

Scheibe M., van Thriel C. und Hummel T. (2008b), "Responses to trigeminal irritants at different locations of the human nasal mucosa." *Laryngoscope*, 118: 152-155.

Schimmer B. P. und Parker K. L. (1996), "Adrenocorticotrohe Hormone; Adrenocortical Steroids and their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Actions of the Adrenocortical Hormons." in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (Vol. 9), eds. Goodman L. S. und Gilman A., pp. 1459-1485, McGraw-Hill New York

Schlenter W. W. und Mann W. J. (1982), "Die allergische Genese der chronischen Sinusitis." *Laryngorhinootologie*, 61: 228-230.

Schmidt B. M., Gerdes D., Feuring M., Falkenstein E., Christ M. und Wehling M. (2000), "Rapid, nongenomic steroid actions: A new age?" *Front Neuroendocrinol*, 21: 57-94.

Scott A. E., Cain W. S. und Leonard G. (1989), "Nasal/sinus disease and olfactory loss at the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center." *Chem. Senses*, 14: 745.

Seiden A. M. und Smith D. V. (1988), "Endoscopic intranasal surgery as an approach to restoring olfactory function." *Chem. Senses*, 13: 736.

Seiden A. M. und Duncan H. J. (2001), "The diagnosis of a conductive olfactory loss." *Laryngoscope*, 111: 9–14.

Sergejeva S., Malmhäll C., Lötvall J. und Pullerits T. (2005), "Increased number of CD34+ cells in nasal mucosa of allergic rhinitis patients: inhibition by a local corticosteroid." *Clin. Exp. Allergy*, 35: 34-38.

Shapiro G. G. und Rachelefsky G. S. (1992), "Introduction and definition of sinusitis." *J. Allergy Clin. Immunol.*, 90: 417-418.

Sneddon J. M. und Vane J. R. (1988), "Endothelium-derived relaxing factor reduces platelet adhesion to bovine endothelial cells." *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 85: 2800–2804.

Spector S. L. und Bernstein I. L. (1998), "Sinusitus Practice Parameters." *J. Allergy Clin. Immunol.*, 102: 107-144.

Stenner M., Vent J., Hüttenbrink K. B., Hummel T. und Damm M. (2008), "Topical therapy in anosmia: relevance of steroid-responsiveness." *Laryngoscope*, 118: 1681-1686.

Stevens M. H. (2001), "Steroid-dependent anosmia." *Laryngoscope*, 111: 200-203.

Stjärne P., Lundblad L. und Lundberg J. M. (1993), "Mechanical stimulation and capsaicin evoked vasodilation by parasympathetic reflex mechanisms in the pig nasal mucosa." *Acta Otolaryngol.*, 113: 649-654.

Strutz J. und Mann W. (2001), *Praxis der HNO-heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. ed. Verlag T., Strutz, J
Mann, W, Stuttgart

Svensson C., Klementsson H., Andersson M., Pipkorn U., Alkner U. und Persson C. G. (1994), "Glucocorticoid-induced attenuation of mucosal exudation of fibrinogen and bradykinins in seasonal allergic rhinitis." *Allergy* 49: 177-183.

Sykes D. A., Wilson R., Chan K. L., Mackay I. S. und Cole P. J. (1986), "Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study." *Lancet*, 2: 359-360.

Takagi S. F., Wyse G. A., Kitamura H. und Ito K. (1968), "The role of sodium and potassium ions in the generation of the electroolfactogram." *J. Gen. Physiol.*, 51: 552–578.

Takanosawa M., Nishino H., Ohta Y. und Ichimura K. (2008), "Glucocorticoids enhance regeneration of murine olfactory epithelium." *Acta Otolaryngol.*, 18: 1-8.

Temmel A. F. P., Quint C., Schickinger-Fischer B., Klimek L., Stoller E. und Hummel T. (2002), "Characteristics of Olfactory Disorders in Relation to Major Causes of Olfactory Loss." *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 128: 635-641.

Thompson R. F. und Spencer W. A. (1966), "Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior." *Psychol Rev*, 73 16–43.

Urbach V., Walsh D. E., Mainprice B., Bousquet J. und Harvey B. J. (2002), "Rapid non-genomic inhibition of ATP-induced Cl- secretion by dexamethasone in human bronchial epithelium." *J. Physiol.*, 545: 869-878.

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

Volkmann I. (2008), "Asservatenkammer der Düfte," *Die Tageszeitung*.

Watanabe K., Shirasaki H., Kanaizumi E. und Himi T. (2004), "Effects of glucocorticoids on infiltrating cells and epithelial cells of nasal polyps." *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 113: 465-473.

Watson C. S. und Gametchu B. (2001), "Membrane estrogen and glucocorticoid receptors - implications for hormonal control of immune function and autoimmunity." *Int. Immunopharmacol.*, 1: 1049-1063.

Weinstock R. S., Wright H. N. und Smith D. U. (1993), "Olfactory dysfunction in diabetes mellitus." *Physiol. Behav.*, 53: 17-21.

7. Anhang

7.1. Tabellen

Tabelle 7: Direkter Vergleich der einzelnen SDI-Werte der beiden Sitzungen. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. Die Werte unterscheiden sich nicht signifikant.

	MW	SD	T	df	p (2-seitig)
S vor	2,5	2,2			
S nach	2,4	2,0			
S vor - S nach	0,1	2,7	0,2	40	0,88
D vor	8,1	2,5			
D nach	7,9	3,1			
D vor - D nach	0,2	3,2	0,3	40	0,73
I vor	6,4	2,6			
I nach	6,9	2,5			
I vor - I nach	-0,5	2,7	1,1	38	0,29
SDI vor	17,2	5,4			
SDI nach	17,3	5,8			
SDI vor - SDI nach	-0,1	6,1	0,1	37	0,92

Tabelle 8: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen OEP für den Duftstoff PEA am Ableitort Cz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. Weder die Amplituden noch die Latenzzeiten unterscheiden sich signifikant.

