

**Einfluss von Sinupret forte® auf die Veränderungen der Riechfunktion bei
sinunasal bedingten Riechstörungen: eine doppelblinde,
placebo-kontrollierte Studie**

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

-

vorgelegt von
Jens Christian Reden
aus Hofheim/Taunus

-

Dresden 2007

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	3
2.	Einleitung und Zielsetzung	4
3.	Grundlagen	5
3.1.	Anatomie und Funktion der Nasenhaupt- und -nebenhöhlen.....	5
3.1.1.	Entzündliche Veränderungen der Nasenhaupt- und -nebenhöhlen	6
3.2.	Das Riechen.....	8
3.2.1.	Störungen des Riechvermögens	9
3.3.	Therapie sinunasaler Riechstörungen.....	11
4.	Material und Methoden	12
4.1.	Ethik	12
4.2.	Patienten	12
4.3.	Versuchsablauf.....	14
4.3.1.	Zeitablauf der gesamten Untersuchungsperiode	14
4.3.2.	Ablauf jeder einzelnen Sitzung	14
4.4.	Datenerhebung und Auswertung.....	17
4.4.1.	Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung.....	17
4.4.2.	Fragebögen	17
4.4.3.	Psychophysische Messung (Sniffin' Sticks)	20
4.4.4.	Elektrophysiologische Messung (OEP)	21
4.4.4.1.	Das Gerät.....	21
4.4.4.2.	Die Vorbereitung.....	22
4.4.4.3.	Die Messung.....	23
4.5.	Verwendete Therapeutika	25
4.5.1.	Prednisolon.....	25
4.5.2.	Sinupret® / Placebo.....	26
4.6.	Statistik.....	27
5.	Ergebnisse	28
5.1.	Deskriptive Statistik	28
5.2.	Auswertung des Riechtests (Sniffin' Sticks).....	31
5.3.	Auswertung der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens und dessen Veränderungen zwischen den Sitzungen.....	35
5.4.	Auswertung der Fragebögen	39
5.5.	Auswertung der OEP.....	41
6.	Diskussion	42
6.1.	Pathophysiologie der sinunasalen Riechstörung	42
6.2.	Klinische Untersuchungen zu sinunasalen Riechstörungen.....	43
6.3.	Therapieoptionen bei sinunasalen Riechstörungen	45
6.3.1.	Prednisolon.....	45
6.3.2.	Sinupret®	47
7.	Literaturverzeichnis	53
8.	Anhang	57
8.1.	Tabellen.....	57
8.2.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	73
9.	Danksagung	755
10.	Erklärungen	756
11.	Thesen	75

1. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, ein neues Therapieschema bei der Behandlung von sinunasalen Riechstörungen zu untersuchen. Die Arbeitshypothese war, dass mit einem pflanzlichen, entzündungshemmenden Präparat bei guter Verträglichkeit eine längerfristige Besserung des Riechvermögens erzielt wird.

Als Grundlage dieser Untersuchung diente eine kurzzeitige Einnahme von Prednisolon. Die Patienten, bei denen diese Therapie einen positiven Effekt auf die Riechleistung hatte, wurden nach Absetzen des Prednisolons mit dem Phytotherapeutikum Sinupret® bzw. mit einem Placebo behandelt und es wurde überprüft, ob das Sinupret® im direkten Vergleich zu dem Placebo in der Lage ist, der üblichen Regression der Riechleistung entgegenzuwirken. Als abschließende Verlaufskontrolle wurden die relevanten Parameter ein weiteres Mal nach einem therapiefreien Intervall abgefragt. Hiermit sollte der Langzeiteffekt der zu erprobenden Therapie überprüft werden.

Das Ergebnis zeigte, dass in dieser Studie Sinupret® keinen Vorteil gegenüber Placebo in Bezug auf Riechstörungen aufwies. Der Verlauf des Riechvermögens – eine signifikante Besserung durch die 7-tägige Prednisolontherapie und eine anschließende deutliche Regredienz der Riechleistung – zeigte keinen Unterschied zwischen den Patienten der Placebogruppe und denen der Verumgruppe.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten also an, dass durch diese Therapie unter diesen Studienbedingungen kein wesentlicher positiver Effekt durch das Phytopharmakon Sinupret® auf das Riechvermögen erzielt wird. Darüberhinaus zeigte sich als interessantes Nebenergebnis ein deutlicher Einfluss von Nasenpolypen sowohl auf das Riechvermögen als auch auf dessen Ansprechen auf die systemische Prednisolontherapie. Diese Erkenntnis trägt zum besseren Verständnis von sinunasalen Riechstörungen und deren Therapie bei.

2. Einleitung und Zielsetzung

Riechstörungen sind häufig. Für die Betroffenen sind sie zum Teil sehr belastend. In Abhängigkeit von der Ursache dieses Leidens stehen verschiedene therapeutische Ansätze wie z.B. Antibiotika, Glukosteroide oder abschwellende Nasentropfen zur Diskussion. Eine befriedigende und anhaltende Besserung konnte allerdings bislang für kein Behandlungskonzept gezeigt werden. Aus diesem Grund besteht seit langem das Bestreben, in kontrollierten Untersuchungen die Wirksamkeit verschiedener Therapien nachzuweisen.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Arbeitshypothese zu überprüfen, dass mit einem pflanzlichen, entzündungshemmenden Präparat bei guter Verträglichkeit eine längerfristige Besserung des Riechvermögens erzielt wird.

Prednisolon führt bewiesenermaßen in vielen Fällen zu einer signifikanten Besserung der Riechleistung (Blomqvist, Lundblad et al. 2003; Heilmann, Huettenbrink et al. 2004). Daher wurde eine kurzzeitige Gabe von Prednisolon an Patienten mit nachgewiesener Riechstörung als Grundlage für diese Studie gewählt. Konnte ein Therapieerfolg bestätigt werden, wurde der weitere Verlauf des Riechvermögens beobachtet und überprüft, ob das Phytotherapeutikum Sinupret® in der Lage ist, der nach dem Absetzen des Prednisolons üblichen Regression der Riechleistung entgegenzuwirken. Dazu schloss sich an die offene und für jeden Patienten identische Prednisolontherapie ein Therapieblock an, bei dem die Patienten entweder Sinupret® als Verum, oder ein Placebo erhielten (doppelblind, randomisiert). Durch Letzteres konnte die Medikamentenwirkung gegen den natürlichen Verlauf des Riechvermögens nach Beendigung der Prednisolontherapie abgegrenzt werden. Als abschließende Verlaufskontrolle wurden nach einem therapiefreien Intervall die relevanten Parameter ein weiteres Mal abgefragt, um den Langzeiteffekt der zu erprobenden Therapie zu überprüfen.

3. Grundlagen

3.1. Anatomie und Funktion der Nasenhaupt- und -nebenhöhlen

Die Nase gliedert sich in ihrem Inneren in die Nasenhaupthöhle, die von dem mittig angelegten Nasenseptum in zwei Hälften geteilt wird, sowie in das Nasennebenhöhlensystem. Zu diesem gehören die Kieferhöhlen, *sinus maxillares*, die Siebbeinzellen, *cellulae ethmoidales*, die Stirnhöhlen, *sinus frontales* und die Keilbeinhöhle, *sinus sphenoidalis*. Alle Nasennebenhöhlen münden über eigene Ausführungsgänge in die Nasenhaupthöhle, stehen also miteinander in offener Verbindung. Die Oberfläche dieser verschiedenen, ineinander übergehenden Räume ist ausgekleidet mit respiratorischem Flimmerepithel, d.h. es finden sich neben Drüsenzellen auch zahlreiche, mikrovillitragende Zellen in der Mukosa.

Außerdem finden sich in der ganzen Schleimhaut verteilt freie Nervenendigungen des *N. trigeminus*. Sie nehmen Fühl- und Schmerzreize auf und vermitteln somit Eindrücke wie z.B. Kühle, Stechen oder Kitzeln in der Nase. In die Nasenhaupthöhle hinein ragen von lateral ausgehend in der Regel die untere, mittlere und obere Nasenmuschel. Zum einen bewirken diese knöchernen Vorsprünge eine Vergrößerung der Schleimhautoberfläche, zum anderen beeinflussen sie auch die nasalen Strömungsverhältnisse bei der Ein- und Ausatmung.

Die Funktion der Nase ist vielfältig. Die vorrangige Aufgabe besteht darin, die Atemluft auf ihrem Weg von den Nasenlöchern bis hin zu den Alveolen in der Lunge zu befeuchten, zu erwärmen und zu reinigen. Dies geschieht durch den Kontakt zu der relativ großen und spezialisierten Schleimhautoberfläche in den Nasenhöhlen. Des Weiteren wird über die Nase ein Kontakt zur Außenwelt vermittelt, indem über sie olfaktorische und trigeminale Informationen aus der Umwelt aufgenommen werden. Diese können z.B. als Warnsignale, bei der Nahrungssuche bzw. -aufnahme oder auch bei der Ausbildung von Emotionen eine entscheidende Rolle spielen.

3.1.1. Entzündliche Veränderungen der Nasenhaupt- und -nebenhöhlen

Die Schleimhaut des Naseninneren steht in offenem Kontakt zu Reizen aus der Umwelt. Diese strömen ständig mit der Atemluft an dem Epithel vorbei. Um sich vor permanenten Schädigungen zu schützen, die durch diese Reizung verursacht werden können, unterliegen die Schleimhautzellen in der Nase einer sehr hohen Regeneration, d.h. sie erneuern sich in regelmäßigen Zeitabständen; durchschnittlich wird das gesamte Epithel etwa einmal pro Monat komplett erneuert. Trotz dieses effektiven Schutzmechanismus kommt es bei den Schleimhautzellen immer wieder zu Verletzungen und Funktionseinschränkungen, die zum Teil auch über längere Zeit persistieren können.

Als Rhinosinusitis bezeichnet man eine akute oder chronische, bakteriell-, pilz- oder allergisch bedingte, in der Regel von den Nasenhaupthöhlen oder vom Nasopharynx - gelegentlich auch dentogen - fortgeleitete oder stauungsbedingte Entzündung der Nasenschleimhaut, meist auch des Kieferhöhlen- und Siebbeinzellsystems (Ganzer und Arnold 1996). Ihre typischen Symptome sind Schmerzen und/oder Druckgefühl im Bereich der Stirn, der Wangen, hinter den Augen oder in der Mitte des Schädels, eine behinderte Nasenatmung, gesteigerte nasale Sekretion, retronasaler Schleimfluss und gehäuftes Niesen und Husten. Außerdem beklagen die Patienten häufig ein reduziertes Riechvermögen.

Die Diagnostik einer Rhinosinusitis umfasst neben der ausführlichen Anamnese eine hals-nasen-ohrenärztliche Untersuchung inklusive einer Endoskopie der Nase, sowie eine Bildgebung der Nasennebenhöhlen. Hierzu eignet sich die koronare Computertomografie am besten.

Der klinische Befund zeigt meist eine entzündlich gerötete und geschwollene Nasenschleimhaut. Häufig ist eine zähe, schleimige oder eitrige Sekretion zu beobachten. Besonders im mittleren Nasengang ist die Schleimhaut oft hyperplastisch und ihm können Polypen entspringen. Dies sind gestielte oder flächenhaft aufsitzende, ödematöse oder fibrotische Schleimhautprotrusionen im mittleren Nasengang, vom Siebbein oder von der Kieferhöhle ausgehend (Ganzer and Arnold 2001).

Die Polyposis nasi ist wahrscheinlich eine multifaktorielle Erkrankung und häufig mit Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale und mit Aspirin-Sensitivität assoziiert. Sie geht in den meisten Fällen mit einer chronischen Rhinosinusitis einher und gleicht in ihrer klinischen Symptomatik daher der Rhinosinusitis ohne Polypen.

Die entzündliche Veränderung der Nasenhöhlen ist also ein komplexes und sehr belastendes Krankheitsbild mit einer hohen Prävalenz (Mann und Gosepath 2005). Neben anderen ist die Einschränkung des Riechvermögens eines der störenden Symptome, welches häufig zum Therapiewunsch führt.

3.2. Das Riechen

Das Riechen beginnt in der Nase. Zu diesem Zweck ist ein bestimmter Bereich der Nasenhaupthöhle mit rezeptortragenden „Riechzellen“ ausgekleidet. Moleküle aus der Atemluft binden an diese Rezeptoren und das aus dieser Wechselwirkung letztlich resultierende elektrische Signal wird weitergeleitet. Die zentral weiterverarbeiteten Informationen können schließlich in einem subjektiv wahrgenommenen Riecheindruck resultieren.

Die Ausdehnung der für das Riechen verantwortlichen Rezeptorregion, der sogenannten *regio olfactoria*, wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts untersucht und mit einer Größe von bis zu 1.75cm² je Nasenloch am Dach der Nasenhaupthöhle beschrieben (von Brunn 1892). Neuere Studien zeigen, dass dieses Rezeptorareal eine weitaus größere Ausdehnung aufweisen kann. So konnte sowohl in Gewebeproben als auch in funktionellen Messungen Riechepithel bis hin zu den vorderen Anteilen der mittleren Nasenmuschel nachgewiesen werden (Feron, Perry et al. 1998; Leopold, Hummel et al. 2000). Dieses Epithel ist charakterisiert durch wenigstens 4 verschiedene Zelltypen: zilientragende bipolare Rezeptorneurone, Stützzellen, Mikrovillizellen, sowie Basalzellen, die die Vorläuferzellen der Neurone darstellen (Jafek, Murrow et al. 2002). Zusätzlich findet man in der *lamina propria* charakteristische Drüsen (*glandulae olfactoriae*, „Bowman Drüsen“), welche den das Riechepithel bedeckenden Schleim produzieren. In diesen Schleim ragen Fortsätze (Zilien) der bipolaren olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) hinein, die in ihrer Membran die Rezeptorproteine tragen. Die Axone dieser Sensorneurone schließen sich in der *lamina propria* zu den *fila olfactoria* zusammen und gelangen durch kleine Löcher in der Siebbeinplatte, den *foramina cribrosa*, in die vordere Schädelgrube. Hier findet sich ihre erste zentrale Umschaltstation im *bulbus olfactorius*, der eine Länge von ca. 1,2cm (Lang 1989) aufweist und kolbenförmig der *lamina cribrosa* aufliegt. Zur weiteren Verarbeitung werden die ORN auf ein zweites Neuron (Mitralzellen) umgeschaltet. Diese Fasern projizieren über den *tractus olfactorius* zu verschiedenen zentralen Hirnarealen wie dem piriformen Cortex, den Amygdala, oder zum orbitofrontalen Cortex.

Geruchsmoleküle gelangen bei der Inspiration durch den Naseneingang (orthonasal), aber auch bei der Expiration über den Rachen (retronasal) an die *regio olfactoria* und binden nach der Diffusion durch den „Riechschleim“ an die spezifischen Riechrezeptoren. Hier setzen sie eine Signalkaskade in Gang. Der Transduktionsmechanismus umfasst ein stimulatorisches G-

Protein (G_{olf}), welches die Aktivität einer Adenylatcyclase steigert. Die Erhöhung des cAMP-Spiegels führt zur Öffnung von Kationenkanälen, die ein Sensorpotential verursachen. Bei genügend starker Depolarisation wird dieses in ein Aktionspotential umgewandelt, und die Signaltransduktion wird eingeleitet. Neurone, die denselben Rezeptor exprimieren, projizieren mit ihren Axonen auf spezifisch angeordnete *glomeruli* im *bulbus olfactorius* (Axel 1995). Somit entsteht ein spezifischer „Abdruck“ des Geruchs, der nach Weiterleitung in die zentralen Abschnitte des Riechsystems als olfaktorisches „Bild“ wahrgenommen wird. Letztlich handelt es sich also bei der Wahrnehmung von Gerüchen um die Interpretation von Erregungsmustern.

3.2.1. Störungen des Riechvermögens

Unter einer Riechstörung versteht man einen Zustand, bei dem das Riechvermögen im Vergleich zur bisherigen, subjektiven Riechleistung verändert ist, oder sich von dem der Allgemeinbevölkerung deutlich abhebt. Aufgrund dieser Probleme stellen sich jährlich alleine an deutschen Kliniken schätzungsweise über 79.000 Patienten vor und suchen nach Beratung und Therapie (Damm, Temmel et al. 2004).

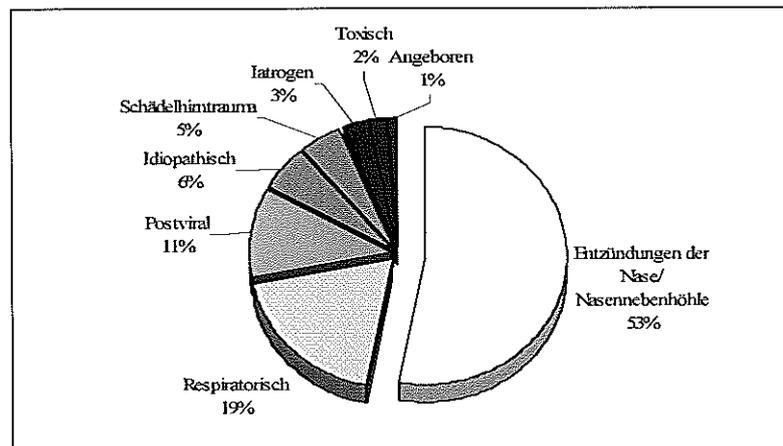
Bei Riechstörungen kann man zwischen qualitativen und quantitativen Veränderungen unterscheiden. Erstere sind dadurch charakterisiert, dass bestimmte Gerüche von dem Patienten als „anders“ als gewohnt bzw. erwartet wahrgenommen werden (Leopold 1995).

Quantitative Störungen des Riechens hingegen beeinflussen die Sensitivität gegenüber Gerüchen. Eine Überempfindlichkeit, die so genannte Hyperosmie (*gr. hyper=über; osmos=der Geruch/Duft*), ist ein sehr seltenes und wenig verstandenes Phänomen. Die Herabsetzung der Riechleistung hingegen tritt sehr häufig auf und kann eine Abschwächung/Dämpfung der Riechempfindungen, oder aber das völlige Ausbleiben von Riecheindrücken bedeuten. Diese Zustände werden als Hyposmie bzw. Anosmie bezeichnet.

Untersuchungen zu der Häufigkeit solcher Riechstörungen zeigten, dass 16% der betrachteten Bevölkerung ein eingeschränktes Riechvermögen aufweisen, mindestens 5% von Ihnen sind funktionell anosmisch (Landis, Konnerth et al. 2004). In der Gruppe der über 53jährigen wurde eine herabgesetzte Riechleistung sogar bei über 25% der Personen festgestellt (Murphy, Schubert et al. 2002).

Verschiedene pathologische Zustände können für eine Riechstörung verantwortlich sein. Häufig sind sinunasale Erkrankungen mit Riechstörungen vergesellschaftet. Weiterhin spielen unter anderem akute virale Infekte der oberen Atemwege und Schädel-Hirn-Traumata eine ursächliche Rolle.

Abbildung 3: Epidemiologische Daten zu Riechstörungen (Damm, Temmel et al. 2004)



Unter der Bezeichnung „sinusal“ werden dabei die Formen zusammengefasst, bei denen die Ursache durch Erkrankungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen entstehen. Dabei kann entweder im Sinne einer konduktiven Störung der Duftstoff das Riechepithel nicht erreichen oder aber der Duftstoff erreicht das Epithel, dieses ist aber in seiner Funktion eingeschränkt (Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde 2004). Typischerweise schildern die betroffenen Patienten das Einsetzen der Riechstörung als schleichend und langsam fortschreitend. Außerdem nimmt der Grad der Einschränkung häufig einen wechselhaften Verlauf, d.h. in unbestimmten Abständen schildern die Patienten Phasen, in denen das Riechvermögen eine vorübergehende Besserung erfährt. Diese Perioden können nur Sekunden, aber auch bis hin zu mehreren Tage andauern. Die Einschränkung des Riechvermögens bedeutet für viele Patienten eine große psychische Belastung und einen hohen Leidensdruck. Auf der einen Seite birgt die Funktionseinbuße des „Warnsystems Nase“ Gefahren; so können z.B. ausströmende Gase oder Rauch nicht rechtzeitig wahrgenommen oder verdorbene Lebensmittel nicht erkannt werden (Santos, Reiter et al. 2004). Andererseits beeinflusst das eingeschränkte Riechvermögen nicht nur das orthonasale Riechen, sondern reduziert auch deutlich die Wahrnehmung bei der Nahrungsaufnahme. Die feinen Aromen von Speisen und Getränken, die normalerweise über den retronasalen Weg vom olfaktorischen System erfasst werden, können nicht mehr wahrgenommen werden. Dies bedeutet für viele Patienten einen deutlichen Verlust an Lebensqualität (Tommel, Quint et al. 2002).