	MW	SD	T	df	p (2-seitig)
A N1 vor	3,6	3,0			
A N1 nach	3,1	3,0			
A N1 vor-A N1 nach	0,6	4,8	0,5	16	0,64
A P2 vor	-4,7	2,8			
A P2 nach	-5,0	2,9			
A P2 vor-A P2 nach	0,3	4,5	0,3	16	0,78
L N1 vor	570,8	83,0			
L N1 nach	568,0	92,1			
L N1 vor-L N1 nach	2,8	85,8	0,1	16	0,89
L P2 vor	776,5	75,2			
L P2 nach	753,6	115,5			
L P2 vor-L 2 nach	22,8	107,0	0,9	16	0,39

Tabelle 9: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen OEP für den Duftstoff H_2S am Ableitort Cz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. Weder die Amplituden noch die Latenzzeiten der beiden Sitzungen unterscheiden sich signifikant.

	MW	SD	T	df	p (2-seitig)
A N1 vor	4,0	2,7			
A N1 nach	5,2	4,5			
A N1 vor-A N1 nach	-1,3	4,9	-1,3	22	0,22
A P2 vor	4,8	2,3			
A P2 nach	4,5	3,4			
A P2 vor-A P2 nach	0,3	4,1	-0,3	22	0,77
L N1 vor	558,3	109,8			
L N1 nach	580,5	125,2			
L N1 vor-L N1 nach	-22,3	145,1	-0,7	22	0,47
L P2 vor	781,4	103,7			
L P2 nach	802,6	127,2			
L P2 vor-L 2 nach	-21,2	128,0	-0,8	22	0,43

Tabelle 10: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen CSEP für den trigeminalen Reizstoff CO_2 am Ableitort Cz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. Weder die Amplituden noch die Latenzzeiten der beiden Sitzungen unterscheiden sich signifikant.

	MW	SD	T	df	p (2-seitig)
A N1 vor	6,3	4,0			
A N1 nach	6,1	4,9			
A N1 vor-A N1 nach	0,2	5,7	0,2	28	0,83
A P2 vor	-10,3	6,4			
A P2 nach	-10,3	5,4			
A P2 vor-A P2 nach	0,0	5,5	0,0	28	0,98
L N1 vor	507,0	131,9			
L N1 nach	504,6	123,6			
L N1 vor-L N1 nach	2,5	116,2	0,1	28	0,91
L P2 vor	706,8	155,2			
L P2 nach	709,5	133,7			
L P2 vor-L 2 nach	-2,8	113,4	-0,1	28	0,90

Tabelle 11: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen OEP für den Duftstoff PEA am Ableitort Pz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. Weder die Amplituden noch die Latenzzeiten unterscheiden sich signifikant.

	MW	SD	T	df	p (2-seitig)
A N1 vor	3,1	2,8			
A N1 nach	3,1	2,3			
A N1 vor-A N1 nach	0,0	3,8	0,0	15	0,96
A P2 vor	-4,4	1,6			
A P2 nach	-5,7	3,8			
A P2 vor-A P2 nach	1,3	4,6	1,1	15	0,28
L N1 vor	560,8	94,7			
L N1 nach	561,0	91,4			
L N1 vor-L N1 nach	-0,3	82,2	0,0	15	0,99
L P2 vor	774,5	83,9			
L P2 nach	772,3	118,6			
L P2 vor-L 2 nach	2,3	109,3	0,1	15	0,93

Tabelle 12: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen OEP für den Duftstoff H_2S am Ableitort Pz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. Weder die Amplituden noch die Latenzzeiten unterscheiden sich signifikant.

	MW	SD	T	df	p (2-seitig)
A N1 vor	4,0	2,5			
A N1 nach	4,7	4,6			
A N1 vor-A N1 nach	-0,7	5,2	-0,6	20	0,56
A P2 vor	-4,6	2,5			
A P2 nach	-4,9	3,3			
A P2 vor-A P2 nach	0,3	4,2	0,3	20	0,75
L N1 vor	561,1	120,1			
L N1 nach	582,7	136,1			
L N1 vor-L N1 nach	-21,5	173,2	-0,6	20	0,57
L P2 vor	776,4	99,1			
L P2 nach	802,3	114,1			
L P2 vor-L P2 nach	-25,9	138,2	-0,9	20	0,40

Tabelle 13: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen CSEP für den trigeminalen Reizstoff CO_2 am Ableitort Pz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. Die Amplitude N1 der Messung nach Einlage der CS ist signifikant niedriger als die Amplitude N1 vor Einlage.

	MW	SD	T	df	p (2-seitig)
A N1 vor	5,0	2,6			
A N1 nach	3,1	2,7			
A N1 vor-A N1 nach	1,9	3,7	2,6	26	0,014
A P2 vor	-9,0	5,7			
A P2 nach	-10,7	4,5			
A P2 vor-A P2 nach	1,7	5,0	1,8	26	0,08
L N1 vor	505,6	123,0			
L N1 nach	498,2	99,7			
L N1 vor-L N1 nach	7,4	112,5	0,3	26	0,73
L P2 vor	699,1	144,5			
L P2 nach	708,9	129,6			
L P2 vor-L P2 nach	-9,8	113,1	-0,4	26	0,66

Tabelle 14: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe (1: Verbesserung des SDI Wertes um mindestens 6 Punkte; 0: Änderung des SDI Wertes um weniger als 6 Punkte; -1: Verschlechterung des SDI Wertes um mindestes 6 Punkte). Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	0,7	1,3	3
	0	3,6	2,8	13
	1	-	-	0
	Ges	3,1	2,8	16
A N1 nach	-1	4,0	1,1	3
	0	2,9	2,4	13
	1	-	-	0
	Ges	3,1	2,3	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	1,33	0,27
vor-nach*Gruppe	1	3,17	0,10
Fehler (vor-nach)	14		

Tabelle 15: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff H2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Signifikanter Unterschied der Mittelwerte.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	4,3	2,7	4
	0	4,0	2,6	14
	1	2,4	0,5	2
	Ges	3,9	2,5	20
A N1 nach	-1	4,4	1,9	4
	0	4,2	3,5	14
	1	11,2	11,3	2
	Ges	4,9	4,5	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	P
vor-nach	1	4,91	0,041
vor-nach*Gruppe	2	3,23	0,06
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 16: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz nach Messzeitpunkt der Amplitude N1 für H_2S. Die Mittelwerte weichen signifikant voneinander ab.