3.3. Therapie sinunasaler Riechstörungen

Riechstörungen, deren Ursache in einer entzündlichen Veränderung der Nasenschleimhaut liegt, bedürfen primär der Therapie dieser Grunderkrankung. Die konservative Therapie der Rhinosinusitis beinhaltet die Bekämpfung der Entzündung der Schleimhaut mittels Antibiotika und/oder Glukocorticosteroiden. Weiterhin kommen zur symptomatischen Behandlung der Rhinosinusitis häufig abschwellende Nasentropfen oder –sprays aus der Gruppe der α -Sympathikomimetika zur Anwendung. Ergänzend können Antiphlogistika, Mukolytika, oder auch verschiedene Phytopharmaka gegeben werden.

Bei erfolgloser konservativer Therapie sowie bei chronischer Sinusitis und Polyposis nasi ist ein operativer Eingriff indiziert. Hierbei werden inzwischen nahezu ausschließlich endoskopische, minimal-invasive Techniken eingesetzt, die zum Ziel haben, die erkrankte Schleimhaut zu entfernen und die Voraussetzungen zu schaffen, dass erneute Entzündungen nicht wieder auftreten.

Zur gezielten Therapie von Riechstörungen werden neben den Steroiden auch Antibiotika, Vitamine oder Spurenelemente wie Zink oder Eisen verordnet (Damm, Temmel et al. 2004). Bislang konnte allerdings nur die Wirksamkeit von Steroiden bei sinunasal bedingten Riechstörungen durch kontrollierte Studien nachgewiesen werden.

In der praktischen Anwendung birgt diese Therapieoption jedoch zwei Probleme. Zum einen muss bei der Einnahme von Steroiden beachtet werden, dass ein breites Spektrum an unerwünschten Nebenwirkungen auftreten kann. Außerdem ist die Anwendbarkeit aufgrund der Kontraindikationen auf ein bestimmtes Patientenkollektiv beschränkt (4.5.1 Prednisolon). Das zweite Problem, das bei der systemischen Steroidtherapie berücksichtigt werden muss, ist die Beobachtung, dass der durch systemische Steroide erzielte Therapieerfolg in den meisten Krankheitsverläufen auf die Dauer der Therapie beschränkt ist; viele Patienten berichten von einer deutlichen Abnahme der wiedergewonnenen Riechfunktion zum Teil unmittelbar nach Beendigung der Einnahme der Medikation. Weder die Verabreichung einer systemischen Erhaltungsdosis des Steroids, noch eine anschließende lokale Anwendung von topischen Steroiden konnten diesen Prozess beeinflussen (Blomqvist, Lundblad et al. 2003). Bislang gibt es keine Untersuchungen zu alternativen, nebenwirkungsarmen Therapiekonzepten, das Riechvermögen auch über die kurzzeitige systemische Steroidtherapie hinaus zu erhalten.

4. Material und Methoden

4.1. Ethik

Der Antrag an die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden zur Durchführung der klinischen Untersuchung am Menschen wurde am 30.7.2004 gestellt und mit Schreiben vom 30.9.2004 genehmigt

Die Studie wurde im Einklang mit den in der geltenden revidierten Fassung der Erklärung von Helsinki niedergelegten ethischen Grundsätzen geplant und durchgeführt.

Nach umfangreicher schriftlicher und mündlicher Information bezüglich der Ziele und Hintergründe sowie der möglichen Nebenwirkungen der Studie unterzeichneten die Patienten die vorgelegte Einverständniserklärung. Die Patienten wurden über ihr Recht aufgeklärt, ohne Angabe von Gründen die Untersuchung abzubrechen, bzw. über das Recht des Untersuchers, den Versuchsteilnehmer von der Studie auszuschließen.

4.2. Patienten

An der Studie nahmen ausschließlich Patienten teil, die sich aufgrund ihrer Riechbeschwerden an der HNO-Universitätsklinik Dresden vorstellten.

Bei entsprechender Anamnese und/oder typischem Spiegelbefund konnte die Verdachtsdiagnose „sinunasale Riechstörung“ gestellt werden. Neben dieser Grundvoraussetzung mussten die Patienten für die Studienteilnahme bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können. Diese richteten sich vorrangig nach den Nebenwirkungen des Prednisolon (Rote Liste 2004).

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

Einschluss	Ausschluss
<ul style="list-style-type: none"> - Der Patient ist zwischen 18 und 75 Jahre alt - Der Patient wurde über Inhalte, Rechte und Zweck der Studie aufgeklärt und hat schriftlich sein Einverständnis zur Studienteilnahme erklärt 	<ul style="list-style-type: none"> - Es besteht der Verdacht auf einen Abusus von Alkohol und/oder Drogen - Der Patient hat innerhalb der letzten 4 Wochen an einer Arzneimittelprüfung teilgenommen - Der Patient leidet an <ul style="list-style-type: none"> • Magen- Darm-Ulzera • Schwerer Osteoporose • Herpes simplex, Herpes zoster (virämische Phase) • Varizellen • Amöbeninfektion • Systemmykosen • Poliomyelitis mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form • Lymphadenitis nach BCG-Impfung • Eng- und Weitwinkelglaukom - Schutzimpfung in den letzten 2 Wochen erfolgt - Schutzimpfung in den nächsten 2 Monaten geplant

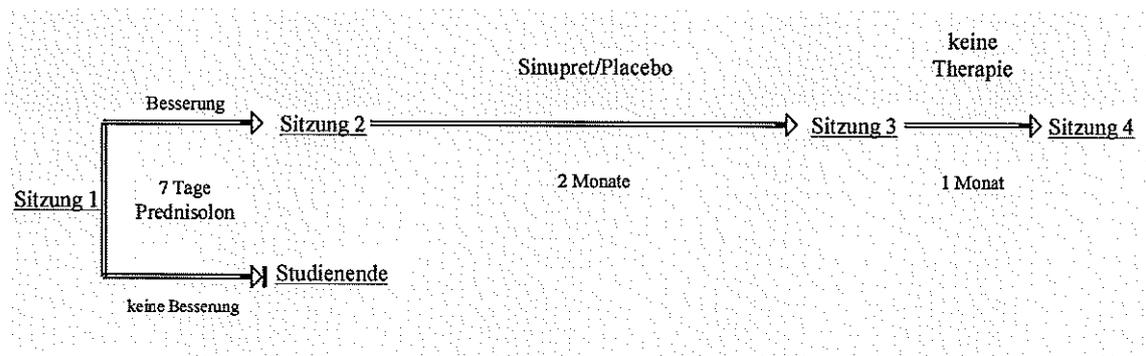
Nach umfangreicher schriftlicher und mündlicher Information bezüglich der Ziele und Hintergründe sowie der möglichen Nebenwirkungen der Studie unterzeichneten die Patienten die vorgelegte Einverständniserklärung. Die Patienten wurden über ihr Recht aufgeklärt, ohne Angabe von Gründen die Untersuchung abbrechen, bzw. über das Recht des Untersuchers, den Versuchsteilnehmer von der Studie auszuschließen.

4.3. Versuchsablauf

4.3.1. Zeitablauf der gesamten Untersuchungsperiode

Eine vollständige Untersuchungsperiode umfasste insgesamt 4 Sitzungen. Jede dieser einzelnen Sitzungen dauerte bis zu 3 Stunden (4.3.2 Ablauf jeder einzelnen Sitzung). Der Zeitabstand zwischen den einzelnen Terminen richtete sich nach der verabreichten Medikation bzw. den unter der entsprechenden Medikation zu beobachtenden Krankheitsverläufen. Daraus ergab sich folgendes Schema:

Abbildung 4: Der zeitliche Ablauf der Studie im Überblick.



Dieser Studienverlauf konnte aus zwei verschiedenen Gründen abgebrochen werden:

- Der Patient war nicht bereit oder in der Lage, die Termine wahrzunehmen.
- Der Patient hatte bei der zweiten Sitzung nicht die erforderliche Besserung des SDI-Wertes um 3 Punkte erreicht. In diesen Fällen wurden die Daten dieser Patienten nicht in die Auswertung mit einbezogen.

4.3.2. Ablauf jeder einzelnen Sitzung

Im Anschluss an die Aufklärung der Patienten über die Studieninhalte und der Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurde mit der Durchführung der einzelnen Sitzungsinhalte begonnen. Diese fand ausschließlich in den Räumen des Arbeitsbereiches Olfaktologie/Gustologie der HNO-Universitätsklinik Dresden statt.

Zu Beginn der ersten Sitzung wurden die Patienten zu ihrer subjektiven Einschätzung ihres Riechvermögens befragt. Dabei standen ihnen als Antwortmöglichkeiten zur Auswahl: sehr gut/gut/normal/schlecht oder sehr schlecht. Anschließend wurden Fragebögen ausgeteilt (4.4.2 Fragebögen), die die Patienten selbstständig und in Ruhe im Warteraum des Arbeitsbereiches ausfüllen sollten. Danach erfolgten die eigentlichen Messungen des Riechvermögens. Begonnen wurde mit der Anwendung der sogenannten „Riechstifte“ (4.4.3 Psychophysische Messung (Sniffin' Sticks)). Diese Untersuchung dauerte ungefähr 30 Minuten und bedurfte der aktiven Mitarbeit der Patienten. Hierauf folgte bei einem Teil der Patienten eine aufwendigere Untersuchung, die Ableitung von evozierten Potentialen (4.4.4 Elektrophysiologische Messung (OEP)). Diese Messung nahm inklusive Erklärungen, Vorbereitungen und anschließendem Nachbereiten etwa 1,5 Stunden in Anspruch.

Nun folgte die Ausgabe des Prednisolons (4.5.1 Prednisolon) und es wurde erneut auf die korrekte Einnahme hingewiesen, sowie auf das Verhalten im Falle unerwartet eintretender unerwünschter Nebenwirkungen. Abschließend wurde der Termin für eine zweite Sitzung 7 Tage später vereinbart.

Die Voraussetzung für die Durchführung der weiteren Sitzungen war eine Besserung des Riechvermögens. Als Kriterium hierfür wurde eine Verbesserung des SDI-Wertes (4.4.3 Psychophysische Messung (Sniffin' Sticks)) um mehr als 3 Punkte angenommen. Wurde dies nicht erreicht, galt der Patient als „drop-out“. Für ihn endete die Studie an diesem Punkt und die bis dahin erhobenen Daten flossen lediglich in die deskriptive Statistik ein. Wurde die Bedingung von einer Besserung des SDI-Wertes um > 3 Punkte erfüllt, war die zweite Sitzung vom Ablauf her der Ersten identisch. Zusätzlich wurde nun erfragt, ob subjektiv eine Verbesserung, Verschlechterung oder keine Änderung des Riechvermögens eingetreten war, und ob unerwünschte Ereignisse oder Arzneimittelwirkungen vorgefallen waren. Außerdem wurde der Fragebogenteil in dieser Sitzung um einen Aspekt ergänzt. Die Prüfmedikation (4.5.2 Sinupret[®] / Placebo) wurde in Analogie zur Ausgabe des Prednisolons mit dem Hinweis auf die regelmäßige Einnahme ausgehändigt. Hierbei wurde nochmals darauf aufmerksam gemacht, dass es sich bei der Prüfmedikation um das Verum (Sinupret[®]) oder ein Placebo handeln kann, und dass die Entblindung erst nach Beendigung der gesamten Studie stattfindet. Der darauf folgende dritte Termin wurde für einen Zeitpunkt etwa acht Wochen später vereinbart.

Die dritte Sitzung unterschied sich von der Vorigen lediglich durch das Ausbleiben einer Medikation im Anschluss an die Messungen. Für die vierte Sitzung wurde ein Zeitpunkt ungefähr 4 Wochen später festgelegt.

Auch die vierte und letzte Untersuchung beinhaltete die Messungen der vorangegangenen Sitzungen. Der Fragebogenteil wurde jedoch wieder auf das Ausmaß der ersten Sitzung reduziert. Abschließend wurde zusätzlich nochmals festgehalten, ob die klinische Prüfung abgebrochen wurde oder ob sonstige Protokollabweichungen aufgetreten waren.

Hiermit endete die Studie für die Patienten und es wurde ihnen angeboten, sich bei weiter bestehendem Leidensdruck erneut in der regulären Sprechstunde vorzustellen.

4.4. Datenerhebung und Auswertung

4.4.1. Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung

Im Rahmen der regulären Sprechstunde wurde bei jedem Patienten eine hals-nasen-ohrenärztliche Untersuchung durchgeführt. Diese beinhaltete neben der Inspektion der Mundhöhle und der Nasenhöhle mit einem Spekulum auch die endoskopische Betrachtung des Naseninneren. Hier wurde eine starre 30°-Optik (Firma Karl Storz, Tuttlingen, D) eingesetzt, mit der die anatomischen Verhältnisse, der Schleimhautstatus sowie sonstige Befunde des Nasen- und Nasenrachenraumes beurteilt wurden. Um konkrete Informationen über eine die Riechstörung eventuell beeinflussende Polyposis nasi zu erhalten, wurde ein etabliertes Staging-Schema angewandt (Lund und Mackay 1993). Dabei wurden bestimmte Wertungen entsprechend dem endoskopischen Befund zugeteilt:

- 0 = Abwesenheit von Polypen
- 1 = Polypen im mittleren Nasengang
- 2 = Polypen außerhalb des mittleren Nasengangs, aber ohne die Nase völlig zu blockieren
- 3 = Polypen, die die Nase völlig verschließen

Weiterhin wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Dabei wurden relevante Informationen zur bestehenden Erkrankung abgefragt. Von Bedeutung für das Verständnis der Krankheit waren dabei u.a. Angaben über Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer, Verlauf der Erkrankung (konstant/progredient/ intermittierend), subjektives Empfinden und bisher ergriffene therapeutische Maßnahmen.

4.4.2. Fragebögen

Die zur Anwendung gekommenen Fragebögen betrafen unterschiedliche Aspekte der Erkrankung, aber auch des allgemeinen Wohlbefindens sowie des emotionalen Status.

Folgende, in der Routine eingesetzte Abfragungen wurden den Patienten ausgehändigt:

- Rhinosinusitis-Behinderungs-Index (RSBI) (Maune, Rudert et al. 1999)
- Spezieller Riechfragebogen (Frasnelli und Hummel 2005)
- Befindlichkeitsskala (Zerssen 1975)
- Lebensqualitätsfragebogen „SF36“ (Bullinger und Kirchberger 1998)

Der RSBI-Fragebogen beinhaltet 30 Fragen, mit denen die Dimensionen der Lebensqualität wiedergegeben werden. Physische, psychische, emotionale, soziale und funktionelle Aspekte der Lebensqualität wurden erfasst. Die Skalen gaben 5 Antwortkategorien vor, die auf einem Intervallskalenniveau von 1 (=sehr selten) bis 5 (=sehr häufig) von den Patienten selbst beurteilt wurden. Alle Fragen wurden so gewählt, dass niedrigere Zahlenwerte bessere Funktionen wiedergeben. Abschließend schätzte der Patient auf einer 7-stufigen Symptomskala insgesamt das Ausmaß der Beeinträchtigung durch seine Nasennebenhöhlenproblematik ein.

Jeder Antwortkategorie wurde dementsprechend ein nominaler Zahlenwert zugeordnet. Aus den Einzelwerten wurde für jeden Patienten das Ergebnis in Form der Summe aller Werte errechnet.

Der spezielle Riechfragebogen („Questionnaire for Olfactory Dysfunction“, QOD) wurde in Anlehnung an den „Tinnitus Fragebogen“ (Goebel und Hiller 1994) entwickelt, um den Einfluss von Riechstörungen auf den Alltag der Patienten besser erfassen zu können.

Dieser besteht aus 52 Fragen, die unterteilt werden können in positive Aussagen, negative Aussagen und sozial erwünschte Aussagen. Die Summenwerte der getätigten Antworten geben Aufschluss über die Lebensqualität, den Wahrheitsgehalt der Antworten sowie den Parosmiestatus des Patienten.

Die Befindlichkeitsskala wurde 1976 von D. von Zerssen erstellt. Sie stellt eine Möglichkeit dar, die aktuelle Stimmungslage einer Person zu bestimmen, und wird häufig bei psychologischen Tests sowie in der Therapiekontrolle angewendet.

Der Gesetzmäßigkeit folgend, dass Stimmungen schlecht beobachtet, jedoch von der Person selbst relativ zuverlässig abgeschätzt werden können, wurde ein Fragebogen bestehend aus 28 Wortpaaren (beispielsweise: aufgeschlossen - gehemmt; guter Dinge - trübsinnig; usw.) erstellt. Nur wenn sich die Patienten gar nicht entscheiden konnten, sollten sie das Feld „weder noch“ markieren.

Um Stimmungsänderungen zu messen, wurde der Fragebogen jeweils zur zweiten und dritten Sitzung ausgefüllt und verglichen.

Der „SF36 Health Survey“ liefert einen Selbstbericht zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus einem Fragebogen mit 36 Fragen, die mehreren Themenbereichen zugeordnet sind. Abgefragt werden 8 Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, sowie die Veränderung der Gesundheit im Vergleich zu verganginem Jahr.

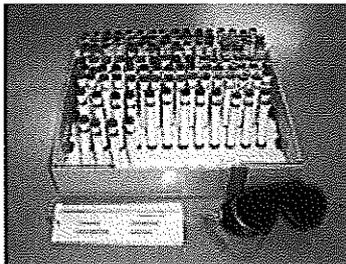
Der Patient soll dabei diejenige Antwortmöglichkeit ankreuzen, die seinem subjektiven Befinden am nächsten kommt.

Die Auswertung erfolgt über die Addition der angekreuzten Beantwortungen pro Skala, wobei für einige Skalen spezielle Gewichtungen einbezogen werden, und bestimmte Transformationsschritte und Umcodierungen der Werte durchgeführt werden müssen.

4.4.3. Psychophysische Messung (Sniffin' Sticks)

Die Prüfung des Riechvermögens wurde mit Hilfe von Riechstiften, den so genannten „Sniffin' Sticks“ durchgeführt (Hummel, Sekinger et al. 1997; Kobal, Klimek et al. 2000). Diese Methode beinhaltet Tests für die Geruchsschwelle, für die Diskriminations- und für die Identifikationsfähigkeit von Gerüchen (Abbildung 5).

Abbildung 5: "Sniffin' Sticks"



Hierbei kommen speziell befüllte Filzstifte zum Einsatz, mit denen die entsprechenden Gerüche für etwa 2 Sekunden ca. 2 cm vor den Nasenlöchern präsentiert werden.

Die Geruchsschwelle für Phenylethylalkohol (PEA) – einem rosenartigen Duft – wird ermittelt über ein Stufenverfahren, bei dem jeweils einer von drei Stiften gewählt werden muss.

Diese drei Stifte werden in randomisierter Reihenfolge angeboten, wobei immer ein Stift den zu erkennenden Duftstoff in einer bestimmten Verdünnung beinhaltet, die beiden anderen ein geruchloses Lösungsmittel (Propylenglykol). Wird einer der beiden „falschen“ Stifte vom Patienten gewählt, so wird ein Stift mit einer höheren Konzentrationsstufe angeboten. Bei zweimaliger richtiger Erkennung des mit Duftstoff befüllten Stiftes kommt anschließend der Stift der nächst niedrigeren PEA-Konzentrationsstufe zum Einsatz. Der Mittelwert der letzten 4 von insgesamt 7 erhaltenen Umschlagpunkten bildet den Wert für die Geruchsschwelle.

Der zweite Untertest untersucht die Fähigkeit, verschiedene Gerüche von einander zu unterscheiden. Es werden wieder nacheinander 16 Tripletts von Riechstiften angeboten, wobei jeweils zwei der Stifte den gleichen Duftstoff enthalten und der Dritte einen anderen. Aufgabe des Patienten ist es, den Stift mit dem „anderen“ Duft zu erkennen.

Bei diesen beiden ersten Untertests tragen die Patienten eine Schlafbrille, um sich ausschließlich auf die olfaktorischen Informationen zu konzentrieren.

Um die Fähigkeit zu überprüfen, Gerüche zu identifizieren, werden nacheinander 16 verschiedene Stifte angeboten. Die Aufgabe ist es, den Geruch eines jeden dieser Stifte einem Begriff aus einer Liste von jeweils vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten zuzuordnen.

Die Summe der Ergebnisse dieser drei Untertests führt zu dem so genannten SDI-Wert (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) mit einer maximalen Punktzahl von 48. Ein Wert von 31 Punkten oder mehr steht für eine Normosmie, ein Wert zwischen 15 und 31 weist auf ein eingeschränktes Riechvermögen im Sinne einer Hyposmie hin, und beim Erreichen von 15 Punkten oder weniger wird eine funktionelle Anosmie angenommen (Kobal, Klimek et al. 2000).

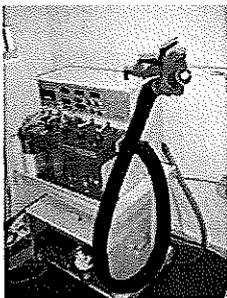
4.4.4. Elektrophysiologische Messung (OEP)

4.4.4.1. Das Gerät

Bereits 1965 gelang es das erste Mal, eine ganz spezifische Hirnaktivität nach olfaktorischer Reizung beim Menschen darzustellen – die olfaktorisch evozierten Potentiale (Finkenzeller 1965). Um jedoch vergleichbare und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, bedurfte es einer intensiven Weiterentwicklung der technischen Mittel.

Das heutzutage standardisierte Verfahren, olfaktorisch evozierte Potentiale zu erfassen, bedient sich eines sogenannten Olfaktometers. Mit Hilfe dieses komplexen Gerätes ist es möglich, Duft- bzw. Reizstoffe mit genau definierter Reizdauer und -konzentration anzubieten. Darüber hinaus schafft das Olfaktometer weitere wichtige Voraussetzungen zur optimalen Applikation der entsprechenden Reize. Es ermöglicht, die Reize nahezu rechteckförmig anzubieten, d.h. mit einer steilen Anstiegsflanke von unter 20ms werden mehr als 66% der vollen Konzentration erreicht. Nur so wird gewährleistet, dass eine möglichst große Anzahl kortikaler Neurone synchron aktiviert werden und dadurch ein sichtbares Potential entsteht. Des Weiteren ist es nötig, die mechanische Begleitreizung bei der Stimulation zu vermeiden, da Schmerzen, Sekretion und Schwellung der Mukosa die Messung und die Compliance des Patienten ungünstig beeinflussen (Mohammadian, Schaefer et al. 1999). Um dies sicher zu stellen, werden die Reize in einen kontinuierlich fließenden Luftstrom eingebettet, der auf Körpertemperatur erwärmt und ausreichend mit Luftfeuchtigkeit angereichert ist.

Abbildung 6: Olfaktometer OM2S



In vorliegender Studie kam das Olfaktometer OM2S der Firma Burghart zur Anwendung (Burghart Elektro- und Feinmechanik, Wedel, D).

Dieses stellt ein offenes System dar, in dem von extern Luft bzw. Duft- oder Reizgase eingespeist werden, und nach spezifischer Aufarbeitung innerhalb des Gerätes schließlich durch ein Nasenstück an die Nase des Patienten gelangen, und hier die erwartete Reizantwort auslösen sollen.

Das Olfaktometer wird neben einiger manueller Grundeinstellungen über einen PC mittels der eigens dafür entwickelten Software „OM2S1“ bedient (Kobal, Erlangen, D). Hierüber kann das Gerät kalibriert und anschließend der gesamte Messablauf gesteuert werden. Dazu werden vorher die gewünschten Reizklassen (verwendeter Reizstoff bzw. Duftstoff und dessen Konzentration) und die Reizsequenzen (Reizart, Reizdauer und Interstimulusintervall) festgelegt.

Im Olfaktometer integriert ist ein 8-kanaliger Verstärker (Bandpass 0,2-30Hz). Die hier verstärkten Signale wurden digitalisiert (analog/digital-Wandler, MIO-16X, National Instruments, Austin, TX, USA), mit einer Abtastrate von 250Hz über 2048ms aufgezeichnet und standen so der weiteren Auswertung zur Verfügung.

4.4.4.2. Die Vorbereitung

Zur Vorbereitung der Messung der evozierten Potentiale nahm der Patient auf dem Untersuchungsstuhl Platz und wählte eine bequeme Sitzposition, die er für den Untersuchungszeitraum von etwa einer Stunde beibehalten konnte, ohne sich bewegen zu müssen oder an Aufmerksamkeit zu verlieren. Um die Elektroden zur Ableitung der evozierten Potentiale anzubringen, mussten erst die genauen Elektrodenpositionen bestimmt werden. Mit einem Maßband wurden die Größenverhältnisse des Kopfes vermessen und dann ein passendes Lochband zwischen zwei Fixpunkten, der Glabella und der *protuberantia occipitalis*, angelegt. Die so entsprechend dem 10/20-Schema ermittelten Positionen konnten nun mit einem Stift auf der Kopfhaut markiert werden. Gewählt wurden die Positionen Fz, Cz, Pz, C3 und C4. Die entsprechenden Hautstellen wurden nun auf einer Fläche von ca. 0,5x0,5 cm mit einem Wattestäbchen und einem speziellen Hautreinigungsmittel (Omni Prep®, D.O.Weaver&Co., Aurora, CO, USA) vorbehandelt und mit einer dünnen Schicht Elektrodenpaste (EC2™, Grass Instruments Division, Astro Med Inc., Warwick, RI, USA) bestrichen. Die verwendeten goldbeschichteten EEG-Napfelektroden (Grass Instruments Division, Astro Med Inc., Warwick, RI, USA) wurden mit einer etwa erbsengroßen Menge selbiger Paste gefüllt und vorsichtig auf die vorbereiteten Hautpartien gedrückt. Zusätzlich zu den Ableitpositionen wurden an fünf weiteren Stellen auf gleiche Weise Elektroden angebracht: an der Position Fp2 über der rechten Augenbraue, um vertikale Augenbewegungen, so genannte Zwinkerartefakte, zu erfassen, an beiden Ohrläppchen (A1 und A2) als Referenzelektroden und an rechtem und linkem Mastoid als Erdungselektroden. Über Steckverbindungen wurden die Elektroden mit dem EEG-Vorverstärker verbunden.

Vor dem Beginn der eigentlichen Messung wurde dem Patienten ein Computerspiel erklärt, welches er während der gesamten Messung spielen sollte. Hierzu schaute er auf einen in Augenhöhe aufgestellten Monitor, auf dem ein kleiner Punkt und ein größeres, sich

unregelmäßig bewegendes Quadrat zu sehen waren. Mit Hilfe eines Joysticks sollte der Patient nun versuchen, den kleinen Punkt in das Quadrat zu lenken und ihn hier zu halten. Abschließend wurden dem Patienten Kopfhörer aufgesetzt und das angeschlossene Tonbandgerät gestartet. Das eingespielte weiße Rauschen bei ca. 60dB verhinderte unerwünschte akustische Einflüsse von außerhalb der eigentlichen Versuchsanordnung. Nun konnte auch der sichtschießende Vorhang zugezogen werden, so dass der Patient keine ablenkenden Bewegungen im Raum wahrnahm. Eine Digitalkamera mit Fokus auf den Kopf und Oberkörper des Versuchsteilnehmers erlaubte eine Kontrolle über dessen Bewegungen und über unvorhergesehene Ereignisse. Dadurch wurden die Sicherheit und der reibungslose Versuchsablauf gewährleistet, ohne den Patienten abzulenken.

4.4.4.3. Die Messung

Die eigentliche Reizapplikation erfolgte mittels Olfaktometer (4.4.4.1 Das Gerät) Angeboten wurden drei verschiedene Reizstoffe: zur Erfassung olfaktorisch evozierter Potentiale wurden Reize mit Schwefelwasserstoff und mit Phenylethylalkohol verabreicht, intranasale trigeminale Ereignisse wurden durch Kohlendioxid ausgelöst.

Mit Hilfe der Software „OM2S1“ wurden nicht nur die spezifischen Reizeinstellungen definiert und gesteuert, auch die reizsynchrone Aufnahme der digitalisierten Signale erfolgte über dieses Programm. So wurde automatisch 500ms vor Reizbeginn die Aufzeichnung begonnen. Der Mittelwert des EEGs der 500ms Pre-stimulus-Periode diente als Grundlinie für die Amplitudenmessungen. Nach dem Reiz wurden zur Erfassung des eigentlichen Potentials weitere 1548ms EEG-Aufnahme gespeichert, insgesamt also 2048ms lange Abschnitte aufgezeichnet. Dieses Zeitfenster wurde nach den zu erwartenden Potentialdauern und -latenzen gewählt.

Bei der Messung von evozierten Potentialen ist es wichtig, Synchronisationen der Wellen im EEG zu vermeiden, da diese das eigentliche Potential verdecken und so die Auswertung negativ beeinflussen würden. Solche Synchronisationen entstehen, wenn der Wachheitszustand des Patienten nachlässt. Um die Vigilanz stabil zu halten, wurden die Versuchsteilnehmer deshalb angewiesen, sich auf das beschriebene Computerspiel (4.4.4.2 Die Vorbereitung) zu konzentrieren.

Die evozierten Potentiale wurden nach Abschluss der Messungen auf ihre Auswertbarkeit hin untersucht, d.h. diejenigen Aufzeichnungen wurden eliminiert, die durch verrauschte Signale, oder aber durch Augenzwinkern oder andere Bewegungen der Patienten kontaminiert und dadurch nicht zu verwerten waren. Die bereinigten Messergebnisse wurden gemittelt und auf das sichere Vorhandensein eines OEP hin untersucht. Bei diesen Auswertungsschritten kam die Software *Bompe.03* (Kobal, Erlangen, D) zur Anwendung.

4.5. Verwendete Therapeutika

4.5.1. Prednisolon

Prednisolon ist ein synthetisches Glucocorticoid, das im klinischen Alltag zur Behandlung verschiedener Krankheitsbilder eingesetzt wird. Ein wichtiges Indikationsgebiet sind entzündliche Erkrankungen wie Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, nephrotisches Syndrom, etc. Der hierbei ausgenutzte antiinflammatorische Effekt kommt über verschiedene Mechanismen zustande: über einen genomischen Weg induziert das Prednisolon die Transkription von antiinflammatorischen Proteinen und hemmt direkt und indirekt die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen. Spezifische und unspezifische nicht-genomische Effekte modulieren zusätzlich den zellulären Energiestoffwechsel, was wiederum auf die Immunfunktion der Zelle Einfluss nimmt.

Die hohe therapeutische Potenz wird begleitet von einer Reihe unerwünschter Begleiterscheinungen, die bei längerfristiger Anwendung eintreten können (Tabelle 6).

Die Cushing-Schwellendosis, also die Dosis, ab der bei chronischer Anwendung die Entwicklung eines Cushingsyndroms wahrscheinlich ist, liegt für Prednisolon bei 7,5mg pro Tag.

In dieser Studie wurde eine Tagesdosis von 30mg über 7 Tage gewählt. Erfahrungen zeigten, dass diese relativ kurze Behandlungsdauer ausreicht, einen Therapieerfolg bei Riechstörungen zu erzielen. Die Kürze dieser Therapie erlaubte es, auf ein Ausschleichen der Dosis zu verzichten, ohne dabei eventuelle Rebound-Effekte zu provozieren. Außerdem vereinfachte die konstante Dosis die Einnahme des Medikamentes gegenüber den häufig verordneten Stufenschemata mit absteigender Dosierung, und erhöhte somit die Compliance der Patienten. Die Patienten erhielten dementsprechend eine Packung mit 7 x 20mg und 14 x 5mg Prednisolontabletten (Jenapharm, Jena, D). Diese sollten jeweils morgens nach dem Frühstück mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

4.5.2. Sinupret® / Placebo

Sinupret® (Bionorica AG, Neumarkt, D) ist eine therapeutische Alternative zur Behandlung der akuten und chronischen Rhinosinusitis. Es ist ein Kombinationspräparat aus fünf pflanzlichen Wirkstoffen.

Sinupret® ist in Tropfen- sowie in Drageeform im Handel erhältlich. Letztere werden mit unterschiedlichen Wirkstoffmengen angeboten.

Die aktuell zur Anwendung gekommenen Sinupret® forte Dragees beinhalten:

- Eisenkraut (*Herba Verbena*), gepulvert 36mg
- Enzianwurzel (*Radix Gentianae*), gepulvert 12mg
- Gartensauerampferkraut (*Herba Rumicis*), gepulvert 36mg
- Holunderblüten (*Flores Sambuci*), gepulvert 36mg
- Schlüsselblume mit Kelch (*Flores Primulae*), gepulvert 36mg

Die Patienten wurden angewiesen, 3mal täglich 1 Dragee unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Äußerlich war nicht zu erkennen, ob es sich bei den Dragees um das Verum Sinupret® oder um das Placebo handelte. Alle Tabletten waren farblich identisch (grün) und hatten eine runde, bikonvexe Form mit glatter Oberfläche mit einer Höhe von ca. 5,8mm und einem Durchmesser von ca. 10,5mm.

Die Chargen für die Prüfmedikation wurden von der Firma Bionorica bereitgestellt, die auch die Stratifizierung und Randomisierung übernommen hatte.

Jedem Patienten wurden insgesamt 192 Dragees der Prüfmedikation (Sinupret®/Placebo) übergeben. Diese waren abgepackt in 8 Blistern á 24 Dragees; diese wiederum befanden sich in einem ca. 10x10x6cm großen Pappkarton, der mit 2 Klebestreifen gekennzeichnet war. Auf diesen waren notiert: der Studiencode, die Patientenummer, die Chargennummer, sowie das Haltbarkeitsdatum der Medikation. Einer dieser Klebestreifen wurde von der Packung entfernt und zusammen mit dem entsprechenden Prüfbogen aufbewahrt, der andere verblieb auf der mitgegebenen Packung. Somit war im Anschluss an die Medikamenteneinnahme ein Abgleich mit den Prüfunterlagen möglich.

4.6. Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit der Software *SPSS* (Statistical Packages for Social Sciences, Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) durchgeführt. T-Tests bei unabhängigen Stichproben wurden angewandt, um signifikante Abweichungen der Mittelwerte verschiedener Parameter zwischen den Therapiegruppen zu erkennen. Abweichungen der Mittelwerte zwischen den einzelnen Sitzungen wurden für beide Gruppen mit T-Tests bei gepaarten Stichproben untersucht. Einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) dienten der Erkennung von Zusammenhängen zwischen quantitativen, abhängigen Variablen wie den SDI-Werten und einzelnen Faktorvariablen wie dem Riechvermögen (An-/Hyp-/Normosmie), den subjektiven Einschätzungen des Riechvermögens oder dem Grad der Änderung des SDI-Wertes. Der lineare Zusammenhang zwischen dem Alter und den SDI-Werten sowie dessen Differenzen wurden mithilfe bivariater Korrelationen berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1. Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden 55 Patienten in die Studie aufgenommen, davon 32 Männer und 23 Frauen. Ihr Alter lag zwischen 22 und 69 Jahren, im Mittel bei 53,3 Jahren.

Insgesamt 19 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen (drop-outs); 18 von ihnen erzielten bei der 2. Sitzung nach Prednisoloneinnahme keine Besserung des SDI-Wertes von mehr als 3 Punkten oder befanden sich auch nach nomineller Besserung noch im anosmischen Bereich ($SDI \leq 15$). Ein Patient (Pat.-Nr. 6) konnte aufgrund äußerer Umstände (Verkehrsunfall) die Sitzungen 3 und 4 nicht wahrnehmen.

Verwertbare Daten (exklusive drop-outs) konnten demzufolge von 36 Patienten gewonnen werden (17 Frauen, 19 Männer). Hier betrug das mittlere Alter 52,2 (22-67 Jahre). Unter ihnen befanden sich 4 Raucher.

Die Entblindung der Prüfmedikation fand nach Abschluss der letzten Untersuchung statt. Es ergab sich eine Verteilung der Patienten in eine Placebogruppe (PG) mit 20 Teilnehmern und eine Verumgruppe (VG) mit 16 Teilnehmern.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik zu den Patienten

	Gruppe	n	Mittelwert	SD	SEM	T-Test für die Mittelwertgleichheit		
						T	df	Signifikanz (2-seitig)
Alter (Jahre)	Placebo	20	53 (34-67)	9,3	2,1	0,513	34,0	0,611
	Verum	16	51,2 (22-67)	11,9	3,0			
Größe (cm)	Placebo	20	171,8 (163-186)	7,1	1,6	-0,347	26,5	0,731
	Verum	16	172,8 (158-186)	9,8	2,5			
Gewicht (kg)	Placebo	20	77,5 (53-97)	12,0	2,7	-0,449	34,0	0,657
	Verum	16	79,8 (53-115)	18,6	4,7			
Sinusitis seit* (Jahre)	Placebo	10	9,1 (1-24)	8,7	2,7	-0,475	21,0	0,640
	Verum	13	11,1 (3-35)	10,7	3,0			
Riechstörung seit (Jahre)	Placebo	20	9,5 (1-30)	9,1	2,0	1,235	29,9	0,226
	Verum	16	6,3 (1-20)	4,9	1,2			

* 10 Patienten aus der PG und 3 Patienten aus der VG konnten keine Aussage zu der Dauer ihrer Erkrankung treffen

Die Verteilung der Frauen und Männer war in beiden Gruppen homogen (PG w:m=9:11; VG w:m=8:8). Das mittlere Alter dieser beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant (t-Test bei unabhängigen Stichproben: p=0,611): PG 53 Jahre (34-67; SD 9,3; SEM 2,1) und VG 51,2 Jahre (22-67; SD 11,9; SEM 3). Auch Größe und Gewicht, ebenso wie die Erkrankungsdauer der Sinusitis bzw. der Riechstörung variierten nicht signifikant zwischen den Patientengruppen (Tabelle 2)

Eine für die Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe wichtige Voraussetzung war, dass sich das Ausgangsniveau der Riechleistung der Patienten nicht zwischen den Gruppen unterschied.

Tabelle 3: Vergleich der Ergebnisse der Riechtests zwischen den Teilnehmergruppen

	Gruppe	n	Mittelwert	SD	SEM	T-Test für die getrennte Stichproben		
						T	df	Signifikanz (2-seitig)
SDI	Placebo	20	14,3	5,6	1,2	-1,205	24,9	0,240
	Verum	16	17,3	8,5	2,1			
Schwelle	Placebo	20	1,5	2,2	0,5	-1,130	34,0	0,266
	Verum	16	2,5	2,8	,7			
Diskrimination	Placebo	20	6,4	1,7	,4	-1,416	23,3	0,170
	Verum	16	7,6	2,9	0,7			
Identifikation	Placebo	10	6,4	2,8	,6	-0,699	24,9	0,491
	Verum	13	7,2	4,2	1,0			
Subj. Einschätzung d. Riechvermögens	Placebo	20	4,6	0,5	0,1	0,862	34,0	0,395
	Verum	16	4,4	0,6	0,1			

In der Placebogruppe waren 14 Patienten anosmisch und 6 hyposmisch, während in der Verumgruppe 7 An- und 9 Hyposmiker teilnahmen. Diese Verteilung unterschied sich nicht signifikant voneinander ($\chi^2[df1]=2,5; p=0,106$).