Faktor MW vor (I)	nach (J)	Mittlere Differenz I-J	SD	p*	Grenzen 95 % Konfidenzintervall für die Differenz
3,5	6,6	-3,1	1,4	0,041	-5,9…-0,1

*Bonferroni Anpassung für Mehrfachvergleiche

Tabelle 17: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den trigeminalen Reizstoff CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten, der mittlere Verlauf zwischen den Gruppen ist signifikant verschieden.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	6,1	2,0	4
	0	4,7	2,7	21
	1	4,8	-	1
	Ges	4,9	2,6	26
A N1 nach	-1	0,9	0,7	4
	0	3,2	2,6	21
	1	8,8	-	1
	Ges	3,1	2,8	26

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,44	0,51
vor-nach*Gruppe	2	3,61	0,043
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 18: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden N1 für CO_2 innerhalb der der Gruppen. Die Gruppenmittelwerte weichen nicht signifikant voneinander ab.

Gruppe I	Gruppe J	Mittlere Differenz I-J	SD	p*	Grenzen 95 % Konfidenzintervall für die Differenz
-1	0	-0,4	1,0	1,00	-3,1…2,3
	1	-3,3	2,1	0,42	-8,8…2,3
0	-1	0,4	1,0	1,00	-2,3…3,2
	1	-2,8	2,0	0,48	-7,9…2,2
1	-1	3,3	2,1	0,42	-2,3…8,8
	0	2,8	2,0	0,48	-2,2…7,9

*Bonferroni Anpassung für Mehrfachvergleiche

Tabelle 19: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den Duftstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Mittlerer Verlauf parallel.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-4,7	0,1	3
	0	-4,3	1,8	13
	1	0,0	0,0	0
	Ges	-4,4	1,6	16
A P2 nach	-1	-7,6	6,6	3
	0	-5,2	3,1	13
	1	0,0	0,0	0
	Ges	-5,7	3,8	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	1,62	0,22
vor-nach*Gruppe	1	0,46	0,51
Fehler (vor-nach)	14		

Tabelle 20: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den Duftstoff H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Mittlerer Verlauf parallel.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-5,2	2,0	4
	0	-4,2	2,7	14
	1	-6,3	2,1	2
	Ges	-4,6	2,5	20
A P2 nach	-1	-4,5	1,6	4
	0	-5,2	3,3	14
	1	-0,5	2,9	2
	Ges	-4,6	3,2	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	2,65	0,12
vor-nach*Gruppe	2	3,08	0,07
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 21: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den trigeminalen Reizstoff CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Mittlerer Verlauf parallel.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-5,7	8,3	4
	0	-9,7	5,2	21
	1	-11,8	-	1
	Ges	-9,2	5,7	26
A P2 nach	-1	-10,3	2,1	4
	0	-11,0	4,9	21
	1	-12,1	-	1
	Ges	-10,9	4,5	26

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	1,15	0,29
vor-nach*Gruppe	2	0,78	0,47
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 22: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Mittlerer Verlauf parallel.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	533,3	55,2	3
	0	567,1	102,3	13
	1	-	-	0
	Ges	560,8	94,7	16
L N1 nach	-1	476,0	106,7	3
	0	580,6	79,5	13
	1	-	-	0
	Ges	561,0	91,4	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,73	0,41
vor-nach*Gruppe	1	1,92	0,19
Fehler (vor-nach)	14		

Tabelle 23: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Mittlerer Verlauf parallel.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	544,0	45,6	4
	0	604,3	104,2	14
	1	438,0	2,8	2
	Ges	575,6	102,8	20
L N1 nach	-1	541,0	110,3	4
	0	588,0	114,1	14
	1	610,0	393,2	2
	Ges	580,8	139,4	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	1,13	0,30
vor-nach*Gruppe	2	1,25	0,31
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 24: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Mittlerer Verlauf parallel.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	499,0	64,8	4
	0	510,9	129,0	21
	1	612,0	-	1
	Ges	512,9	119,3	26
L N1 nach	-1	564,0	55,7	4
	0	493,1	98,9	21
	1	528,0	-	1
	Ges	505,4	94,3	26

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,08	0,78
vor-nach*Gruppe	2	1,11	0,34
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 25: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Mittlerer Verlauf parallel.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	737,3	36,3	3
	0	783,1	90,3	13
	1	-	-	0
	Ges	774,5	83,9	16
L P2 nach	-1	682,7	84,1	3
	0	792,9	118,1	13
	1	-	-	0
	Ges	772,3	118,6	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,41	0,53
vor-nach*Gruppe	1	0,84	0,37
Fehler (vor-nach)	14		

Tabelle 26: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Mittlerer Verlauf parallel.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	763,0	60,7	4
	0	808,9	91,2	14
	1	666,0	70,7	2
	Ges	785,4	92,5	20
L P2 nach	-1	763,0	82,4	4
	0	808,6	92,7	14
	1	874,0	325,3	2
	Ges	772,3	118,6	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	3,06	0,10
vor-nach*Gruppe	2	2,27	0,13
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 27: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Mittlerer Verlauf parallel.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	741,0	58,0	4
	0	702,7	155,2	21
	1	664,0	-	1
	Ges	707,1	141,2	26
L P2 nach	-1	826,0	60,8	4
	0	697,9	123,7	21
	1	720,0	-	1
	Ges	718,5	122,0	26

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	1,09	0,31
vor-nach*Gruppe	2	1,11	0,35
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 28: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe (1: Verbesserung des Schwellen-Wertes um mindestens 3 Punkte; 0: Änderung des Schwellen-Wertes um weniger als 3 Punkte; -1: Verschlechterung des Schwellen-Wertes um mindestes 3 Punkte). Kein signifikanter Mittelwertunterschied