Ein Teil der Patienten hatte bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits verschiedene Therapien gegen ihre sinusitischen Beschwerden und gegen ihre Riechstörung erhalten (vgl. Tabelle 4 und Abbildung 7):

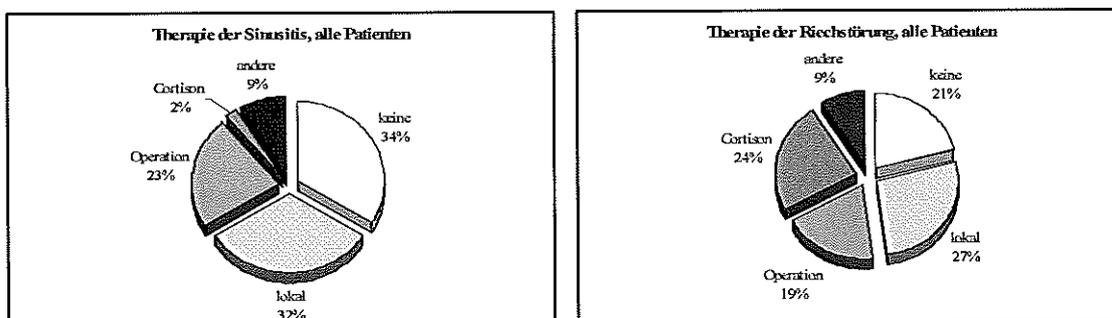
- lokale: Nasensprays, Nasenspülungen, Inhalationen, hohe Einlagen, Nasenpflege
- OP: NNH-OP, Polypektomie, Septum-OP
- Cortison: Prednisolon oral, Cortisoninfusion
- andere: Akupunktur, α -Liponsäure, Sinupret[®], Antibiotika, O₂-Therapie

Tabelle 4: Angewandte Therapieformen zur Behandlung der Sinusitis bzw. Riechstörung

		Therapie der Sinusitis						Therapie der Riechstörung					
		keine	lokale	OP	Cortison	andere	2 od. mehr*	keine	lokale	OP	Cortison	andere	2 od. mehr*
n	Placebo	12	4	6	1	1	2	5	9	6	9	3	7
	Verum	3	10	4	0	3	6	7	7	5	5	2	6

* Diese Patienten haben mindestens 2 verschiedene Therapieformen angewandt

Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der angewandten Therapieformen zur Behandlung der Sinusitis bzw. Riechstörung



Der Grad der Polyposis nasi wurde endoskopisch nach Lund festgelegt und seitengetreunt, sowie insgesamt als Wert des stärker betroffenen Nasenlochs festgehalten. Wie in Tabelle 5 sichtbar, lag bei keinem der Patienten eine Polyposis nasi 3. Grades vor (vollständige Verlegung mindestens einer Nasenseite durch Polypen).

Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Polypengraden

(0 = Abwesenheit von Polypen; 1 = Polypen im mittleren Nasengang; 2 = Polypen außerhalb des mittleren Nasengangs, aber ohne die Nase völlig zu blockieren; 3 = Polypen, die die Nase völlig verschließen

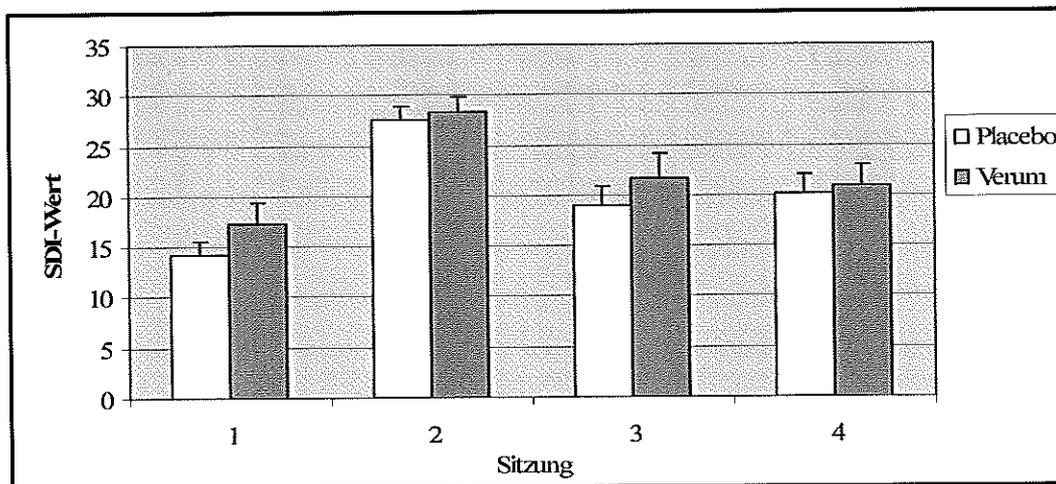
		Polypengrad											
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
		rechts				links				insgesamt			
n	Placebo	10	7	3	0	9	8	3	0	7	10	3	0
	Verum	8	6	2	0	10	3	3	0	8	5	3	0

5.2. Auswertung des Riechtests (Sniffin' Sticks)

Die Grundvoraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine Besserung des SDI-Wertes um mehr als 3 Punkte am 2. Untersuchungstermin nach Prednisoloneinnahme. Die Veränderungen lagen zwischen 3,25 und 29 Punkten (SEM 1,23), und unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Therapiegruppen. Eine subjektive Verbesserung verspürten die Patienten im Durchschnitt nach 2,8 Tagen (1-7 Tage; SEM 0,3).

Der weitere Verlauf des Riechvermögens in beiden Gruppen, ausgedrückt als SDI-Wert gemessen an jedem der vier Sitzungen, ist in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8: Mittelwerte der Ergebnisse des Riechtests für die einzelnen Sitzungen

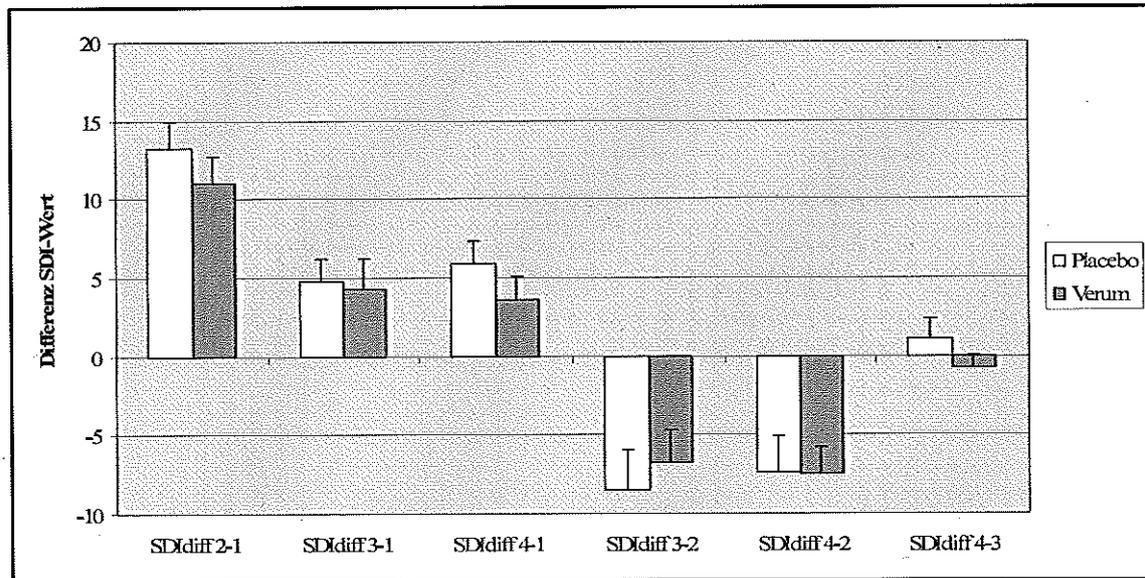


Der Hypothese folgend, dass Sinupret® einen positiven Einfluss auf das Riechvermögen im Verlauf der Untersuchung nimmt, wurden die SDI-Werte miteinander verglichen. Als entscheidender Parameter galt dabei der direkte Vergleich der SDI-Werte zwischen dem Ausgangsniveau und den Folgeuntersuchungen, ausgedrückt in der Differenz dieser Werte.

Hierbei zeigte sich, dass sich das Ausmaß der Veränderungen zwischen den Sitzungen signifikant verringerte. Während zwischen der ersten und zweiten Sitzung – also direkt nach der Prednisoloneinnahme - eine Verbesserung des Wertes von durchschnittlich 13,2 bzw. 11,1 (Placebo bzw. Verum) auftrat, betrug die Differenz zwischen Sitzung 1 und 3 nur noch 4,8 bzw. 4,3, und zwischen Sitzung 1 und 4 waren es 5,9 bzw. 3,6 Punkte. (Abbildung 9)

Diese Unterschiede zum Ausgangsniveau waren alle statistisch signifikant (t-Test bei gepaarten Stichproben: $p < 0,001 - 0,037$, s. Anhang Tabelle 7).

Abbildung 9: Differenzen der SDI-Werte (SDIdiff) zwischen den einzelnen Sitzungen für beide Gruppen



Der Test der Innersubjekteffekte jedoch zeigte kein Einfluss der Behandlung auf diese Veränderungen ($F[df=2]=0,28$; $p=0,67$; s. Anhang, Tabelle 8), das Ausmaß der Veränderungen der SDI-Werte unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant.

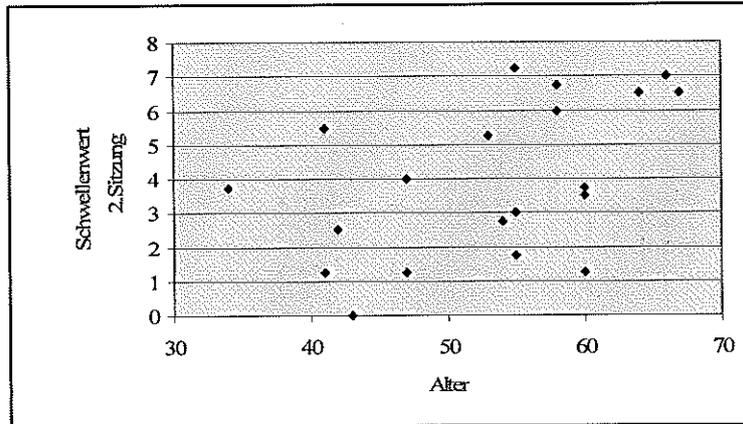
Der Vergleich zwischen den einzelnen Sitzungen ist ebenso für jeden einzelnen der 3 Subtests möglich. In diesen bestätigt sich durchgehend und für beide Patientengruppen die signifikante Veränderung der Werte zwischen den Sitzungen, jedoch spielte auch bei dieser Betrachtung der Faktor „Gruppe“ (Placebo/Verum) keine signifikante Rolle (Anhang, Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11).

Bei der Untersuchung eines geschlechtsspezifischen Unterschiedes war der durchschnittliche Diskriminationswert der weiblichen Patienten der PG in der 2. Sitzung signifikant besser als der der männlichen Patienten: weiblich 12,9 Punkte (SEM 0,5) vs. männlich 10,8 Punkte (SEM 0,7; $p=0,38$). Darüber hinaus hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Das Alter der Patienten nahm keinen Einfluss auf den SDI-Wert bzw. dessen Änderung. Dies galt sowohl für das gesamte Kollektiv ($n=36$) als auch für die beiden Gruppen, Verum und Placebo getrennt.

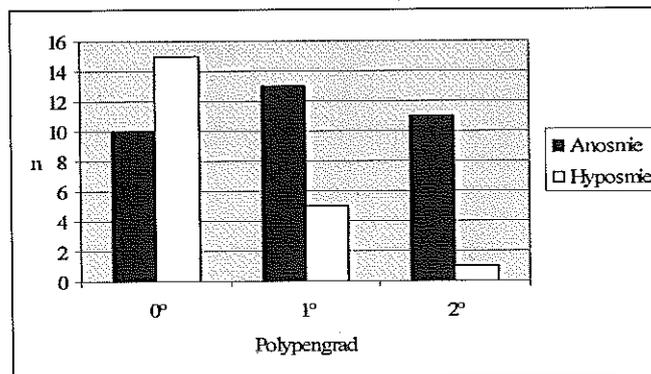
Bei differenzierter Betrachtung der Korrelationen zwischen dem Alter und den einzelnen Subtests der Riechprüfungen zeigte sich lediglich ein Zusammenhang zum Schwellenwert der 2.Sitzung in der PG ($r_{20}=0,484$; $p=0,031$; Abbildung 10).

Abbildung 10: Korrelation zwischen Schwellenwert der 2. Sitzung und dem Alter in der PG



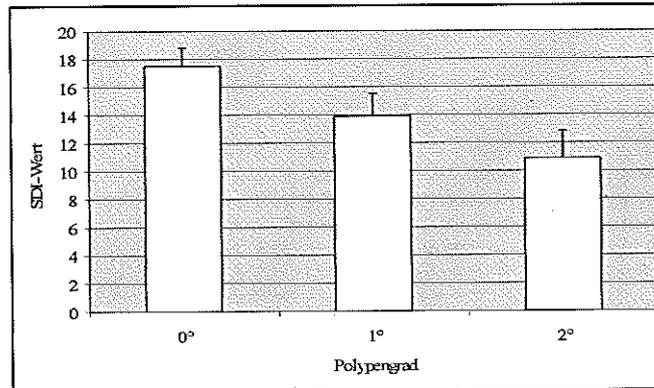
Schließlich wurde auch der Einfluss einer Polyposis nasi auf das Riechvermögen und dessen Ansprechen auf die Medikation untersucht. Es zeigte sich bei der Betrachtung aller Patienten (n=55), dass der Grad der Polyposis als Zeichen des Ausmaßes der Sinusitis in signifikantem Zusammenhang zu der Einteilung der Riechstörung in Anosmie und Hyposmie zu Beginn der Studie stand ($\chi^2[df2]=10,4; p=0,006$). Während über die Hälfte der Patienten ohne Polypen hyposmisch waren, wiesen Patienten mit ausgeprägter Polyposis nasi ($1^\circ < 2^\circ$) deutlich häufiger eine funktionelle Anosmie auf (Abbildung 11).

Abbildung 11: Riechvermögen in Abhängigkeit vom Grad der Polyposis nasi in der ersten Sitzung



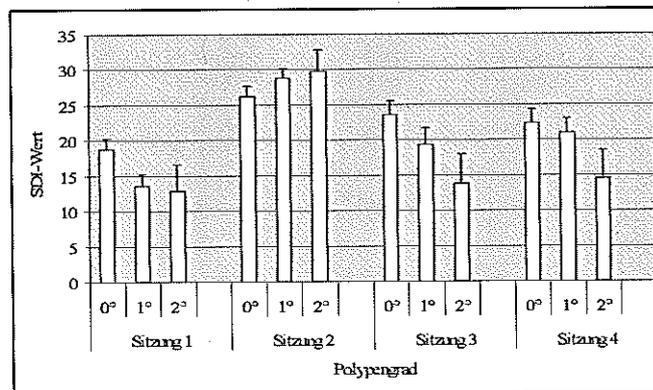
Auch die direkte Betrachtung des SDI-Wertes und des Grades der Polyposis zeigte, dass desto schlechtere Werte erzielt werden, je mehr die Nasenhaupthöhle durch polypöses Gewebe verlegt ist ($F[df2]4,3; p=0,018$).

Abbildung 12: SDI-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Polypengrad in der ersten Sitzung



Dieser Einfluss der Polyposis auf das Riechvermögen zeigte sich jedoch nicht nur in der nativen Testung vor Therapie, sondern wurde auch im Bezug auf das Ansprechen auf die Prednisolontherapie deutlich: Patienten mit einem hohen Grad an Polypen profitierten signifikant mehr von der Prednisoloneinnahme als diejenigen ohne oder mit gering ausgeprägten Polypen. Diese deutliche Steigerung des Riechvermögens nach 7 Tagen wurde gefolgt von einem signifikant größeren Verlust des Riechvermögens nach Beendigung der Prednisolontherapie nach 2 und 3 Monaten (Abbildung 13 und Anhang Tabelle 12).

Abbildung 13: SDI-Mittelwerte der Teilnehmer (N=36) in Abhängigkeit vom Polypengrad im Verlauf



Im Vergleich der Differenz der SDI-Werte zwischen 1. und 3. bzw. 1. und 4. Sitzung (2 und 3 Monate) fand sich kein signifikanter Einfluß der Polypengrade ($p=0,36$ bzw. $p=0,1$). Selbiges sah man bei der getrennten Betrachtung für die Placebogruppe ($p=0,6$ bzw. $p=0,18$) und Verumgruppe ($p=0,51$ bzw. $p=0,7$).

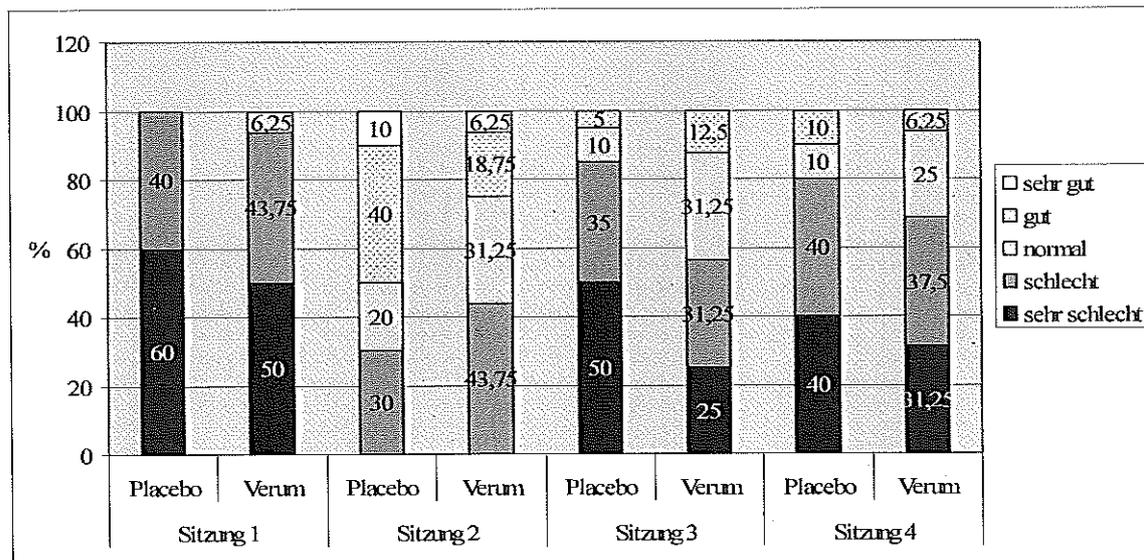
5.3. Auswertung der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens und dessen Veränderungen zwischen den Sitzungen

In jeder Sitzung wurde die subjektive Einschätzung des Riechvermögens von sehr schlecht (5) bis sehr gut (1) erfasst und die Häufigkeiten der einzelnen Angaben ausgewertet. (Abbildung 14).

Auch hier zeigte sich die Besserung in der 2. Sitzung. Zu diesem Zeitpunkt gaben sogar 6,25% – 10% der Patienten an, aktuell ein sehr gutes Riechvermögen zu besitzen. Diese Selbsteinschätzung verschlechterte sich wieder in der 3. und 4. Sitzung, jedoch blieben die Bewertungen insgesamt positiver als in der 1. Sitzung.

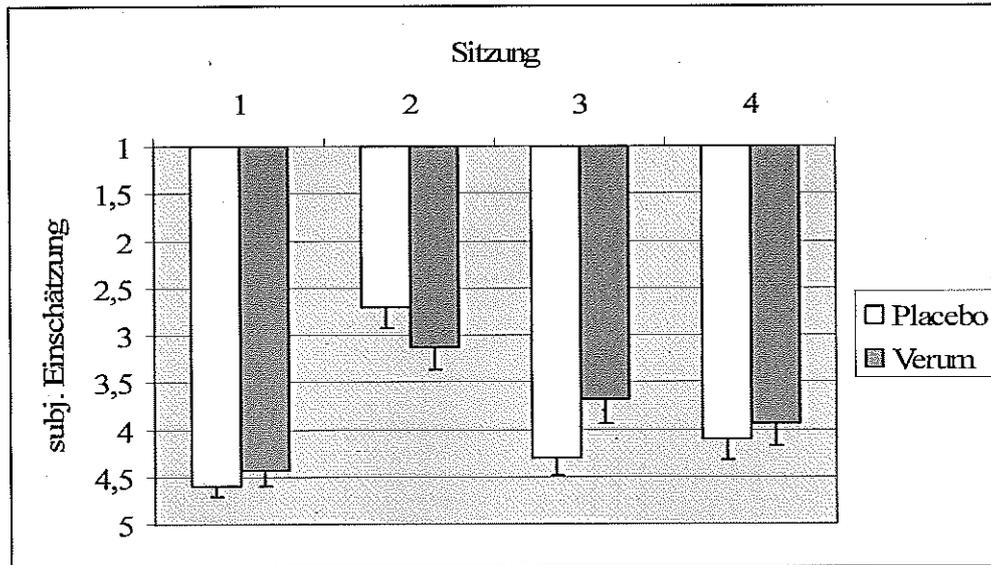
Die Verläufe unterschieden sich nicht signifikant zwischen Placebo- und Verumgruppe.

Abbildung 14: Häufigkeiten (in %) der Angaben über die subjektive Einschätzung des Riechvermögens für beide Gruppen und alle Sitzungen



Bei der Betrachtung der Mittelwerte der einzelnen Gruppen, zeigte sich ein ähnliches Bild. Die Veränderungen dieser Werte in Bezug auf das Ausgangsniveau differierten signifikant zwischen den einzelnen Sitzungen im Sinne einer deutlichen Besserung der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens nach Prednisolontherapie und anschließender Verschlechterung dieses Parameters. Ein Gruppeneffekt blieb jedoch aus (Abbildung 15 und Anhang, Tabelle 13).

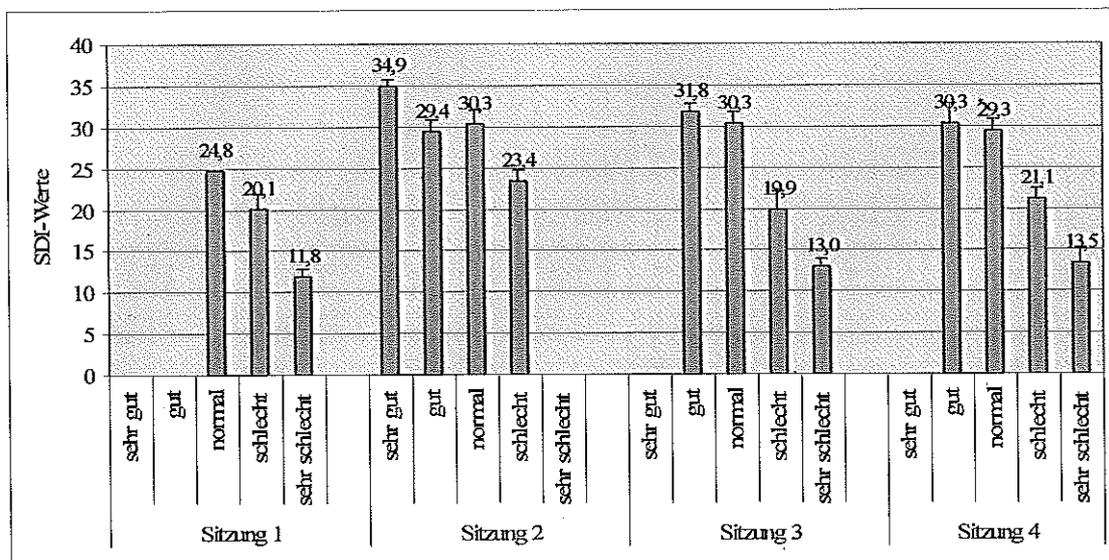
Abbildung 15: Mittelwerte der subjektiven Einschätzungen des Riechvermögens: 1 sehr gut – 5 sehr schlecht



Insgesamt korrelierten die subjektiven Einschätzungen des Riechvermögens sehr gut mit den SDI-Werten; bessere subjektive Einschätzungen spiegeln sich in höheren Mittelwerten wieder (Abbildung 16).

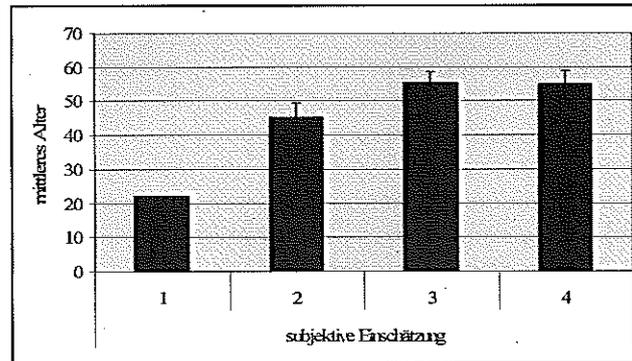
Einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) zeigten signifikante Unterschiede zwischen diesen Werten in allen vier Sitzungen (Anhang Tabelle 14).

Abbildung 16: Zusammenhang zwischen subjektivem und objektivem Riechvermögen



In der Analyse fand sich weiterhin eine Altersabhängigkeit der subjektiven Einschätzungen des Riechvermögens in der 2. Sitzung ($p=0,024$) in der VG. Die jüngeren Patienten schätzten im Durchschnitt das Riechvermögen nach Prednisoloneinnahme als besser ein als die Älteren dieser Gruppe.

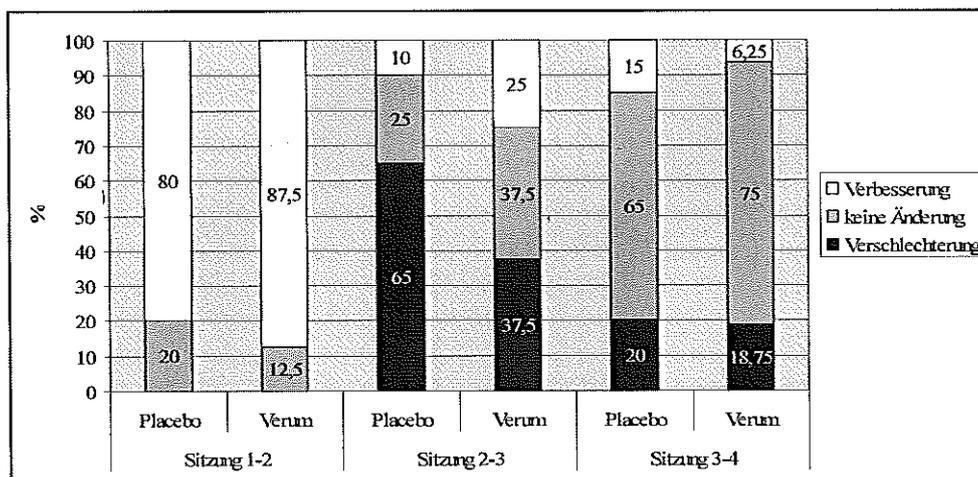
Abbildung 17: Subjektive Einschätzung des Riechvermögens der 2.Sitzung in der VG in Abhängigkeit vom Alter



Die Veränderungen aller weiter erhobenen Parameter zeigten keine Abhängigkeit vom Alter der Patienten.

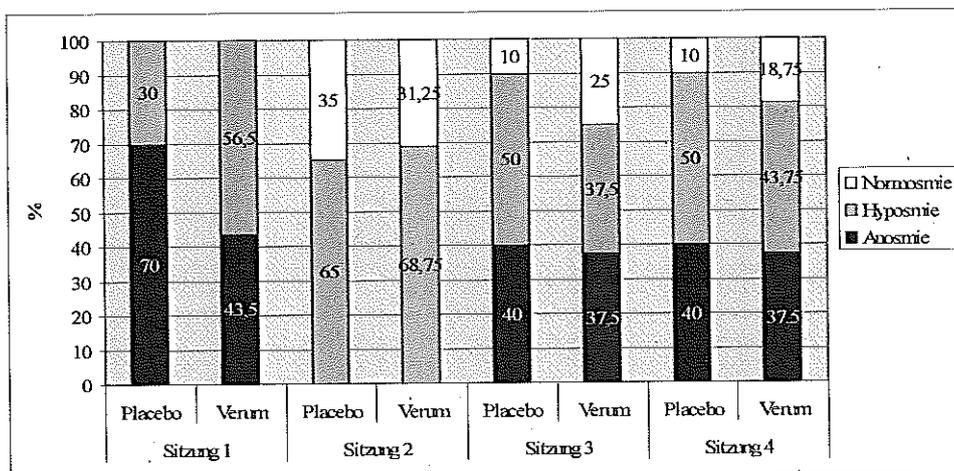
Zusätzlich gaben die Patienten bei jeder Sitzung an, ob sich ihr Riechvermögen im Vergleich zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung subjektiv verbessert, verschlechtert oder nicht geändert hat. Hierbei wurde deutlich, dass die gemessene Besserung des Riechvermögens auch subjektiv als solche wahrgenommen wurde. Patienten in der PG gaben diese Veränderung jedoch jeweils nicht anders an als Patienten, die das Verum erhielten (Sitzung 1-2: $\chi^2[df1]=0,36$; $p=0,672$; Sitzung 2-3: $\chi^2[df2]=2,9$; $p=0,231$; Sitzung 3-4: $\chi^2[df2]=0,7$; $p=0,688$; Abbildung 18).

Abbildung 18: Häufigkeiten (in %) der Angaben zur subjektiven Änderung des Riechvermögens zwischen den Sitzungen



Das Riechvermögen der Patienten bzw. dessen Verlauf liess sich auch anhand der Einteilung in An-/Hyp- und Normosmie darstellen. Dabei zeigte sich eine deutliche Verschiebung von An- und Hyposmie in Richtung Hyp- und Normosmie von der 1. zur 2. Sitzung, sowie einer Verteilung in der 3. und 4. Sitzung, die quantitativ zwischen der der „schlechten“ 1.Sitzung und der „guten“ 2.Sitzung liegt (Abbildung 19).

Abbildung 19: Einteilung des Riechvermögens in An-/Hyp- und Normosmie



5.4. Auswertung der Fragebögen

Bei der Auswertung der Fragebögen wurde ebenso wie bei den SDI-Werten der direkte Vergleich betrachtet zwischen den Ausgangswerten vor Therapie und den Werten der darauf folgenden Sitzungen. Entscheidend war der Einfluss der „Gruppe“ auf die Differenzen der Werte.

Der RSBI-Fragebogen, der verschiedene allgemeine Aspekte der sinusitischen Beschwerden abfragt, wurde bei jeder Sitzung von den Patienten ausgefüllt. Zur Auswertung kamen hierbei zum einen das Gesamtergebnis, also die Summe aller beantworteten Fragen sowie eine Gesamteinschätzung der sinunasalen Probleme. Bei der Betrachtung der Differenzen der Summenwerte zwischen der ersten und den weiteren Sitzung zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse, weder in Abhängigkeit von der Sitzung, noch von der Gruppe (Tabelle 15).

Die Veränderungen der Gesamteinschätzung der sinusitischen Beschwerden im RSBI zwischen der 1. und 2., 1. und 3. sowie 1. und 4. Sitzung zeigten eine signifikante Abhängigkeiten von der Sitzung, nicht jedoch von der Therapie (Tabelle 16).

Der „spezielle Riechfragebogen“ wurde hinsichtlich der Beeinflussung der Lebensqualität durch die Riechstörung ausgewertet. Die Veränderungen der subjektiv und objektiv erfassten Veränderungen der Riechleistung spiegeln sich in diesen Parametern jedoch nicht wieder, die Werte zeigten keine signifikanten Änderungen zwischen den Sitzungen, ebenso wenig wie zwischen den Gruppen (Tabelle 17).

Die Befindlichkeitsskala wurde den Patienten zur 2. und 3. Sitzung ausgehändigt, um Stimmungsänderungen zu diesen Zeitpunkten zu erfassen. In beiden Gruppen verbesserten sich diese Punktwerte, in der PG von durchschnittlich 12 auf 13,2 und in der VG von 8,9 auf 14,9. Diese Besserung erreichte nur in der VG statistische Signifikanz (t-Test bei gepaarten Stichproben: $T[df=11]=-2,4$; $p=0,034$, s. Tabelle 18).

Als letzter der Fragebögen wurde in der 2. und 3. Sitzung der SF36-Bogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgehändigt. Der Aufbau dieses Tests lässt die genauere Betrachtung verschiedener Aspekte zu, wie körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktions-

fähigkeit, emotionale Rollenfunktion, sowie psychisches Wohlbefinden. Wieder wurde untersucht, ob sich in der Zeit zwischen den Untersuchungen, in der die Patienten entweder das Placebo oder das Verum erhielten, verschiedene Verläufe bezüglich der abgefragten Aspekte zeigten. Dies war lediglich der Fall bei der Abfragung der sozialen Funktionsfähigkeit. Hierbei zeigte sich eine signifikante Veränderung in Abhängigkeit von der Therapie (Tabelle 19). Die Patienten in der Verumgruppe verbesserten sich bezüglich der sozialen Funktionsfähigkeit signifikant von 89,4 auf 80,8 Punkte (t-Test bei gepaarten Stichproben: $T[df=12]=2,6$; $p=0,022$). In der Placebogruppe verschlechterte sich dieser Wert tendenziell von 84,6 auf 90,4 Punkte ($T[df=16]=-1,1$; $p=0,27$; Tabelle 20).

5.5. Auswertung der OEP

Nach den elektrophysiologischen Messungen wurden die Daten auf olfaktorisch evozierte Potentiale hin untersucht und eingeteilt in „vorhanden“ und „nicht vorhanden“, bezogen auf mindestens eine Nasenseite und auf mindestens einen der beiden olfaktorischen Reizstoffe. Das Ergebnis wurde dargestellt in Prozent vorhandener Potentiale von der jeweiligen Gesamtheit der Ableitungen. Als Kontrollmessung diente die Messung von trigeminal evozierten Potentialen (tEP). Diese waren in über 93% der Ableitungen erkennbar. Die OEP zeigten ein deutlich vermehrtes Auftreten nach Prednisolontherapie. Die Häufigkeit nahm im Laufe der Studie sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe wieder ab. (Abbildung 20).

Dieser Verlauf ist analog dem der SDI-Werte zu sehen (Abbildung 21).

Abbildung 20: Prozentuale Häufigkeiten von sicheren olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP) bzw. trigeminal evozierten Potentialen (tEP).

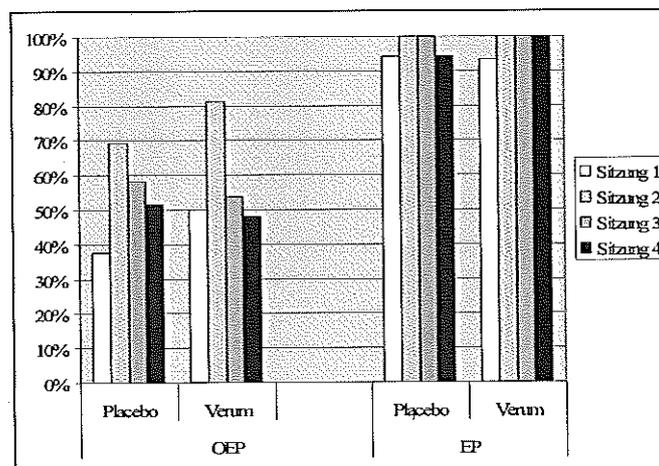
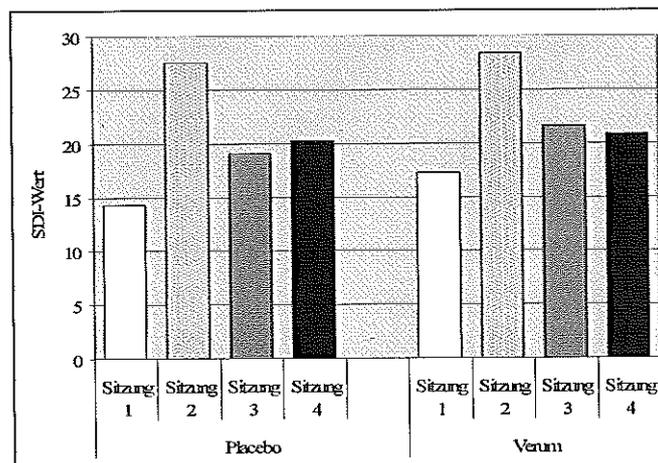


Abbildung 21: Die Verläufe der SDI-Mittelwerte zum Vergleich zu dem der OEP



6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Sinupret® auf den Verlauf von entzündlich bedingten Riechstörungen untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie deuten an, dass durch diese Therapie unter diesen Studienbedingungen kein wesentlicher positiver Effekt auf das Riechvermögen erzielt wird.

Der dieser Untersuchung zugrunde liegende therapeutische Ansatz beruht auf der Erkenntnis, dass eine der häufigsten Ursachen für ein eingeschränktes Riechvermögen eine entzündliche Veränderung der Nasenschleimhaut im Sinne einer Sinusitis/Rhinosinusitis ist. Diese ist in bis zu 53% der Fälle für eine Riechstörung verantwortlich (Damm, Temmel et al. 2004). Umgekehrt wird eine chronische Sinusitis in mehr als einem Viertel der Fälle von einer Riechstörung begleitet. Besteht eine gleichzeitige Polyposis nasi, sind es sogar bis zu 83% (Delank und Stoll 1994; Lund und Scadding 1994; Bonfils, Le Bihan et al. 1998).

6.1. Pathophysiologie der sinunasalen Riechstörung

Die Ursachen für die Abnahme der Riechleistung bei einer Entzündung der Nasenschleimhaut sind bis heute nicht abschließend geklärt, vermutlich liegt hierbei ein multifaktorielles Geschehen vor. Einerseits besteht durch eine entzündungsbedingte Schwellung der Nasenschleimhaut ein mechanisches Hindernis, welches in seiner maximalen Ausprägung (z.B. bei der Polyposis nasi) zu einer völligen Blockade des Duftstofftransportes an das Riechepithel führt. Ein Einfluss der nasalen Volumina bzw. nasalen Strömungsverhältnisse auf das Riechvermögen wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (Hornung und Leopold 1999; Damm, Eckel et al. 2000; Damm, Vent et al. 2002; Zhao, Scherer et al. 2004). Ein weiterer Fakt, der früher für eine rein konduktive Ursache bei sinunasalen Riechstörungen sprach, war die Annahme, das olfaktorische Epithel sei bei rhinosinusitischen Zuständen vom Entzündungsprozess ausgespart (Jafek, Moran et al. 1987). Kern zeigte jedoch in einer histopathologischen Untersuchung an olfaktorischen Epithelien von 30 Patienten mit chronischer Sinusitis, dass es hierbei durchaus zu Veränderungen der Riechschleimhaut mit Einwanderung von Entzündungszellen kommt (Kern 2000). Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen dem Grad der entzündlichen Veränderung und dem Riechvermögen (gemessen am University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT (Doty, Shaman et al. 1984)). Aufgrund dieser Erkenntnis wurden weitere Mechanismen diskutiert, die entzündungsbedingt eine Funktionseinschränkung des peripheren olfaktorischen Systems

bedingen könnten. So bewirkt die Freisetzung von Entzündungsmediatoren eine Hypersekretion der Drüsen des respiratorischen Epithels sowie der Bowman-Drüsen (Getchell und Mellert 1991). Neben dem bekannten sekretorischen Aspekt der Rhinitis wird hierdurch auch eine Änderung der Ionenkonzentration des Sekrets verursacht. Dies wiederum beeinflusst möglicherweise Transduktionsprozesse der olfaktorischen Rezeptorneurone. Entzündungsmediatoren, die von Lymphozyten, Makrophagen und Eosinophilen freigesetzt werden, triggern weiterhin die Caspase-3-Aktivität in den ORN (Ge, Tsukatani et al. 2002). Caspase-3 ist ein Schlüsselenzym des Signalweges zum programmierten Zelltod und steht unter physiologischen Bedingungen im Gleichgewicht mit der Regeneration der entsprechenden Zellen. Eine erhöhte Apoptoserate wurde im olfaktorischen Epithel von Sinusitis-Patienten beobachtet (Kern, Conley et al. 2004), und scheint – zumindest teilweise – für eine Funktionsbeeinträchtigung des Riechepithels verantwortlich zu sein.

6.2. Klinische Untersuchungen zu sinunasalen Riechstörungen

Um ein besseres Verständnis von entzündlich bedingten Veränderungen des Riechvermögens zu gewinnen, wurden in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit chronischen Entzündungen der Nasenschleimhaut verschiedene Parameter erhoben, die das Riechen und die nasale Problematik betreffen und eventuelle Einflussfaktoren hierauf untersucht. So zeigten Cowart et al., dass Patienten mit einer allergisch bedingten Rhinitis eine deutlich höhere Geruchsschwelle haben als nicht-allergische Vergleichspersonen (Cowart, Flynn-Rodden et al. 1993). Interessanterweise wurde dabei innerhalb der Teilnehmergruppen keine signifikante Korrelation zwischen der anterioren Rhinomanometrie als Ausdruck der Nasendurchgängigkeit und den Schwellenwerten gesehen. Auch Apter et al. sahen in ihrer Studie an 62 Patienten mit sinunasaler Riechstörung, dass zwar Patienten mit hochgradigen Obstruktionen der Riechspalte eine ausgeprägtere Riechstörung aufweisen, aber auch Patienten ohne sichtbare Verlegung oder Schwellung des Naseninneren ein eingeschränktes Riechvermögen hatten (Apter, Mott et al. 1995). Diese Ergebnisse sind weitere Hinweise dafür, dass neben den oben genannten konduktiven Komponenten als Ursache der Riechstörung weitere, inflammatorische Prozesse eine entscheidende Rolle in der Pathogenese spielen. Schließlich untersuchte eine umfangreiche Studie (n=209) verschiedene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten, Allergietest-Ergebniss,

Nasendurchgängigkeit und durchgemachte NNH-Operationen bezüglich ihres Einflusses auf sinunasale Riechstörung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Simola und Malmberg 1998). Einzig das Alter und das Vorhandensein einer Rhinitis waren die Variablen mit einem signifikanten Einfluss auf das Riechvermögen.