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	4,8	5,1	3
	0	2,8	2,2	12
	1	1,2	-	1
	Ges	3,1	2,8	16
A N1 nach	-1	4,9	2,8	3
	0	3,0	2,0	12
	1	0,0	-	1
	Ges	3,1	2,3	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,04	0,85
vor-nach*Gruppe	2	0,05	0,95
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 29: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	3,5	3,4	3
	0	4,7	1,9	15
	1	0,9	2,6	3
	Ges	4,0	2,5	21
A N1 nach	-1	1,9	1,6	3
	0	4,6	3,5	15
	1	7,9	9,7	3
	Ges	4,7	4,6	21

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	1,73	0,20
vor-nach*Gruppe	2	3,31	0,06
Fehler (vor-nach)	18		

Tabelle 30: Vergleich der Amplituden von N1 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Amplituden zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	5,3	2,3	4
	0	4,8	2,7	22
	1	7,1	-	1
	Ges	5,0	2,6	27
A N1 nach	-1	3,9	2,7	4
	0	3,2	2,7	22
	1	-0,9	-	1
	Ges	3,1	2,1	27

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	7,23	0,013
vor-nach*Gruppe	2	1,47	0,25
Fehler (vor-nach)	24		

Tabelle 31: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden N1 für CO_2 nach Messzeitpunkt. Signifikanter Mittelwertunterschied.

Faktor MW vor (I)	Faktor MW vor (I)	Faktor MW	SD	p*	Grenzen 95 % Konfidenzintervall für die Differenz
5,7	2,1	3,7	1,4	0,013	0,8…6,5

*Bonferroni Anpassung für Mehrfachvergleiche

Tabelle 32: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-4,6	0,3	3
	0	-4,3	1,9	12
	1	-4,5	-	1
	Ges	-4,4	1,6	16
A P2 nach	-1	-2,8	1,0	3
	0	-6,3	4,1	12
	1	-6,9	-	1
	Ges	-5,7	3,8	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,20	0,66
vor-nach*Gruppe	2	0,83	0,46
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 33: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten, der mittlere Verlauf zwischen den Gruppen ist signifikant verschieden.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-4,3	1,1	3
	0	-4,0	2,2	15
	1	-7,7	2,9	3
	Ges	-4,6	2,5	21
A P2 nach	-1	-7,2	5,5	3
	0	-4,9	2,6	15
	1	-2,4	3,8	3
	Ges	-4,9	3,3	21

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,26	0,62
vor-nach*Gruppe	2	4,86	0,021
Fehler (vor-nach)	18		

Tabelle 34: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden P2 für H_2S innerhalb der der Gruppen. Die Gruppenmittelwerte weichen nicht signifikant voneinander ab.

Gruppe I	Gruppe J	Mittlere Differenz I-J	SD	p*	Grenzen 95 % Konfidenzintervall für die Differenz
-1	0	-1,3	1,3	1,00	-4,8…2,2
	1	-0,7	1,7	1,00	-5,2…3,9
0	-1	1,3	1,3	1,00	-2,2…4,8
	1	0,6	1,3	1,00	-2,9…4,1
1	-1	0,7	1,7	1,00	-3,9…5,2
	0	-0,6	1,3	1,00	-4,1…2,9

*Bonferroni Anpassung für Mehrfachvergleiche

Tabelle 35: Vergleich der Amplituden von P2 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Mittlerer Verlauf parallel.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-6,0	2,6	4
	0	-9,4	6,0	22
	1	-11,2	-	1
	Ges	-9,0	5,7	27
A P2 nach	-1	-7,7	3,0	4
	0	-11,4	4,7	22
	1	-8,9	-	1
	Ges	-10,7	4,5	27

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,05	0,83
vor-nach*Gruppe	2	0,34	0,71
Fehler (vor-nach)	24		

Tabelle 36: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	548,0	52,5	3
	0	554,7	102,5	12
	1	672,0	-	1
	Ges	560,8	94,7	16
L N1 nach	-1	576,0	76,0	3
	0	545,0	89,7	12
	1	708,0	-	1
	Ges	561,0	91,4	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,28	0,61
vor-nach*Gruppe	2	0,32	0,73
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 37: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Mittelwertunterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	548,0	73,0	3
	0	576,0	130,9	15
	1	500,0	107,4	3
	Ges	561,1	120,1	21
L N1 nach	-1	636,0	114,1	3
	0	567,7	112,3	15
	1	604,0	278,2	3
	Ges	582,7	136,1	21

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	1,50	0,24
vor-nach*Gruppe	2	0,77	0,48
Fehler (vor-nach)	18		

Tabelle 38: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Mittelwertunterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	543,0	129,9	4
	0	500,4	126,3	22
	1	472,0	-	1
	Ges	505,6	123,0	27
L N1 nach	-1	621,0	100,8	4
	0	474,9	86,0	22
	1	520,0	-	1
	Ges	498,2	99,7	27

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,65	0,43
vor-nach*Gruppe	2	1,63	0,22
Fehler (vor-nach)	24		

Tabelle 39: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Mittelwertunterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	726,7	46,4	3
	0	774,3	81,6	12
	1	920,0	-	1
	Ges	774,5	83,9	16
L P2 nach	-1	780,0	124,8	3
	0	760,7	122,4	12
	1	888,0	-	1
	Ges	772,3	118,6	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,00	0,96
vor-nach*Gruppe	2	0,46	0,64
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 40: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Mittelwertunterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	798,7	26,6	3
	0	786,7	107,8	15
	1	702,7	80,8	3
	Ges	776,4	99,1	21
L P2 nach	-1	776,0	171,7	3
	0	795,5	76,1	15
	1	862,7	230,8	3
	Ges	802,3	114,1	21

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	1,66	0,21
vor-nach*Gruppe	2	1,86	0,18
Fehler (vor-nach)	18		

Tabelle 41: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	846,0	166,1	4
	0	675,1	130,5	22
	1	640,0	-	1
	Ges	699,1	144,5	27
L P2 nach	-1	853,0	152,2	4
	0	686,0	112,8	22
	1	636,0	-	1
	Ges	708,9	129,6	27