In der vorliegenden Studie konnten wir diese weitgehende Unabhängigkeit von zusätzlichen Einflussfaktoren bestätigen. Weder das Alter, das Geschlecht, die Rauchgewohnheiten noch die Dauer der Riechstörung und der Sinusitis zeigten eine Beziehung zu der Riechstörung.

Das Vorhandensein und der Grad der Polyposis hingegen wiesen einen Zusammenhang zu dem Riechvermögen auf; je ausgeprägter die Verlegung der Nasenhaupthöhle durch Polypen desto schlechter die Ergebnisse des Riechtests. Dies entspricht der Theorie einer konduktiven Komponente als Ursache von sinunasalen Riechstörungen. Zusätzlich zeigten die Ergebnisse jedoch auch, dass bei etwa einem Drittel der anosmischen Patienten Polypen nur im mittleren Nasengang auf einer oder beiden Seiten vorhanden waren, bei einem weiteren Drittel der Anosmiker sogar gar keine Anzeichen von polypöser Schleimhautschwellung. Dies unterstützt die These, dass - neben der Obstruktion - auch weitere, mit dem bloßen Auge nicht fassbare Veränderungen der Riech-/Nasenschleimhaut für eine verminderte Riechleistung bei sinunasalen Erkrankungen verantwortlich sind (s.o.).

6.3. Therapieoptionen bei sinunasalen Riechstörungen

Die am häufigsten eingesetzten Medikamente zur Behandlung von sinunasalen Riechstörungen entstammen der Gruppe der Antibiotika und der Steroide. Diese werden in 68% der Fälle bei dieser Indikation eingesetzt (Damm, Temmel et al. 2004). Die antibiotische Therapie richtet sich primär gegen die hauptverantwortlichen Erreger von Sinusitiden mit Polypen (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae*) die effektiv mit Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalosporinen und Makroliden bekämpft werden können (Jun Kim, Lee et al. 2006). Bei der Steroidtherapie wird vor allem die antinflammatorische und antiödematöse Wirkung ausgenutzt (s.u.).

6.3.1. Prednisolon

Der Effekt von systemischen Steroiden auf das Riechvermögen wurde bereits 1956 von Hotchkiss beschrieben, der 30 Patienten mit Anosmie bei Polyposis nasi mit insgesamt 70mg Prednison p.o. über 3 Tage behandelte (Hotchkiss 1956). Hierdurch konnte bei diesen Patienten das Riechvermögen parallel zur Abnahme der Polypengröße gebessert werden. Nach Beendigung dieser Therapie kehrten die Symptome allerdings innerhalb von 10 Tagen wieder, so dass der Autor eine Erhaltungsdosis von 3mg täglich vorschlug. Fein et al. beobachteten später ebenfalls eine Verbesserung der Riechleistung nach Gabe von Prednisolon, allerdings kamen hier gleichzeitig verschiedene weitere therapeutische Ansätze zur Anwendung, und die Erfassung der Riechleistung erfolgte ausschließlich über subjektive Einschätzungen (Fein, Kamin et al. 1966).

In aktuelleren Studien wurde neben der Riechleistung auch das Ausmaß der Schleimhautschwellung endoskopisch und in bildgebenden Verfahren in Abhängigkeit von einer Steroidtherapie beobachtet (van Camp und Clement 1994; Damm, Jungehulsing et al. 1999). Dabei zeigten sich bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Besserung der Entzündungszeichen im CT/MRT, sowie eine signifikante Besserung der Einschätzung des Riechvermögens.

Auch die Wirkung von topisch angewandten Steroiden konnte in kontrollierten Studien nachgewiesen werden. So zeigten z.B. Stuck et al. in einer doppelblinden Untersuchung an einer Gruppe von 24 Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis eine signifikante Besserung der Riechschwelle unter Anwendung von Mometason-Nasenspray über 2 Wochen (Stuck, Blum et al. 2003). In einer anderen Studie wurde die Wirkung von lokal appliziertem

Budenosid bei 138 Patienten mit mittlerer bis starker Polyposis nasi überprüft. Gegenüber einem Placebo zeigte sich hier neben einer signifikanten Abnahme der Polypengröße auch eine deutliche Besserung des Riechvermögens (Tos, Svendstrup et al. 1998).

Andere Untersuchungen allerdings konnten diese positiven Effekte nicht bestätigen. El-Naggar beobachtete, dass bei polypektomierten Patienten die 6-wöchige Anwendung von Beclometason-Spray keinen Einfluss auf den postoperativen Verlauf des Riechvermögens hatte (El Naggar, Kale et al. 1995). Eine weitere, offene, unverblindete Studie zeigte ebenfalls die Unwirksamkeit von Nasenspray (Mometason) auf das Riechvermögen, wohingegen systemische Prednisolongabe signifikante Verbesserungen herbeiführte (Heilmann, Huettenbrink et al. 2004)

Der topische Einsatz von Steroiden scheint also weniger effektiv das Riechvermögen zu beeinflussen als die systemische Anwendung. Hierfür ist unter anderem die Filterfunktion der Nase verantwortlich, die bei der Inspiration sehr effektiv die Atemluft von Fremdkörpern reinigt. So erreichen letztendlich nur geringe Mengen eines Nasensprays – wenn überhaupt – die Riechschleimhaut im Nasendach (Newman, Moren et al. 1987; Benninger, Hadley et al. 2004).

Die alternative Applikationsweise eines vorn übergebeugten Kopfes während des Einsprühens scheint die Erreichbarkeit der Riechspalte und den Effekt auf das Riechvermögen zu verbessern (Mott, Cain et al. 1997). Allerdings ist diese Technik in der praktischen Anwendung schwieriger umzusetzen, so dass hierbei die Compliance herabgesetzt sein dürfte. Zusätzlich zu der Beteiligung der Riechschleimhaut bei sinunasalen Erkrankungen postulierten Wolf und Roob auch entzündliche Veränderungen auf Ebene der Lamina cribrosa und des Bulbus olfactorius als Ursache für Riechstörungen (Wolf 1998; Roob, Fazekas et al. 1999). Letztere Strukturen können besser bzw. ausschließlich durch eine systemische Therapie erreicht werden.

Die Wirksamkeit der systemischen Prednisolontherapie kann durch die vorliegende Untersuchung erneut bestätigt werden. Von 55 untersuchten Patienten mit Verdacht auf sinunasale Riechstörungen zeigten 37 (67%) eine deutliche Verbesserung der Riechleistung nach 7 Tagen. Diese „Erfolgsquote“ von 2/3 der Patienten ist jedoch nicht ohne weiteres auf die Gesamtheit der Patienten mit sinunasalen Riechstörungen zu übertragen, da hier durch die festgesetzten Einschlusskriterien eine gewisse Selektion der Patienten getroffen wurde, und dieser Teil der Studie offen, nicht placebokontrolliert durchgeführt wurde. Die Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben (sog. „Responder“) unterschieden sich nicht von

denjenigen, bei denen sich keine Wirkung entfaltete (sog. „Non-Responder“) hinsichtlich Alter und Geschlecht. Auch das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit von Polypen beeinflusste die Häufigkeit des Ansprechens nicht: Polypen waren nachzuweisen bei 47% der Drop-outs und 58% der endgültigen Studienteilnehmer.

Das Ausmaß der Prednisolonwirkung hingegen wurde maßgeblich durch das Vorhandensein bzw. die Größe der Polypen mitbestimmt: diejenigen Patienten mit dem höchsten Grad an Polyposis und dem initial schlechtesten Riechniveau wiesen die ausgeprägteste Verbesserung des Riechvermögens auf und erlangten im Mittel sogar einen beinahe normosmischen Zustand durch die 7-tägige Prednisolontherapie. Die Ursache für das verstärkte Ansprechen auf die Therapie bei Patienten mit Polyposis nasi liegt möglicherweise in der „kombinierten Pathologie“ dieser Patienten und dem effektiven Bekämpfen beider Komponenten durch das Prednisolon. Zum einen greift die antinflammatorische Wirkung am Riechepithel an und verbessert somit deren Leistung, zum anderen bewirkt die antiödematöse Wirkung eine Abnahme der Polypengröße (s.u.). Somit wird bei diesen Patienten durch den „doppelten Therapieeffekt“ kurzfristig eine größere Wirkung erzielt.

Die Linderung der rhinosinuitischen Symptome bei diesen Patienten schlug sich auch in den Antworten des RSBI nieder, bei dem die Gesamteinschätzung der Beschwerden nach Prednisolontherapie im Durchschnitt als signifikant geringer angegeben wurde. Die Antworten der einzelnen Subskalen dieses Fragebogens erreichten das Signifikanzniveau nicht, zeigten aber einen durchgehenden Trend der Besserung der Symptome.

Auch die objektive Olfaktometrie bestätigte diesen Effekt. Während vor Therapiebeginn in weniger als der Hälfte der elektrophysiologischen Ableitungen OEPs vorhanden waren (44%), war dies nach einer Woche in 74% der Fall.

6.3.2. Sinupret®

Im zweiten Therapieblock wurde das pflanzliche Kombinationspräparat Sinupret® eingesetzt. Sowohl für die einzelnen Bestandteile als auch für die Kombination sind in verschiedenen pharmakologischen (Tier-)Modellen sekretolytische und anti-inflammatorische Eigenschaften nachgewiesen worden (Chibanguza, Marz et al. 1984; Marz, Ismail et al. 1999; Ismail 2005). Darüber hinaus zeigte Sinupret® antivirale Wirkung am Tiermodell nach Infizierung mit dem Parainfluenza-1-Virus (Schmolz, Ottendorfer et al. 2001). Die Wirksamkeit bei akuten und chronischen Rhinosinuitiden konnte in verschiedenen kontrollierten Studien gezeigt werden. Richstein und Kollegen zeigten in einer Doppelblindstudie bei Patienten mit chronischer

Sinusitis, dass Sinupret® im Vergleich zu Placebo signifikant besser sowohl radiologisch gesicherte Verschattungen der Nasennebenhöhlen als auch die zu Beginn der Untersuchung bestehenden Kopfschmerzen verringerte (Richstein und Mann 1980). In einer aktuelleren Studie wurde die Wirksamkeit von komplementärer Therapie (Sinupret® + Homöopathikum) der von konventionellen Therapeutika (Antibiotika, Sekretolytika und/oder Sympathikomimetika) gegenübergestellt (Weber, Luedtke et al. 2002). Hierbei zeigte sich keine Überlegenheit für eine der beiden Strategien hinsichtlich der Arzt- und der Patientenbeurteilung. Allerdings wurde diese Untersuchung unverblindet und nicht randomisiert von 5 verschiedenen niedergelassenen HNO-Ärzten durchgeführt, so dass das Ergebnis nur eingeschränkt zu bewerten ist. Andere klinische Studien verglichen die Anwendung von Mehrfachtherapien (Antibiotikum und Nasentropfen mit/ohne Sinupret®) miteinander, bei der sich entweder kein Unterschied (Berghorn, unveröffentlicht), oder ein therapeutischer Vorteil für die Kombination mit Sinupret® bei akuten und chronischen Sinusitiden zeigte (Neubauer und Marz 1994). Bei Vergleichen zwischen Sinupret® und aktiven Kontrollen (Sekretolytika N-Acetylcystein, Ambroxol und Gelomyrtol) zeigten sich zwar in allen Gruppen Besserungen der verschiedenen Sinusitis-assoziierten Parameter, jedoch keine Überlegenheit von Sinupret® (Braun und Maerz 1990; Wahls und Maerz 1990; Kraus und Maerz 1991).

Untersuchungen zur Verträglichkeit dieses Phytopharmakons zeigten die Unbedenklichkeit der Anwendung des Präparats (Ernst, Sieder et al. 1995). Auch während der Schwangerschaft wurden keine schädigenden Einflüsse durch die Einnahme von Sinupret® festgestellt (Ismail, Wiesel et al. 2003).

Zusammenfassend stellt Sinupret® also eine Therapieoption dar, die – vor allem in Kombination mit konservativen Behandlungsstrategien – die verschiedenen typischen Symptome einer Sinusitis lindern kann.

Die Auswirkungen des Sinupret® auf das Riechvermögen ist bislang erst in einer unveröffentlichten Studie untersucht worden, in der ein positiver Effekt innerhalb einer 14-tägigen Behandlung beschrieben wurde (Lopatin, Kozlov et al.).

Als Grundlage für die Wirksamkeitsbewertung von Sinupret® in Bezug auf das Riechvermögen galt die Annahme, dass eine systemische Prednisolontherapie die effektivste konservative Therapie zur Behandlung sinunasaler Riechstörungen darstellt. Diese Erkenntnis stützt sich auf eine Vielzahl an Studien (s.o.) sowie auf eigene Erfahrungen. D.h., die eingeschlossenen Patienten hatten nach 7 Tagen einen relativ zufriedenstellenden, mit nicht-

operativen Maßnahmen gewonnenen Zustand erreicht. Von diesem Niveau des Riechvermögens und des subjektiven Befindens ausgehend beobachteten wir den weiteren Verlauf des Riechvermögens. Untersuchungen zufolge gestaltet sich dieser regredient, wenn nach Beendigung der Prednisoloneinnahme keine weitere systemische oder lokale Therapie folgt. So beschrieben Blomqvist et al., dass die Riechschwellenwerte der untersuchten Patienten bereits nach 2 Monaten signifikant zugenommen hatten, wenn kein Nasenspray im Anschluss appliziert wurde (Blomqvist, Lundblad et al. 2003). Ebenso zeigte sich, dass der Erfolg hinsichtlich polyposis-assoziiertes Symptome, der durch eine Prednisolontherapie erzielt wurde, innerhalb von 5 Monaten wieder verschwindet (van Camp und Clement 1994). Ein therapeutischer Erfolg – und grundlegende Hypothese dieser Studie – ist dementsprechend eine Verhinderung oder Verlangsamung dieser beschriebenen Rückkehr auf das schlechtere, prätherapeutische Ausgangsniveau des Riechvermögens sowie der subjektiven Einschätzung der sinusitischen Symptome durch die Einnahme von Sinupret®.

In der hier vorliegenden Studie trat dieser Therapieeffekt nicht ein.

Die Veränderung des Riechvermögens nach Prednisolon gemessen am SDI-Wert und am Vorhandensein von OEP zeigte ebenso wenig eine Abhängigkeit von der Medikation wie die subjektive Einschätzung des Riechvermögens und die Werte des RSBI. Dies bedeutet, dass in dieser Untersuchung Sinupret® keinen therapeutischen Effekt auf die entscheidenden Parameter hatte.

Auch das Ausmaß der Polyposis spielte in Bezug auf den Langzeittherapieeffekt keine Rolle (Abbildung 13). Zwischen der 1. und 3. Sitzung und der 1. und 4. Sitzung zeigen die SDI-Differenzen keine Abhängigkeit von den Polypengraden. Dies galt sowohl für die Patienten der Placebogruppe als auch die der Verumgruppe.

Aufgrund des Studiendesigns und der zeitlichen Abfolge der Therapieblöcke war ein direkter Vergleich zwischen den Wirkungen von Prednisolon und Sinupret® nicht möglich. Indirekt jedoch ist klar ersichtlich, dass Prednisolon in Bezug auf das Riechvermögen eine deutliche therapeutische Überlegenheit aufweist.

Im Gegensatz zu der allgemeinen anti-inflammatorischen und anti-ödematösen Wirkung des Sinupret® agiert das Prednisolon darüber hinaus über spezifische Mechanismen und Angriffspunkte, die bei der Aufnahme und Verarbeitung von Gerüchen von Bedeutung sind. So werden die verschiedenen Effekte des Prednisolons z.B. über intranukleäre Kortikoidrezeptoren vermittelt. Die Dichte dieser Rezeptoren ist im OE sogar höher als im

respiratorischen Epithel (Robinson, Kern et al. 1998), sodass hier die verschiedenen Effekte noch stärker ausgeprägt sein dürften als an der übrigen Nasenschleimhaut. Darüber hinaus wird eine membranständige Na-K-ATPase spezifisch durch Glukokortikoide reguliert (Fong, Kern et al. 1999). Dieses Enzym spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der physiologischen Ionenkonzentration des Riechschleims, die unter entzündlichen Bedingungen aufgrund der Hypersekretion häufig verändert ist. Außerdem dient es der Wiederaufnahme von Kalium-Ionen, die bei der Exzitation freigesetzt werden. Eine erhöhte Expression der Na/K-ATPase, die durch Glukokortikoide getriggert wird, trägt also zur morphologischen und funktionellen Regeneration von beeinträchtigter Riechschleimhaut bei (Nishimura, Teranishi et al. 2002).

Eine weitere mögliche Erklärung für die Überlegenheit des Prednisolons ist die Beobachtung, dass Prednisolon auf den NO-Metabolismus der Nasenschleimhaut spezifischen Einfluss nimmt. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Expression der NO-Synthetase – und damit die Produktion von NO – bei entzündlichen Veränderungen der Nasenschleimhaut deutlich reduziert ist (Deja, Busch et al. 2003). Von NO, welches vor allem in den Zilien und Mikrovilli des respiratorischen Epithels der NNH produziert wird, wird angenommen, dass es antibakterielle Eigenschaften hat und den mukoziliären Transport fördert (Jain, Rubinstein et al. 1993). Darüber hinaus spielt NO in zentralen Abschnitten des Riechsystems – freigesetzt durch eine neuronale NO-Synthetase - eine Rolle bei der Modulation von Riechreizen (Hopkins, Steinbusch et al. 1996; Kendrick, Guevara-Guzman et al. 1997; Cayre, Malaterre et al. 2005).

Degano et al. zeigten, dass die Aktivität der NO-Synthetase in der Schleimhaut der Nasennebenhöhlen durch systemische Gabe von Prednisolon gesteigert wird (Degano, Tetu et al. 2005), so dass ein Einfluss des Steroids auf das Riechvermögen zusätzlich über diesen Weg denkbar ist.

Ein direkter Vergleich der therapeutischen Potenz zwischen Sinupret® und einem Steroid in jeweils therapeutischer Dosierung wurde von Stierna et al. durchgeführt, die an Tiermodellen das Bakterienwachstum, gewebspathologische Parameter und CT-Aufnahmen der NNH bei experimenteller bakterieller Sinusitis untersuchten (Rettinger 2002). Hier zeigte das Steroid eine stärkere Wirkung als das Sinupret®.

Die ausbleibende Wirkung des Sinupret® trotz der nachgewiesenen entzündungshemmenden Eigenschaften ist weiterhin damit zu erklären, dass die hier untersuchten Patienten die Dauer ihrer sinusitischen Beschwerden im Durchschnitt bereits 10 Monate lang aufwiesen, die

Riechstörung bestand durchschnittlich seit 8 Monaten. D.h., es lag überwiegend ein chronifizierter pathologischer Zustand vor. Die Wirksamkeit des Sinupret® auf das Riechvermögen ist bisher jedoch nur für akute, leichte bis mittelgradige Sinusitiden beschrieben worden (Lopatin, Kozlov et al.). Die morphologischen und funktionellen Veränderungen des Riechepithels durch den chronischen Entzündungsreiz (Kern 2000) sind möglicherweise temporär durch spezifische Prednisoloneffekte (s.o.) beherrschbar, können langfristig jedoch durch Sinupret® anscheinend nicht kontrolliert werden.

Dennoch sei noch einmal hervorgehoben, dass auch nach 3 Monaten nach Beendigung der Prednisolontherapie zwar eine signifikante Verschlechterung der verschiedenen Parameter gegenüber dem „Riechoptimum“ (direkt nach oraler Prednisolontherapie) zu erkennen war, das Ausgangsniveau (vor Prednisolontherapie) jedoch nicht erreicht wurde. Sowohl die SDI-Werte, als auch die subjektiven Einschätzungen und die Häufigkeiten der sicher erkannten OEP liegen noch über den Werten der 1. Sitzung. Dies gilt sowohl für die Placebo- als auch für die Verumgruppe, so dass die Sinupret®-Therapie hierauf keinen Einfluss zu haben scheint. Für den relativen Langzeiteffekt stehen verschiedene Erklärungsmodelle zu Verfügung,

Die Prednisolonwirkung scheint kurz und auf die Dauer der Einnahme begrenzt zu sein, ihr Wirkmaximum liegt hier am letzten Tag der Einnahme, bei der 2. Sitzung. Aufgrund der Halbwertszeit des Prednisolons und den verschiedenen Wirkmechanismen (s.o.) ist ein Langzeiteffekt (>2Monate) unwahrscheinlich. Geht man davon aus, dass der Prednisoloneffekt nach 2 bzw. 3 Monaten vollständig abgeklungen ist, ist die Verbesserung von der 1. zur 3. und zur 4. Sitzung (unter Vernachlässigung des dazwischen liegenden Hochs) auch durch einen generellen Placeboeffekt zu erklären. Dieser wird unter Umständen dadurch verstärkt, dass die Patienten im Rahmen der Studie dem Riechsinn vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt und dadurch permanent ihr Riechsystem trainiert haben. Ein solches „Riechtraining“, also ein bewusstes und kontinuierliches Beanspruchen der olfaktorischen Strukturen durch häufiges und regelmäßiges „Schnüffeln“ hat nachgewiesenermaßen einen positiven Einfluss auf ein geschwächtes Riechsystem (Dalton, Doolittle et al. 2002; Rissom, Müller et al. 2005).