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,01	0,92
vor-nach*Gruppe	2	0,01	0,99
Fehler (vor-nach)	24		

Tabelle 42: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe (1: Verbesserung des Diskriminationswertes um mindestens 3 Punkte; 0: Änderung des Diskriminationswertes um weniger als 3 Punkte; -1: Verschlechterung des Diskriminationswertes um mindestes 3 Punkte). Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	1,1	1,6	3
	0	3,4	3,1	10
	1	4,0	2,2	3
	Ges	3,1	2,8	16
A N1 nach	-1	4,3	0,5	3
	0	3,6	2,0	10
	1	0,4	2,4	3
	Ges	3,1	2,3	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,01	0,95
vor-nach*Gruppe	2	3,32	0,07
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 43: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach CSeinlage der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	4,3	2,3	5
	0	3,5	2,9	11
	1	4,3	1,7	4
	Ges	3,9	2,5	20
A N1 nach	-1	4,4	1,7	5
	0	5,0	5,6	11
	1	5,5	4,4	4
	Ges	4,9	4,5	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,49	0,49
vor-nach*Gruppe	2	0,13	0,88
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 44: Vergleich der Amplituden von N1 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Amplituden zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	6,4	1,9	5
	0	4,3	2,9	17
	1	5,6	0,7	4
	Ges	4,9	2,6	26
A N1 nach	-1	2,1	2,6	5
	0	3,6	3,0	17
	1	2,1	1,2	4
	Ges	4,9	4,5	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	11,43	0,003
vor-nach*Gruppe	2	2,59	0,10
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 45: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden N1 für CO_2 nach Messzeitpunkt. Signifikante Mittelwertunterschiede.

Faktor MW		Faktor MW	SD	p*	Grenzen 95 % Konfidenzintervall für die Differenz
vor (I)	vor (I)				
5,4	2,6	2,8	0,83	0,003	1,1…4,6

*Bonferroni Anpassung für Mehrfachvergleiche

Tabelle 46: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-4,6	0,3	3
	0	-4,2	1,2	10
	1	-5,0	3,3	3
	Ges	-4,4	1,6	16
A P2 nach	-1	-8,7	5,6	3
	0	-4,7	3,2	10
	1	-5,9	3,5	3
	Ges	-5,7	3,8	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	1,83	0,20
vor-nach*Gruppe	2	0,71	0,51
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 47: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-4,6	2,3	5
	0	-4,7	2,7	11
	1	-4,5	3,0	4
	Ges	-4,6	2,5	20
A P2 nach	-1	-4,1	1,6	5
	0	-4,7	4,0	11
	1	-5,0	2,6	4
	Ges	-4,6	3,2	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,00	0,97
vor-nach*Gruppe	2	0,05	0,95
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 48: Vergleich der Amplituden von P2 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Signifikanter Mittelwertunterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-6,3	7,3	5
	0	-10,4	5,1	17
	1	-7,3	5,8	4
	Ges	-9,2	5,7	26
A P2 nach	-1	-9,6	2,4	5
	0	-11,1	5,0	17
	1	-11,9	4,9	4
	Ges	-10,9	4,5	26

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	5,70	0,026
vor-nach*Gruppe	2	1,28	0,30
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 49: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden P2 für CO_2 nach Messzeitpunkt. Signifikante Mittelwertdifferenz.

Faktor MW vor (I)	Faktor MW vor (I)	Faktor MW	SD	p*	Grenzen 95 % Konfidenzintervall für die Differenz
-8,0	-10,9	2,8	1,2	0,026	0,4…5,3

*Bonferroni Anpassung für Mehrfachvergleiche

Tabelle 50: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	518,7	30,6	3
	0	565,2	96,5	10
	1	588,0	143,2	3
	Ges	560,8	94,7	16
L N1 nach	-1	496,0	140,6	3
	0	589,2	79,2	10
	1	532,0	55,4	3
	Ges	561,0	91,4	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,60	0,45
vor-nach*Gruppe	2	1,28	0,31
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 51: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach CSeinlage der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Mittelwertunterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	541,6	39,9	5
	0	568,7	72,4	11
	1	637,0	200,7	4
	Ges	575,6	102,8	20
L N1 nach	-1	576,0	123,5	5
	0	574,9	128,7	11
	1	603,0	216,0	4
	Ges	580,8	139,4	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,00	0,96
vor-nach*Gruppe	2	0,19	0,83
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 52: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach CSeinlage der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Mittelwertunterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	502,4	56,6	5
	0	511,3	136,3	17
	1	533,0	120,8	4
	Ges	512,9	119,3	26
L N1 nach	-1	544,0	65,8	5
	0	494,1	108,0	17
	1	505,0	54,7	4
	Ges	505,4	94,3	26

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,00	0,97
vor-nach*Gruppe	2	0,56	0,58
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 53: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach CSeinlage der für PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Mittelwertunterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	725,3	18,9	3
	0	787,6	100,6	10
	1	780,0	48,5	3
	Ges	774,5	83,9	16
L P2 nach	-1	690,7	96,0	3
	0	820,4	118,7	10
	1	693,3	44,2	3
	Ges	772,3	118,6	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,93	0,35
vor-nach*Gruppe	2	1,68	0,22
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 54: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	752,0	58,0	5
	0	770,9	78,7	11
	1	867,0	132,4	4
	Ges	785,4	92,5	20
L P2 nach	-1	782,4	83,5	5
	0	790,5	110,2	11
	1	878,0	162,3	4
	Ges	806,0	115,7	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,32	0,58
vor-nach*Gruppe	2	0,02	0,98
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 55: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach CSeinlage der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Mittelwertunterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	720,8	67,6	5
	0	692,5	157,4	17
	1	752,0	154,4	4
	Ges	707,1	141,2	26
L P2 nach	-1	807,2	67,4	5
	0	689,9	132,9	17
	1	729,0	76,4	4
	Ges	718,5	122,0	26

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,57	0,46
vor-nach*Gruppe	2	1,41	0,26
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 56: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe (1: Verbesserung des Identifikationswertes um mindestens 3 Punkte; 0: Änderung des Identifikationswertes um weniger als 3 Punkte; -1: Verschlechterung des Identifikationswertes um mindestes 3 Punkte). Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	1,9	0,9	3
	0	3,0	2,4	10
	1	4,7	5,2	3
	Ges	3,1	2,8	16
A N1 nach	-1	1,9	3,3	3
	0	2,9	1,7	10
	1	5,2	2,4	3
	Ges	3,1	2,3	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,02	0,90
vor-nach*Gruppe	2	0,03	0,97
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 57: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Amplituden zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	5,8	1,8	3
	0	3,6	2,5	13
	1	3,3	2,8	4
	Ges	3,9	2,5	20
A N1 nach	-1	2,9	2,4	3
	0	5,9	5,2	13
	1	3,2	2,5	4
	Ges	4,9	4,5	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,02	0,88
vor-nach*Gruppe	2	1,50	0,25
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 58: Vergleich der Amplituden von N1 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Amplituden zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A N1 vor	-1	6,5	2,1	3
	0	4,3	2,8	16
	1	5,7	2,0	7
	Ges	4,9	2,6	26
A N1 nach	-1	0,8	0,6	3
	0	3,0	2,6	16
	1	4,2	3,4	7
	Ges	3,1	2,8	26

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	10,13	0,004
vor-nach*Gruppe	2	1,97	0,16
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 59: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden N1 für CO_2 nach Messzeitpunkt. Signifikante Mittelwertdifferenz.

Faktor MW		Faktor MW	SD	P*	Grenzen 95 % Konfidenzintervall für die Differenz
vor (I)	vor (I)				
5,5	2,7	2,8	0,9	0,004	1,0…4,6

*Bonferroni Anpassung für Mehrfachvergleiche

Tabelle 60: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-4,6	0,1	3
	0	-4,3	2,0	10
	1	-4,4	0,4	3
	Ges	-4,4	1,6	16
A P2 nach	-1	-8,3	6,3	3
	0	-5,3	3,3	10
	1	-4,3	2,7	3
	Ges	-5,7	3,8	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	1,21	0,29
vor-nach*Gruppe	2	0,54	0,60
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 61: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-4,2	3,7	3
	0	-4,8	2,8	13
	1	-4,3	0,9	4
	Ges	-4,6	2,5	20
A P2 nach	-1	-6,2	2,7	3
	0	-3,9	2,6	13
	1	-5,9	5,1	4
	Ges	-4,6	3,2	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,64	0,43
vor-nach*Gruppe	2	1,01	0,38
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 62: Vergleich der Amplituden von P2 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Amplituden zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
A P2 vor	-1	-2,3	8,7	3
	0	-10,9	5,0	16
	1	-8,2	4,0	7
	Ges	-9,2	5,7	26
A P2 nach	-1	-8,7	2,6	3
	0	-11,1	5,1	16
	1	-11,5	3,6	7
	Ges	-10.9	4,5	26

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	7,95	0,010
vor-nach*Gruppe	2	2,56	0,10
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 63: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden P2 für CO_2 nach Messzeitpunkt. Signifikante Mittelwertdifferenz.

Faktor MW vor (I)	Faktor MW vor (I)	Faktor MW	SD	p*	Grenzen 95 % Konfidenzintervall für die Differenz
-7,1	-10,4	3,3	1,2	0,01	0,9…5,7

*Bonferroni Anpassung für Mehrfachvergleiche

Tabelle 64: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	580,0	81,2	3
	0	548,8	103,1	10
	1	581,3	104,3	3
	Ges	560,8	94,7	16
L N1 nach	-1	533,3	82,4	3
	0	565,6	104,1	10
	1	573,3	75,1	3
	Ges	561,0	91,4	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	P
vor-nach	1	0,27	0,62
vor-nach*Gruppe	2	0,68	0,53
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 65: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Unterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	608,0	149,9	3
	0	575,4	107,9	13
	1	552,0	60,1	4
	Ges	575,6	102,8	20
L N1 nach	-1	572,0	63,5	3
	0	571,4	162,9	13
	1	618,0	109,1	4
	Ges	580,8	139,4	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,04	0,85
vor-nach*Gruppe	2	0,38	0,69
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 66: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach CSeinlage der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Mittelwertunterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L N1 vor	-1	529,3	94,0	3
	0	498,3	122,2	16
	1	539,4	132,3	7
	Ges	512,9	119,3	26
L N1 nach	-1	566,7	35,9	3
	0	489,5	102,1	16
	1	515,4	89,1	7
	Ges	505,4	94,3	26

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,00	0,96
vor-nach*Gruppe	2	0,29	0,75
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 67: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	780,0	50,1	3
	0	778,4	94,9	10
	1	756,0	95,2	3
	Ges	774,5	83,9	16
L P2 nach	-1	713,3	43,9	3
	0	786,0	134,8	10
	1	785,3	124,1	3
	Ges	772,3	118,6	16

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,09	0,77
vor-nach*Gruppe	2	0,66	0,54
Fehler (vor-nach)	13		

Tabelle 68: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Unterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	824,0	99,9	3
	0	770,5	100,3	13
	1	805,0	65,4	4
	Ges	785,4	92,5	20
L P2 nach	-1	820,0	77,1	3
	0	813,8	121,7	13
	1	770,0	139,4	4
	Ges	806,0	115,7	20

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,00	0,97
vor-nach*Gruppe	2	0,51	0,61
Fehler (vor-nach)	17		

Tabelle 69: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach CSeinlage der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Kein signifikanter Unterschied.