Nicht zuletzt muss auch eine gewisse Selbstheilung des olfaktorischen Systems in Betracht gezogen werden. Bei Riechstörungen anderer Ätiologien (postviral, posttraumatisch) ist eine deutliche Besserung des Riechvermögens ohne relevante Therapie bei 32 bzw. 10% der Patienten innerhalb eines Jahres beschrieben worden (Reden, Mueller et al. 2006). Analog ist ebenso eine allmähliche Besserung des Riechvermögens bei sinunasalen Riechstörungen

denkbar. Zur Untersuchung des weiteren Verlaufs der Riechstörungen und zur Klärung der dahinter stehenden Mechanismen ist jedoch ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig.

7. Literaturverzeichnis

- Apter, A. J., A. E. Mott, et al. (1995). "Allergic rhinitis and olfactory loss." Ann. Allergy Asthma Immunol. **75**: 311-316.
- Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, K.-u. H. (2004). "Leitlinien "Riechen und Schmecken"." Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie.
- Axel, R. (1995). "The molecular logic of smell." Sci. Am. **Oct.**: 130-137.
- Benninger, M. S., J. A. Hadley, et al. (2004). "Techniques of intranasal steroid use." Otolaryngol Head Neck Surg **130**(1): 5-24.
- Blomqvist, E. H., L. Lundblad, et al. (2003). "Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia." Acta Otolaryngol **123**(7): 862-8.
- Bonfils, P., C. Le Bihan, et al. (1998). "Etude de la sémiologie des dysfonctionnements rhinosinusiens chroniques perannuels et permanents." Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac. **115**: 177-188.
- Braum, D. and R. W. Maerz (1990). "Randomisierte Vergleichsstudie "Sinupret (Dragees) vs. Flumicil (Granulat)" bei akuter und chronischer Sinusitis." Klinisch-biometrischer Bericht, Bionorica Arzneimittel GmbH, Neumarkt.
- Bullinger, M. and I. Kirchberger (1998). SF36 - Fragebogen zum Gesundheitszustand- Handanweisung. Göttingen, Hogrefe.
- Cayre, M., J. Malaterre, et al. (2005). "A role for nitric oxide in sensory-induced neurogenesis in an adult insect brain." Eur J Neurosci **21**(11): 2893-902.
- Chibanguza, G., R. Marz, et al. (1984). "[The effectiveness and toxicity of a plant secretolytic agent and its component drugs]." Arzneimittelforschung **34**(1): 32-6.
- Cowart, B. J., K. Flynn-Rodden, et al. (1993). "Hyposmia in allergic rhinitis." J. Allergy Clin. Immunol. **91**: 747-751.
- Dalton, P., N. Doolittle, et al. (2002). "Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors." Nat. Neurosci. **5**: 199-200.
- Damm, M., H. E. Eckel, et al. (2000). "[Dependence of uni- and bilateral olfactory capacity on nasal airflow in patients with chronic rhinosinusitis]." HNO **48**(6): 436-43.
- Damm, M., M. Jungehulsing, et al. (1999). "Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging." Otolaryngol Head Neck Surg **120**(4): 517-23.
- Damm, M., A. Temmel, et al. (2004). "[Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]." Hno **52**(2): 112-20.
- Damm, M., J. Vent, et al. (2002). "Intranasal volume and olfactory function." Chem Senses **27**(9): 831-9.
- Degano, B., L. Tetu, et al. (2005). "Nasal nitric oxide, the guardian of paranasal sinuses, is paradoxically increased by high doses of intravenous glucocorticoids." Allergy **60**(10): 1323-6.
- Deja, M., T. Busch, et al. (2003). "Reduced nitric oxide in sinus epithelium of patients with radiologic maxillary sinusitis and sepsis." Am J Respir Crit Care Med **168**(3): 281-6.
- Delank, K. W. and W. Stoll (1994). "[Sense of smell before and after endonasal surgery in chronic sinusitis with polyps]." Hno **42**(10): 619-23.
- Doty, R. L., P. Shaman, et al. (1984). "Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function." Physiol Behav **32**(3): 489-502.

- El Nagggar, M., S. Kale, et al. (1995). "Effect of Beconase nasal spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial." J. Otolaryngol. **109**: 941-944.
- Ernst, E., C. Sieder, et al. (1995). "Adverse drug reactions to herbal and synthetic expectorants." Int J Risk and Safety in Medicine **7**: 219-225.
- Fein, B. T., P. B. Kamin, et al. (1966). "The loss of sense of smell in nasal allergy." Ann Allergy **24**(6): 278-83.
- Feron, F., C. Perry, et al. (1998). "New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **124**(8): 861-6.
- Finkenzeller, P. (1965). "Gemittelte EEG-Potentiale bei olfactorischer Reizung." Pflügers Arch. **292**: 76-85.
- Fong, K. J., R. C. Kern, et al. (1999). "Olfactory secretion and sodium, potassium-adenosine triphosphatase: regulation by corticosteroids." Laryngoscope **109**: 383-388.
- Frasnelli, J. and T. Hummel (2005). "Olfactory dysfunction and daily life." Eur Arch Otorhinolaryngol **262**(3): 231-5.
- Ganzer, U. and W. Arnold (1996). "Leitlinien "Sinusitis maxilaris / ethmoidalis"." Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie.
- Ganzer, U. and W. Arnold (2001). "Leitlinien "Polyposis nasi et sinuum"." Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie.
- Ge, Y., T. Tsukatani, et al. (2002). "Cell death of olfactory receptor neurons in a rat with nasosinusitis infected artificially with Staphylococcus." Chem Senses **27**(6): 521-7.
- Getchell, M. L. and T. K. Mellert (1991). Olfactory Mucus Secretion. Smell and Taste in Health and Disease. T. V. Getchell, R. L. Doty, L. M. Bartoshuk and J. B. J. Snow. New York, Raven Press: 83-95.
- Goebel, G. and W. Hiller (1994). "Tinnitus-Fragebogen (TF)." HNO **42**: 166-172.
- Heilmann, S., K. B. Huettenbrink, et al. (2004). "Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss." Am J Rhinol **18**(1): 29-33.
- Hopkins, D. A., H. W. Steinbusch, et al. (1996). "Nitric oxide synthase, cGMP, and NO-mediated cGMP production in the olfactory bulb of the rat." J Comp Neurol **375**(4): 641-58.
- Hornung, D. E. and D. A. Leopold (1999). "Relationship between uninasal anatomy and uninasal olfactory ability." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **125**(1): 53-8.
- Hotchkiss, W. T. (1956). "Influence of prednisone on nasal polyposis with anosmia." Arch. Otolaryngol.: 478-479.
- Hummel, T., B. Sekinger, et al. (1997). "'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold." Chem. Senses **22**: 39-52.
- Ismail, C. (2005). "[Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rationale for the Sinupret compound]." Hno **53 Suppl 1**: S38-42.
- Ismail, C., A. Wiesel, et al. (2003). "Surveillance study of Sinupret in comparison with data of the Mainz birth registry." Arch Gynecol Obstet **267**(4): 196-201.
- Jafek, B. W., D. T. Moran, et al. (1987). "Steroid-dependent anosmia." Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. **113**: 547-549.
- Jafek, B. W., B. Murrow, et al. (2002). "Biopsies of human olfactory epithelium." Chem. Senses **27**: 623-628.
- Jain, B., I. Rubinstein, et al. (1993). "Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide." Biochem Biophys Res Commun **191**(1): 83-8.
- Jun Kim, H., K. Lee, et al. (2006). "Bacteriological findings and antimicrobial susceptibility in chronic sinusitis with nasal polyp." Acta Otolaryngol **126**(5): 489-97.
- Kendrick, K. M., R. Guevara-Guzman, et al. (1997). "Formation of olfactory memories mediated by nitric oxide." Nature **388**(6643): 670-4.

- Kern, R. C. (2000). "Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa." Laryngoscope **110**: 1071-1077.
- Kern, R. C., D. B. Conley, et al. (2004). "Pathology of the olfactory mucosa: implications for the treatment of olfactory dysfunction." Laryngoscope **114**(2): 279-85.
- Kobal, G., L. Klimek, et al. (2000). "Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds." Eur. Arch. Otorhinolaryngol. **257**: 205-211.
- Kraus, P. and R. W. Maerz (1991). "Randomisierte Doppelblindstudie Sinupret Dragees vs. Gelomyrtol forte bei akuter und chronischer Sinusitis." Klinisch-biometrischer Bericht, Bionorica Arzneimittel GmbH, Neumarkt.
- Landis, B. N., C. G. Konnerth, et al. (2004). "A study on the frequency of olfactory dysfunction." Laryngoscope **114**(10): 1764-9.
- Lang, J. (1989). Clinical anatomy of the nose, nasal cavity and paranasal sinuses. Stuttgart, Thieme.
- Leopold, D. (1995). Distorted olfactory perception. Handbook of olfaction and gustation. R. L. Doty. New York, Marcel Dekker, Inc.: 441-454.
- Leopold, D. A., T. Hummel, et al. (2000). "Anterior distribution of human olfactory epithelium." Laryngoscope **110**: 417-421.
- Lopatin, A., V. Kozlov, et al. "Sinupret® zur Behandlung von akuter und wiederkehrender Rhinosinusitis: erste Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten, plazebo-kontrollierten multizentrischen klinischen Studie." nicht veröffentlichte Daten.
- Lund, V. J. and I. S. Mackay (1993). "Staging in rhinosinusitis." Rhinology **31**(4): 183-4.
- Lund, V. J. and G. K. Scadding (1994). "Objective assessment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update." J. Laryngol. Otol. **108**: 749-753.
- Mann, W. J. and J. Gosepath (2005). "[Chronic rhinosinusitis. What is new from the last 25 years?]." Hno **53 Suppl 1**: S10-5.
- Marz, R. W., C. Ismail, et al. (1999). "[Profile and effectiveness of a phytogetic combination preparation for treatment of sinusitis]." Wien Med Wochenschr **149**(8-10): 202-8.
- Maune, S., H. Rudert, et al. (1999). "[Concepts for measuring quality of life in patients with chronic sinusitis]." Laryngorhinootologie **78**(9): 475-80.
- Mohammadian, P., D. Schaefer, et al. (1999). "Experimentally induced nasal irritation." Rhinology **37**: 175-178.
- Mott, A. E., W. S. Cain, et al. (1997). "Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease." Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. **123**: 367-372.
- Murphy, C., C. R. Schubert, et al. (2002). "Prevalence of olfactory impairment in older adults." Jama **288**(18): 2307-12.
- Neubauer, N. and R. Marz (1994). "Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy with anti-biotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis." Phytomedicine **1**: 177-181.
- Newman, S. P., F. Moren, et al. (1987). "Deposition pattern from a nasal pump spray." Rhinology **25**: 77-82.
- Nishimura, T., S. Teranishi, et al. (2002). "Glucocorticoid enhances Na(+)/K(+) ATPase mRNA expression in rat olfactory mucosa during regeneration: a possible mechanism for recovery from olfactory disturbance." Chem Senses **27**(1): 13-21.
- Reden, J., A. Mueller, et al. (2006). "Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of upper respiratory tract." Arch Otolaryngol Head Neck Surg.
- Rettinger, G. (2002). "Protocol of the General Assembly at the ERS-Congress / Ulm." Rhinology **40**(3): 171-171.
- Richstein, A. and W. Mann (1980). "[Treatment of chronic sinusitis with Sinupret]." Ther Ggw **119**(9): 1055-60.

- Rissom, K., A. Müller, et al. (2005). "Riechtraining." Jahrestagung der ArGe Olfaktologie/Gustologie.
- Robinson, A. M., R. C. Kern, et al. (1998). "Expression of glucocorticoid receptor mRNA and protein in the olfactory mucosa: physiologic and pathophysiologic implications." Laryngoscope **108**(8 Pt 1): 1238-42.
- Roob, G., F. Fazekas, et al. (1999). "Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment." Eur. Neurol. **41**: 3-9.
- Santos, D. V., E. R. Reiter, et al. (2004). "Hazardous events associated with impaired olfactory function." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **130**(3): 317-9.
- Schmolz, M., D. Ottendorfer, et al. (2001). "Enhanced resistance to Sendai virus infection in DBA/2J mice with a botanical drug combination (Sinupret)." Int Immunopharmacol **1**(9-10): 1841-8.
- Simola, M. and H. Malmberg (1998). "Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis." Allergy **53**: 190-194.
- Stuck, B. A., A. Blum, et al. (2003). "Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis." Allergy **58**(11): 1195.
- Temmel, A. F., C. Quint, et al. (2002). "Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **128**(6): 635-41.
- Tos, M., F. Svendstrup, et al. (1998). "Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps." Am. J. Rhinol. **12**: 183-189.
- van Camp, C. and P. A. Clement (1994). "Results of oral steroid treatment in nasal polyposis." Rhinology **32**(1): 5-9.
- von Brunn, A. (1892). "Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle." Arch. Mikr. Anat. **39**: 632-651.
- Wahls, M. and R. W. Maerz (1990). "Randomisierte Doppelblindstudie Sinupret vs. Ambroxol bei akuter und chronischer Sinusitis." Klinisch-biometrischer Bericht, Bionorica Arzneimittel GmbH, Neumarkt.
- Weber, U., R. Luedtke, et al. (2002). "A non-randomised pilot study to compare complementary and conventional treatments of acute sinusitis." Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd **9**(2): 99-104.
- Wolf, S. R. (1998). "Idiopathische Fazialisparese." Hno **46**: 786-798.
- Zerssen, D. v. (1975). Die Befindlichkeitsskala. Göttingen, Beltz Test.
- Zhao, K., P. W. Scherer, et al. (2004). "Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: implications for olfaction." Chem Senses **29**(5): 365-79.

8. Anhang

8.1. Tabellen

Tabelle 6: Auszug aus „Rote Liste“ 2004, für Glukokortikoide (bei über die Substitution u. die Notfalltherapie hinausgehender, länger dauernder systemischer Anwendung)

Nebenwirkungen	
Haut	Striae rubrae
	Petechien, Ekchymosen
	Steroidakne
	Verzögerte Wundheilung
Muskel und Skelett	Muskelschwäche
	Osteoporose
	Aseptische Knochennekrosen (Femur- und Humeruskopf)
Augen	Glaukom
	Katarakt
Psyche	Depressionen, Gereiztheit, Euphorie
Gastrointestinaltrakt	Magenbeschwerden, Ulcus ventriculi
	Pankreatitis
Elektrolyte, Stoffw., Endokrinium	Vollmondgesicht, Stammfettsucht
	Verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus
	Natriumretention mit Ödembildung
	Vermehrte Kaliumausscheidung
	Inaktivität bzw. Atrophie der NNR
	Wachstumsverzögerung bei Kindern
	Störungen der Sexualhormonsekretion (z.B. Amenorrhö, Hirsutismus, Impotenz)
Kreislauf	Hypertonie
Gefäßsystem	Erhöhung des Thromboserisikos
	Vaskulitis (Entzugssyndrom nach Langzeittherapie)
Immunsystem	i.v.-Anw.: allergische Reaktionen bis zum Schock (sehr selten)
	Behinderung der Immunvorgänge (z. B. Erhöhung des Infektionsrisikos)

Gegenanzeigen	Magen-Darm-Ulzera
	Schwere Osteoporose
	Psychiatrische Anamnese
	Herpes simplex, Herpes zoster (virämische Phase)
	Varizellen
	Ca. 8 Wo. vor bis 2 Wo. nach Schutzimpfungen
	Amöbeninfektion
	Systemmykosen
	Poliomyelitis mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form
	Lymphadenitis nach BCG-Impfung
	Parenterale Depotpräparate, Kristallsuspensionen: Kinder unter 6 Jahren, für Kinder zwischen 6 und 12 Jahren nur bei vitaler Indikation
	Eng- und Weitwinkelglaukom

Wechselwirkungen	Herzglykoside	Glykosidwirkung durch Kaliummangel verstärkt
	Saluretika, Schleifendiuretika	Zusätzliche Kaliumausscheidung in Abhängigkeit von der jeweiligen Mineralocorticoidwirkung
	Antidiabetika	Blutzuckersenkung vermindert
	Orale Antikoagulanzen	Antikoagulanzenwirkung abgeschwächt
	Enzyminduktoren für Cytochrom P-450, z. B. Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate, Primidon	Corticoidwirkung vermindert
	Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika	Gastrointestinale Blutungs- und Ulkusgefahr erhöht
	ACE-Hemmstoffe	Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen
	Cloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin	Erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien
	Protirelin	TSH-Anstieg vermindert
	Laxanzien	Verstärkter Kaliumverlust
	Salicylate	Gastrointestinale Blutungsgefahr erhöht

Tabelle 7: Direkter Vergleich der SDI-Werte zwischen den einzelnen Sitzungen in Placebo- und Verumgruppe:
Der SDI-Wert der 1. Sitzung ist in beiden Gruppen signifikant niedriger als in den drei anderen Sitzungen.