Deskriptive Statistik

	Gruppe	MW	SD	n
L P2 vor	-1	773,3	113,5	3
	0	672,3	121,5	16
	1	758,3	182,8	7
	Ges	707,1	141,2	26
L P2 nach	-1	841,3	48,4	3
	0	674,8	102,4	16
	1	765,7	140,6	7
	Ges	718,5	122,0	26

Test der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	p
vor-nach	1	0,81	0,38
vor-nach*Gruppe	2	0,40	0,68
Fehler (vor-nach)	23		

Tabelle 70: Korrelation zwischen vor Einlage der Schwämmchen ermittelten SDI-Werten, Dauer der Riechstörung und den Amplituden und Latenzen der mit den verschiedenen Reizen erhaltenen Potentiale

vorher		PEA				H_2S				CO_2				Dauer
		A		L		A		L		A		L		
		N1	P2	N1	P2	N1	P2	N1	P2	N1	P2	N1	P2	
S	r	.02	-.10	-.15	-.94	-.33	-.04	-.08	.04	.25	.14	.01	.33	-.35*
	p	.93	.67	.51	.40	.11	.83	.69	.85	.20	.45	.95	.08	.02
D	r	-.22	.15	-.03	.31	-.12	-.11	.18	.24	-.20	.02	-.10	-.08	-.16
	p	.34	.51	.89	.18	.56	.61	.38	.25	.29	.93	.61	.69	.30
I	r	-.18	.22	.24	.35	.10	.05	.06	.32	.10	.42*	-.16	.02	-.48**
	p	.43	.34	.30	.12	.63	.81	.77	.12	.61	.02	.34	.93	.00
SDI	r	-.19	.13	.02	.26	-.15	-.06	.10	.28	.03	.26	.12	.09	-.44**
	p	.42	.58	.95	.33	.48	.79	.65	.17	.88	.18	.53	.65	.00
Daue	r	-.12	-.06	-.15	-.33	.11	.11	.02	-.23	-.37*	-.21	.02	-.01	1
r	p	.59	.80	.52	.15	.61	.61	.94	.26	.05	.28	.91	.95	

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant
** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (zweiseitig) signifikant

Tabelle 71: Korrelation zwischen den Differenzen von nach und vor Einlage der Schwämmchen ermittelten SDI-Werten, Dauer der Riechstörung und den Amplituden und Latenzen der mit den verschiedenen Reizen erhaltenen Potentiale

Differenz		PEA				H_2S				CO_2				Dauer
		A		L		A		L		A		L		
		N1	P2	N1	P2	N1	P2	N1	P2	N1	P2	N1	P2	
S	r	-.12	-.46	-.06	-.35	.50*	.53*	.08	.39	.03	.06	-.23	.05	.34*
	p	.67	.07	.82	.18	.02	.01	.74	.08	.88	.76	.25	.82	.03
D	r	-.48	.15	-.02	-.23	.10	.04	.04	.08	.13	-.04	-.14	-.19	-.09
	p	.06	.57	.94	.65	.67	.88	.67	.75	.53	.84	.48	.35	.57
I	r	.07	.37	.21	.30	.14	-.05	.07	-.09	.33	.20	-.28	-.22	.14
	p	.79	.16	.43	.26	.57	.85	.76	.71	.10	.33	.17	.27	.40
SDI	r	-.31	.19	.08	-.02	.38	.27	.09	.18	.26	.11	-.32	-.21	.18
	p	.24	.49	.78	.93	.10	.24	.71	.43	.19	.60	.11	.30	.28
Dauer	r	.14	-.13	.18	.16	.50*	.34	-.15	.12	-.04	-.07	-.29	-.26	1
	p	.61	.64	.50	.55	.02	.13	.51	.60	.86	.74	.14	.19	

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Zellen, Mediatoren und Zytokine, welche direkt und indirekt durch topische GKS beeinflusst werden (Bachert und Geveart 1999) 21

Tabelle 2: Normwerte des Sniffin´ Sticks Tests mit altersentsprechender Einteilung der Riechleistung in Normosmie, Hyposmie und Anosmie 32

Tabelle 3: bisherige Therapie 40

Tabelle 4: Anteil der Patienten, bei denen bereits eine Cortisonstoßtherapie versucht wurde. 40

Tabelle 5: Einzelergebnisse der Untersuchung der Riechfunktion mittels „Sniffin´Sticks“ vor und nach Einlage der CS 41

Tabelle 6: Veränderung der Riechfunktion durch die Schwämmcheneinlage nach Genese der Riechstörung. 45

Tabelle 7: Direkter Vergleich der einzelnen SDI-Werte der beiden Sitzungen. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. 81

Tabelle 8: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen OEP für den Duftstoff PEA am Ableitort Cz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. 81

Tabelle 9: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen OEP für den Duftstoff H_2S am Ableitort Cz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. 82

Tabelle 10: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen CSEP für den trigeminalen Reizstoff CO_2 am Ableitort Cz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. 82

Tabelle 11: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen OEP für den Duftstoff PEA am Ableitort Pz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. 83

Tabelle 12: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen OEP für den Duftstoff H_2S am Ableitort Pz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. 83

Tabelle 13: Direkter Vergleich der Amplituden N1 und P2 sowie der Latenzen von N1 und P2 der gemessenen CSEP für den trigeminalen Reizstoff CO_2 am Ableitort Pz. Statistik und Test bei gepaarten Stichproben. 84

Tabelle 14: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe 84

Tabelle 15: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff H2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe 85

Tabelle 16: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz nach Messzeitpunkt der Amplitude N1 für H_2S.. 85

Tabelle 17: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den trigeminalen Reizstoff CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe....85

Tabelle 18: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden N1 für CO_2 innerhalb der der Gruppen. 86

Tabelle 19: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den Duftstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 86

Tabelle 20: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den Duftstoff H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 87

Tabelle 21: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den trigeminalen Reizstoff CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe....87

Tabelle 22: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 88

Tabelle 23: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.. 88

Tabelle 24: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.. 89

Tabelle 25: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 89

Tabelle 26: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.. 90

Tabelle 27: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.. 90

Tabelle 28: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe....91

Tabelle 29: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 91

Tabelle 30: Vergleich der Amplituden von N1 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.. 92

Tabelle 31: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden N1 für CO_2 nach Messzeitpunkt....92

Tabelle 32: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe....92

Tabelle 33: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.....93

Tabelle 34: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden P2 für H_2S innerhalb der der Gruppen. 93

Tabelle 35: Vergleich der Amplituden von P2 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.. 94

Tabelle 36: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.....94

Tabelle 37: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 95

Tabelle 38: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.. 95

Tabelle 39: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 96

Tabelle 40: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 96

Tabelle 41: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe... 97

Tabelle 42: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.....97

Tabelle 43: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach CSeinlage der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.. 98

Tabelle 44: Vergleich der Amplituden von N1 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.. 98

Tabelle 45: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden N1 für CO_2 nach Messzeitpunkt.....98

Tabelle 46: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.....99

Tabelle 47: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.....99

Tabelle 48: Vergleich der Amplituden von P2 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 100

Tabelle 49: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden P2 für CO_2 nach Messzeitpunkt.....100

Tabelle 50: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.....100

Tabelle 51: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach CSeinlage der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 101

Tabelle 52: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach CSeinlage der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 101

Tabelle 53: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach CSeinlage der für PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 102

Tabelle 54: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.. 102

Tabelle 55: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach CSeinlage der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 103

Tabelle 56: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.....103

Tabelle 57: Vergleich der Amplituden N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.....104

Tabelle 58: Vergleich der Amplituden von N1 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 104

Tabelle 59: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden N1 für CO_2 nach Messzeitpunkt.....104

Tabelle 60: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.....105

Tabelle 61: Vergleich der Amplituden P2 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.....105

Tabelle 62: Vergleich der Amplituden von P2 vor und nach Einlage der CS der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. 106

Tabelle 63: Paarweise Vergleiche der Mittelwertsdifferenz der Amplituden P2 für CO_2 nach Messzeitpunkt.....106

Tabelle 64: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für den olfaktorischen Reizstoff PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.....106

Tabelle 65: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe.. 107

Tabelle 66: Vergleich der Latenzzeiten von N1 vor und nach CSeinlage der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 107

Tabelle 67: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für PEA gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. Darstellung des Wechselwirkungseffektes zwischen den Gruppen. 108

Tabelle 68: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach Einlage der CS der für H_2S gemessenen OEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe 108

Tabelle 69: Vergleich der Latenzzeiten von P2 vor und nach CSeinlage der für CO_2 gemessenen CSEP am Ableitort Pz in Abhängigkeit von der Gruppe. 109

Tabelle 70: Korrelation zwischen vor Einlage der Schwämmchen ermittelten SDI-Werten, Dauer der Riechstörung und den Amplituden und Latenzen der mit den verschiedenen Reizen erhaltenen Potentiale 109

Tabelle 71: Korrelation zwischen den Differenzen von nach und vor Einlage der Schwämmchen ermittelten SDI-Werten, Dauer der Riechstörung und den Amplituden und Latenzen der mit den verschiedenen Reizen erhaltenen Potentiale 110

7.3. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung der Schleimhaut der Nasenhöhle in Aufsicht auf das Septum von links sowie Ansicht der linken lateralen Nasenwand 5

Abb. 2: Schematische Darstellung des olfaktorischen Signalweges 7

Abb. 3: Schematische Darstellung der zellulären Wirkungsweise von GKS 18

Abb. 4: Schematische Darstellung verschiedener Positionen zur Applikation von Nasentropfen 23

Abb. 5: Bildhafte Darstellung des Untersuchungsablaufs 29

Abb. 6: Sniffin' Sticks zur Bestimmung der Riechschwelle, des Diskriminations- und Identifikationsvermögens 31

Abb. 7: Olfaktometer OM2S 34

Abb. 8: OEP (Stimulus: H_2S, 4 ppm, 200 ms Reizdauer; Ableitort Pz) 35

Abb. 9: Strukturformel Prednisolon 35

Abb. 10: Neuroschwämmchen 35

Abb. 11: Vergleich der Mittelwerte (MW) der in den einzelnen Sniffin´Sticks Tests vor bzw. nach Einlage der CS erreichten Punkte 42

Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Veränderung des Schwellenwertes S nach im Vergleich zu vor Einlage der CS 43

Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der Veränderung des Diskriminationswertes D nach im Vergleich zu vor Einlage der CS 44

Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der Veränderung des Identifikationswertes I nach im Vergleich zu vor Einlage der CS 44

Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der Veränderung des SDI-Summenwertes nach im Vergleich zu vor Einlage der CS 45

Abb. 16: Veränderung der Riechfunktion durch die Schwämmcheneinlage in Beziehung zur Reaktion auf vorherige Cortisonstoßtherapie 46

Abb. 17: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte sowie der Standardabweichung der Basis-Spitze-Amplituden N1 (links) beziehungsweise P2 (rechts) für die einzelnen Reizklassen PEA, H_2S und CO_2 vor und nach Einlage der CS 48

Abb. 18: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte sowie der Standardabweichung der Latenzzeiten der Peaks N1 (links) beziehungsweise P2 (rechts) für die einzelnen Reizklassen PEA, H_2S und CO_2 vor und nach Einlage der CS 48

Abb. 19: Korrelation zwischen Dauer der Riechstörung und erreichten Punkten im Sniffin' Sticks Test 52

8. Thesen

Die lokale Einlage von CS verbesserte das Riechvermögen von Patienten mit sinunasaler, idiopathischer und sonstiger Riechstörung nicht wesentlich.

Eine im Vorfeld erfolgreiche Cortisonstoßtherapie ist kein Prädiktor für den Erfolg einer lokalen GKS-Therapie mittels Neuroschwämmchen.

Die Soforteffekte einer lokalen hochkonzentrierten GKS-Therapie auf das olfaktorische Epithel zeigen sich nicht unmittelbar im Sinne einer Veränderung der Riechleistung.

Durch mechanische Reize könnten antiödematöse Effekte der kurzzeitigen lokalen GKS-Therapie mittels Neuroschwämmchen maskiert werden.

Je länger die Patienten an Riechstörungen leiden, desto schlechter ist ihr Diskriminationsvermögen und umso höher ist ihre Riechschwelle.

9. Dank

10. Eidesstattliche Erklärung