Placebogruppe (n=20)

Statistik bei gepaarten Stichproben		
	Mittelwert	Standardabweichung
SDI1 (1.Sitzung)	14,3	5,6
SDI2 (2.Sitzung)	27,5	5,9
SDI3 (3.Sitzung)	19,1	8,4
SDI4 (4.Sitzung)	20,2	8,2

Test bei gepaarten Stichproben	Gepaarte Differenzen		T	df	Signifikanz (2-seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung			
SDI1 - SDI2	-13,2	8,0	-7,4	19	0,000*
SDI1 - SDI3	-4,8	6,3	-3,4	19	0,003*
SDI1 - SDI4	-5,9	6,6	-4,0	19	0,001*
SDI2 - SDI3	8,5	11,1	3,4	19	0,003*
SDI2 - SDI4	7,3	10,3	3,2	19	0,005*
SDI3 - SDI4	-1,1	5,8	-0,9	19	0,405

Verumgruppe (n=16)

Statistik bei gepaarten Stichproben		
	Mittelwert	Standardabweichung
SDI1	17,3	8,5
SDI2	28,4	6,3
SDI3	21,6	9,8
SDI4	20,9	8,6

Test bei gepaarten Stichproben	Gepaarte Differenzen		T	df	Signifikanz (2-seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung			
SDI1 - SDI2	-11,1	6,7	-7,4	19	0,000*
SDI1 - SDI3	-4,3	7,6	-3,4	19	0,037*
SDI1 - SDI4	-3,6	6,2	-4,0	19	0,035*
SDI2 - SDI3	6,7	8,3	3,4	19	0,005*
SDI2 - SDI4	7,5	6,8	3,2	19	0,001*
SDI3 - SDI4	0,8	3,2	-0,9	19	0,361

Tabelle 8: Vergleich der Differenzen der SDI-Werte zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe

Deskriptive Statistiken

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N
SDI-Differenz zwischen Sitzung 2 und 1	Verum	13.21	8.01	20
	Placebo	11.08	6.68	16
	Gesamt	12.26	7.42	36
SDI-Differenz zwischen Sitzung 3 und 1	Verum	4.76	6.27	20
	Placebo	4.34	7.58	16
	Gesamt	4.58	6.78	36
SDI-Differenz zwischen Sitzung 4 und 1	Verum	5.87	6.63	20
	Placebo	3.58	6.19	16
	Gesamt	4.85	6.45	36

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	Signifikanz
Wiederholung	1.38	19.7	.000
Wiederholung*Gruppe	1.38	.29	.670
Fehler (Wiederholung)	46.91		

Unter Verwendung von Alpha = .05 berechnet

Tabelle 9: Vergleich der Differenzen der Schwellenwerte zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe

Deskriptive Statistiken

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N
Differenz des Schwellenwertes zwischen Sitzung 2 und 1	Verum	2.46	2.64	20
	Placebo	2.14	3.12	16
	Gesamt	2.32	2.83	36
Differenz des Schwellenwertes zwischen Sitzung 3 und 1	Verum	1.16	2.22	20
	Placebo	.41	3.34	16
	Gesamt	.83	2.76	36
Differenz des Schwellenwertes zwischen Sitzung 4 und 1	Verum	1.42	2.34	20
	Placebo	.14	3.05	16
	Gesamt	.85	2.72	36

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	Signifikanz
Wiederholung	1.43	8.06	.003
Wiederholung*Gruppe	1.43	.61	.495
Fehler (Wiederholung)	48.54		

Unter Verwendung von Alpha = .05 berechnet

Tabelle 10: Vergleich der Differenzen der Diskriminationswerte zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe

Deskriptive Statistiken

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N
Differenz des Diskriminationswertes zwischen Sitzung 2 und 1	Verum	5.35	2.91	20
	Placebo	5.31	2.77	16
	Gesamt	5.33	2.81	36
Differenz des Diskriminationswertes zwischen Sitzung 3 und 1	Verum	1.80	3.07	20
	Placebo	2.25	3.07	16
	Gesamt	2.00	3.03	36
Differenz des Diskriminationswertes zwischen Sitzung 4 und 1	Verum	2.75	2.95	20
	Placebo	1.75	2.96	16
	Gesamt	2.31	2.95	36

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	Signifikanz
Wiederholung	1.40	19.25	.000
Wiederholung*Gruppe	1.40	.77	.427
Fehler (Wiederholung)	47.75		

Unter Verwendung von Alpha = .05 berechnet

Tabelle 11: Vergleich der Differenzen der Identifikationswerte zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe

Deskriptive Statistiken

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N
Differenz des Identifikationswertes zwischen Sitzung 2 und 1	Verum	5.40	3.76	20
	Placebo	3.62	3.34	16
	Gesamt	4.61	3.64	36
Differenz des Identifikationswertes zwischen Sitzung 3 und 1	Verum	1.80	2.88	20
	Placebo	1.69	2.82	16
	Gesamt	1.75	2.81	36
Differenz des Identifikationswertes zwischen Sitzung 4 und 1	Verum	1.70	3.42	20
	Placebo	1.69	2.87	16
	Gesamt	1.69	3.14	36

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	Signifikanz
Wiederholung	1.80	13.59	.000
Wiederholung*Gruppe	1.80	1.28	.283
Fehler (Wiederholung)	61.06		

Unter Verwendung von Alpha = .05 berechnet

Tabelle 12: Einfluß der Polypengrade auf die Veränderungen des Riechvermögens

Deskriptive Statistiken				Einfaktorielle ANOVA			
Polypengrad	N	Mittelwert	SD		df	F	Signifikanz
0	15	7,5	4,0	Zwischen den Gruppen	2	7,4	0,002
1	15	15,2	7,4	Innerhalb der Gruppen	33		
2	6	16,9	8,1	Gesamt	35		
Gesamt	36	12,3	7,4				

Deskriptive Statistiken				Einfaktorielle ANOVA			
Polypengrad	N	Mittelwert	SD		df	F	Signifikanz
0	15	4,8	5,9	Zwischen den Gruppen	2	1,1	0,361
1	15	5,7	8,4	Innerhalb der Gruppen	33		
2	6	1,0	2,8	Gesamt	35		
Gesamt	36	4,6	6,8				

Deskriptive Statistiken				Einfaktorielle ANOVA			
Polypengrad	N	Mittelwert	SD		df	F	Signifikanz
0	15	-2,7	3,5	Zwischen den Gruppen	2	5,2	0,011
1	15	-9,4	12,1	Innerhalb der Gruppen	33		
2	6	-15,8	8,6	Gesamt	35		
Gesamt	36	-7,7	9,9				

Deskriptive Statistiken				Einfaktorielle ANOVA			
Polypengrad	N	Mittelwert	SD		df	F	Signifikanz
0	15	3,5	6,0	Zwischen den Gruppen	2	2,5	0,101
1	15	7,4	7,4	Innerhalb der Gruppen	33		
2	6	1,6	1,1	Gesamt	35		
Gesamt	36	4,9	6,4				

Deskriptive Statistiken				Einfaktorielle ANOVA			
Polypengrad	N	Mittelwert	SD		df	F	Signifikanz
0	15	-3,9	4,7	Zwischen den Gruppen	2	4,2	0,024
1	15	-7,7	10,2	Innerhalb der Gruppen	33		
2	6	-15,2	9,0	Gesamt	35		
Gesamt	36	-7,4	8,8				

Deskriptive Statistiken				Einfaktorielle ANOVA			
Polypengrad	N	Mittelwert	SD		df	F	Signifikanz
0	15	-1,3	3,2	Zwischen den Gruppen	2	1,4	0,254
1	15	1,7	6,4	Innerhalb der Gruppen	33		
2	6	0,6	3,1	Gesamt	35		
Gesamt	36	0,3	4,9				

Tabelle 13: Vergleich der Differenzen der Werte subjektiven Einschätzung zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe

Deskriptive Statistiken

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N
Differenz der subj. Einschätzung zwischen Sitzung 2 und 1	Verum	-1.90	1.33	20
	Placebo	-1.31	1.01	16
	Gesamt	-1.64	1.22	36
Differenz der subj. Einschätzung zwischen Sitzung 3 und 1	Verum	-.30	.57	20
	Placebo	-.75	.86	16
	Gesamt	-.50	.74	36
Differenz der subj. Einschätzung zwischen Sitzung 4 und 1	Verum	-.50	.83	20
	Placebo	-.50	.73	16
	Gesamt	-.50	.77	36

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	Signifikanz
Wiederholung	1.28	20.35	.000
Wiederholung*Gruppe	1.28	3.45	.060
Fehler (Wiederholung)	43.53		

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen subjektivem Riechvermögen (Einteilung von sehr gut=1 bis sehr schlecht=5) und objektivem Riechvermögen (SDI-Wert)

Sitzung 1

Deskriptive Statistiken			
Einteilung d. Riechvermögens	SDI1		
	N	Mittelwert	Standardabweichung
3	1	24,8	
4	15	20,1	7,2
5	20	11,8	4,3
Gesamt	36	15,6	7,1

Einfaktorielle ANOVA			
SDI1			
	df	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	2	10,3	0,000
Innerhalb der Gruppen	33		
Gesamt	35		

Sitzung 2

Deskriptive Statistiken			
Einteilung d. Riechvermögens	SDI2		
	N	Mittelwert	Standardabweichung
1	3	34,9	1,5
2	11	29,4	4,8
3	9	30,3	4,9
4	13	23,4	5,3
Gesamt	36	27,9	6,0

Einfaktorielle ANOVA			
SDI2			
	df	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	3	6,9	0,001
Innerhalb der Gruppen	32		
Gesamt	35		

Sitzung 3

Deskriptive Statistiken			
Einteilung d. Riechvermögens	SDI3		
	N	Mittelwert	Standardabweichung
2	3	31,8	1,8
3	7	30,3	4,3
4	12	19,9	8,0
5	14	13,0	3,7
Gesamt	36	20,2	9,0

Einfaktorielle ANOVA			
SDI3			
	df	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	3	19,5	0,000
Innerhalb der Gruppen	32		
Gesamt	35		

Sitzung 4

Deskriptive Statistiken			
Einteilung d. Riechvermögens	SDI4		
	N	Mittelwert	Standardabweichung
2	3	30,3	4,3
3	6	29,3	4,0
4	14	21,1	5,3
5	13	13,5	6,6
Gesamt	36	20,5	8,3

Einfaktorielle ANOVA			
SDI4			
	df	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	3	15,0	0,000
Innerhalb der Gruppen	32		
Gesamt	35		

Tabelle 15: Vergleich der Differenzen der RSBI-Werte zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe

Deskriptive Statistiken

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N
Differenz des RSBI zwischen Sitzung 2 und 1	Verum	-3.64	8.62	14
	Placebo	-.89	14.24	9
	Gesamt	-2.57	10.93	23
Differenz des RSBI zwischen Sitzung 3 und 1	Verum	-5.43	12.02	14
	Placebo	-3.00	16.75	9
	Gesamt	-4.48	13.74	23
Differenz des RSBI zwischen Sitzung 4 und 1	Verum	-8.36	12.28	14
	Placebo	-.78	16.46	9
	Gesamt	-5.39	14.17	23

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	Signifikanz
Wiederholung	1.32	.89	.381
Wiederholung*Gruppe	1.32	1.21	.297
Fehler (Wiederholung)	27.63		

Tabelle 16: Vergleich der Differenzen der Werte des RSBI-Gesamtscores zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe

Deskriptive Statistiken

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N
Differenz des RSBI -Gesamtscores zwischen Sitzung 2 und 1	Verum	-.92	1.50	13
	Placebo	-.89	.78	9
	Gesamt	-.91	1.23	22
Differenz des RSBI -Gesamtscores zwischen Sitzung 3 und 1	Verum	.38	1.12	13
	Placebo	-.22	2.22	9
	Gesamt	.14	1.64	22
Differenz des RSBI -Gesamtscores zwischen Sitzung 4 und 1	Verum	.00	1.08	13
	Placebo	.11	1.83	9
	Gesamt	.04	1.40	22

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	Signifikanz
Wiederholung	1.56	5.50	.014
Wiederholung*Gruppe	1.56	.68	.481
Fehler (Wiederholung)	31.15		

Unter Verwendung von Alpha = .05 berechnet

Tabelle 17: Vergleich der Differenzen der Werte des „speziellen Riechfragebogens“ zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe

Deskriptive Statistiken

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N
Differenz des Riechfragebogens (Lebensqualität) zwischen Sitzung 2 und 1	Verum	-2.14	5.55	14
	Placebo	-.82	4.05	11
	Gesamt	-1.56	4.89	25
Differenz des Riechfragebogens (Lebensqualität) zwischen Sitzung 3 und 1	Verum	-3.21	7.41	14
	Placebo	1.09	4.57	11
	Gesamt	-1.32	6.57	25
Differenz des Riechfragebogens (Lebensqualität) zwischen Sitzung 4 und 1	Verum	-3.43	8.06	14
	Placebo	.09	4.61	11
	Gesamt	-1.88	6.88	25

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	Signifikanz
Wiederholung	1.81	.17	.822
Wiederholung*Gruppe	1.81	1.07	.348
Fehler (Wiederholung)	41.81		

Unter Verwendung von Alpha = .05 berechnet

Tabelle 18: Vergleich zwischen den Gruppen bezüglich der Unterschiede der Befindlichkeitsskala in Sitzung 2 und 3

Statistik bei gepaarten Stichproben

Gruppe		Mittelwert	N	Standardabweichung
Placebo	Befindlichkeitsskala 2	12,00	17	11,48
	Befindlichkeitsskala 3	13,18	17	11,14
Verum	Befindlichkeitsskala 2	8,92	12	8,47
	Befindlichkeitsskala 3	14,92	12	11,80

Korrelationen bei gepaarten Stichproben

Gruppe		N	Korrelation	Signifikanz
Placebo	Befindlichkeitsskala 2 & Befindlichkeitsskala3	17	,78	,000
Verum	Befindlichkeitsskala 2 & Befindlichkeitsskala3	12	,69	,014

Test bei gepaarten Stichproben

Gruppe		Gepaarte Differenzen		T	df	Signifikanz (2-seitig)
		Mittelwert	SD			
Placebo	Befindlichkeitsskala 2 - Befindlichkeitsskala3	-1,18	7,52	-,64	16	,528
Verum	Befindlichkeitsskala 2 - Befindlichkeitsskala3	-6,00	8,59	-2,42	11	,034

Tabelle 19: Vergleich der Werte für soziale Funktionen im Alltag im Fragebogen SF36 zwischen der 2. und 3. Sitzung in Abhängigkeit von der Gruppe

Deskriptive Statistiken

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	N
SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 2	Verum	84.56	17.97	17
	Placebo	89.42	14.29	13
	Gesamt	86.67	16.39	30
SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 3	Verum	90.44	15.01	17
	Placebo	80.77	21.42	13
	Gesamt	86.25	18.38	30

Tests der Innersubjekteffekte

Quelle	df	F	Signifikanz
Wiederholung	1.00	.18	.676
Wiederholung*Gruppe	1.00	4.90	.035
Fehler (Wiederholung)	28.00		

Unter Verwendung von Alpha = .05 berechnet

Tabelle 20: Vergleich zwischen den Gruppen bezüglich der Unterschiede der sozialen Funktionen im Alltag im Fragebogen SF36 in Sitzung 2 und 3

Statistik bei gepaarten Stichproben

Gruppe		Mittelwert	N	Standardabweichung
Placebo	SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 2	84,56	17	17,97
	SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 3	90,44	17	15,01
Verum	SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 2	89,42	13	14,29
	SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 3	80,77	13	21,42

Korrelationen bei gepaarten Stichproben

Gruppe		N	Korrelation	Signifikanz
Placebo	SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 2 & SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 3	17	,18	,492
Verum	SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 2 & SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 3	13	,85	,000

Test bei gepaarten Stichproben

Gruppe		Gepaarte Differenzen		Signifikanz (2-seitig)
		Mittelwert	Standardfehler	
Placebo	SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 2- SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 3	-5,88	5,15	,270
Verum	SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 2- SF36_Soziale Funktionen_Sitzung 3	8,65	3,28	,022

8.2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme	13
Tabelle 2: Deskriptive Statistik zu den Patienten.....	28
Tabelle 3: Vergleich der Ergebnisse der Riechtests zwischen den Teilnehmergruppen.....	29
Tabelle 4: Angewandte Therapieformen zur Behandlung der Sinusitis bzw. Riechstörung ...	30
Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Polypengraden.....	30
Tabelle 6: Auszug aus „Rote Liste“ 2004, für Glukokortikoide (bei über die Substitution u. die Notfalltherapie hinausgehender, länger dauernder systemischer Anwendung)	57
Tabelle 7: Direkter Vergleich der SDI-Werte zwischen den einzelnen Sitzungen in Placebo- und Verumgruppe: Der SDI-Wert der 1. Sitzung ist in beiden Gruppen signifikant niedriger als in den drei anderen Sitzungen.	59
Tabelle 8: Vergleich der Differenzen der SDI-Werte zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe	60
Tabelle 9: Vergleich der Differenzen der Schwellenwerte zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe	61
Tabelle 10: Vergleich der Differenzen der Diskriminationswerte zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe	62
Tabelle 11: Vergleich der Differenzen der Identifikationswerte zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe	63
Tabelle 12: Einfluß der Polypengrade auf die Veränderungen des Riechvermögens.....	64
Tabelle 13: Vergleich der Differenzen der Werte subjektiven Einschätzung zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe.....	65
Tabelle 14: Zusammenhang zwischen subjektivem Riechvermögen (Einteilung von sehr gut=1 bis sehr schlecht=5) und objektivem Riechvermögen (SDI-Wert).....	66
Tabelle 15: Vergleich der Differenzen der RSBI-Werte zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe	67
Tabelle 16: Vergleich der Differenzen der Werte des RSBI-Gesamtscores zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe.....	68
Tabelle 17: Vergleich der Differenzen der Werte des „speziellen Riechfragebogens“ zwischen den einzelnen Sitzungen in Abhängigkeit von der Gruppe	69
Tabelle 18: Vergleich zwischen den Gruppen bezüglich der Unterschiede der Befindlichkeitsskala in Sitzung 2 und 3	70
Tabelle 19: Vergleich der Werte für soziale Funktionen im Alltag im Fragebogen SF36 zwischen der 2. und 3. Sitzung in Abhängigkeit von der Gruppe.....	71
Tabelle 20: Vergleich zwischen den Gruppen bezüglich der Unterschiede der sozialen Funktionen im Alltag im Fragebogen SF36 in Sitzung 2 und 3.....	72

Abbildung 1: koronare Computertomografie der Nasennebenhöhlen.....	6
Abbildung 2: Polyp im mittleren Nasengang.....	7
Abbildung 3: Epidemiologische Daten zu Riechstörungen (Damm, Temmel et al. 2004).....	10
Abbildung 4: Der zeitliche Ablauf der Studie im Überblick.	14
Abbildung 5: "Sniffin' Sticks".....	20
Abbildung 6: Olfaktometer OM2S.....	21
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der angewandten Therapieformen zur Behandlung der Sinusitis bzw. Riechstörung.....	30
Abbildung 8: Mittelwerte der Ergebnisse des Riechtests für die einzelnen Sitzungen.....	31
Abbildung 9: Differenzen der SDI-Werte (SDIdiff) zwischen den einzelnen Sitzungen für beide Gruppen.....	32
Abbildung 10: Korrelation zwischen Schwellenwert der 2. Sitzung und dem Alter in der PG33	
Abbildung 11: Riechvermögen in Abhängigkeit vom Grad der Polyposis nasi in der ersten Sitzung.....	33
Abbildung 12: SDI-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Polypengrad in der ersten Sitzung.....	34
Abbildung 13: SDI-Mittelwerte der Teilnehmer (N=36) in Abhängigkeit vom Polypengrad im Verlauf.....	34
Abbildung 14: Häufigkeiten (in %) der Angaben über die subjektive Einschätzung des Riechvermögens für beide Gruppen und alle Sitzungen.....	35
Abbildung 15: Mittelwerte der subjektiven Einschätzungen des Riechvermögens: 1 sehr gut – 5 sehr schlecht.....	36
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen subjektivem und objektivem Riechvermögen.....	36
Abbildung 17: Subjektive Einschätzung des Riechvermögens der 2.Sitzung in der VG in Abhängigkeit vom Alter.....	37
Abbildung 18: Häufigkeiten (in %) der Angaben zur subjektiven Änderung des Riechvermögens zwischen den Sitzungen.....	37
Abbildung 19: Einteilung des Riechvermögens in An-/Hyp- und Normosmie.....	38
Abbildung 20: Prozentuale Häufigkeiten von sicheren olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP) bzw. trigeminal evozierten Potentialen (tEP).	41
Abbildung 21: Die Verläufe der SDI-Mittelwerte zum Vergleich zu dem der OEP.....	41

9. Danksagung

Der größte Dank geht an Thomas Hummel, der mich – nicht nur im Rahmen dieser Studie – stets geduldig und positiv begleitet und unterstützt hat. Er stand mir fachlich und menschlich zur Seite und hatte aus jedem Winkel der Erde und zu jeder Zeit ein offenes Ohr für mich. Ohne ihn wäre mir der Zugang und das Interesse an der Olfaktologie und auch an wissenschaftlichen Arbeiten sicherlich verborgen geblieben.

Ein weiterer großer Dank gebührt meinen Eltern, die mich praktisch und moralisch mit allen Mitteln auf dem Weg zum Doktor unterstützt und motiviert haben.

Einen letzten Dank und Gruß möchte Johannes Frasnelli aussprechen, der mir in der „Kellerzeit“ viel Fachwissen vermittelt und Freude bereitet hat.

10. Erklärung

Ich erkläre, dass ich die unter der Betreuung von Herrn Professor Thomas Hummel an der TU Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus angefertigte vorliegende Arbeit selbständig verfasst habe. Andere als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen wurden von mir nicht benutzt. Alle angeführten Zitate wurden kenntlich gemacht.

Die Dissertation ist in dieser oder ähnlicher Form an keiner anderen Stelle zum Zwecke eines Promotions- oder anderen Prüfungsverfahrens eingereicht.

Ein vorangegangener Promotionsversuch liegt nicht vor.

11. Thesen

- Die Anwendung von Sinupret® bewirkt keine Verhinderung oder Verlangsamung der zu erwartenden Verschlechterung des Riechvermögens nach Beendigung der Prednisolontherapie
- Bei der Anwendung eines Placebos im Anschluss an eine Prednisolontherapie verschlechtert sich das Riechvermögen signifikant innerhalb eines Untersuchungszeitraums von 3 Monaten
- Das Ausmaß der Polyposis Nasi hat Einfluss auf das Riechvermögen: Je stärker die Polypen ausgeprägt sind, desto grösser der Riechverlust
- Das Ausmass der Polyposis Nasi hat Einfluss auf das Ansprechen auf eine systemische Prednisolon-Therapie: Je stärker die Polypen ausgeprägt sind, desto grösser die Verbesserung der Riechleistung
- Die in einem psychophysische Riechtest gewonnenen Ergebnisse spiegeln den subjektiven Eindruck der Patientin bezüglich ihres Riechvermögens wieder