

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

Prädikatoren für das Riechvermögen nach Nasennebenhöhlenoperation bei
Patienten mit chronischer Nasennebenhöhlenentzündung mit Polypen
(CRSwNP)

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Petros Petridis

aus

Athen

Dresden 2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Klinik der CRSwNP.....	3
1.2 Ätiologie und Pathophysiologie der CRSwNP.....	5
1.2.1 Epitheldysfunktion bei CRS: Mukoziliäre Dysfunktion.....	7
1.2.2 Epitheldysfunktion in CRS: Antimikrobielle Reaktion.....	8
1.2.3 Adaptive und Spezifische Entzündungsreaktionen.....	8
1.2.4 Eosinophilie und CRS: Was sind die Rollen der Gene und der Umwelt.....	9
1.2.5 Rolle des nasalen Mikrobioms.....	10
1.2.6 Gewebeeosinophilie.....	11
1.2.7 Ostiomeatale Einheit.....	12
1.2.8 Prädisponierende Faktoren und assoziierte Erkrankungen.....	12
1.3 Epidemiologie und Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi...13	
1.3.1 Konservative Therapie.....	14
1.3.2 Chirurgische Therapie.....	16
1.3.3 Therapeutische Ergebnisse.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
1.3.4 Neue Therapien.....	18
1.4 Zielsetzung.....	19
2 Material und Methoden.....	21
2.1 Patienten.....	21
2.2 Ethik.....	21
2.3 Durchgeführte Untersuchungen und Messungen.....	22
2.3.1 Anamnese und HNO- Ärztliche Untersuchung.....	22
2.3.2 Riechtest.....	22

2.3.3	Selbsteinschätzung des Riechvermögens	25
2.3.4	Lund- Mackay Score	25
2.3.5	Lund-Kennedy Score	26
2.3.6	Lidholdt grading der Polypen.....	27
2.3.7	Riechrinne.....	28
2.3.8	Lebensqualitätsfragenbögen SNOT-20 Score.....	29
2.3.9	Histologie-Eosinophile.....	29
3	Datenerfassung und Auswertung	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Patienten und Einteilung.....	31
4.2	Subjektive Patientenbeurteilung	32
4.3	Auswertung der Riechuntersuchungen.....	34
4.4	Auswertung der Staginginstrumente für die CRSwNP	38
4.5	Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen.....	40
4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	45
5	Diskussion.....	46
5.1	Subjektive Patientenbeurteilung	46
5.2	Riechtest	46
5.3	Staginginstrumente	49
5.4	Lebensqualitätsfragebögen	52
5.5	Fazit	54
6	Zusammenfassung (Summary):	56
6.1	Zusammenfassung.....	56
6.2	Summary.....	57
7	Literaturverzeichnis	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Primäre chronische Rhinosinusitis (aus EPOS 2020).....	2
Abbildung 2: Sekundäre chronische Rhinosinusitis (aus EPOS2020).....	3
Abbildung 3:Die drei der chronischen Rhinosinusitis (CRS) zugrunde liegenden Entzündungstypen aus Staudacher, Peters et al. 2020.	7
Abbildung 4: Sniffin`Sticks , Testbatterie	23
Abbildung 5: aus Lund and Kennedy, 1997	27
Abbildung 6: Polyposis nasi im mittleren Nasengang rechts: PN=Polyposis nasi, MM=mittlere Nasenmuschel, S=Septum, eigene Darstellung.....	27
Abbildung 7: Bewertungssystem der Verschattung der Riechspalte in der Computertomographie.....	28
Abbildung 8: Subjektive Beeinträchtigung durch die Nasen- und Nasennebenhöhlenerkrankung prä- und postoperativ	33
Abbildung 9: Subjektive Riecheinschätzung prä- und postoperativ	33
Abbildung 10: Selbsteinschätzung des Riechens prä u. postop auf einer Skala von 1 bis 10	34
Abbildung 11: Boxplots für Schwellentest, Diskriminationst und Identifikationstest mit Sniffin` Sticks präop. sowie postop.	35
Abbildung 12: Boxplots für SDI-Werte präop. und postop.....	35
Abbildung 13: Patienten prä- und postoperativ unterteilt nach Anosmie, Hyposmie und Normosmie.....	37
Abbildung 14: Riechvermögen einzelner Patientengruppen prä- u. postop. am Beispiel der SDI-Werte (Fehlerbalken=Standardabweichung)	37
Abbildung 15: Lildholdt-Score prä-u. postop. als Boxplot.....	39
Abbildung 16: Lund-Kennedy-Score prä- u. postop. als Boxplot	39
Abbildung 17: Gesamtscore im SNOT-20 prä-u. postop. als Boxplot.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Präoperativ erfasste Patienten und Einteilung.....	31
Tabelle 2: Patienten, die zur Nachuntersuchung erschienen einschließlich Mittelwerte und Spannweite für Lebensalter und Kontrollintervall	32
Tabelle 3: Mittelwerte und Signifikanz der Mittelwertunterschiede in den Riechuntersuchungen	36
Tabelle 4: Ergebnis der einfaktoriellen ANOVA prä- u. postop. für die Riechteste mit Ausprägung der Eosinophilie als Gruppierungsvariable.....	38
Tabelle 5: Mittelwerte und Signifikanz der Mittelwertunterschiede für den Lildholdt- u. Lund-Kennedy-Score.....	40
Tabelle 6: Anzahlen, Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanz der Mittelwertunterschiede für verschiedene Patientengruppen.....	41
Tabelle 7: Korrelationen zwischen den abhängigen Variablen und den Prädiktoren. * Keine Signifikanz (1-seitig)	43
Tabelle 8: Korrelationen zwischen den abhängigen Variablen und den Prädiktoren aller präop. erfassten Patienten. * Keine Signifikanz (1-seitig)	44
Tabelle 9: Ergebnis der einfaktoriellen ANOVA präop. für den Lund-Mackay- u. Riechrinnen-Score mit Ausprägung der Eosinophilie als Gruppierungsvariable.....	70
Tabelle 10: Ergebnisse der multiplen linearen Regression (N_p =notwendige Stichprobengröße nach Poweranalyse; N =tatsächliche Stichprobengröße; R^2 =korrigiertes R^2 aus Modellzusammenfassung; Sig.=Signifikanz des Modells in ANOVA).....	70
Tabelle 11: Ergebnisse der multiplen linearen Regression für präoperativ erfasste Patienten (N_p =notwendige Stichprobengröße nach Poweranalyse; N =tatsächliche Stichprobengröße; R^2 =korrigiertes R^2 aus Modellzusammenfassung; Sig.=Signifikanz des Modells in ANOVA).....	71

Abkürzungsverzeichnis

AERD	Aspirin-verschlimmerte Atemwegserkrankung
AFRS	Allergischer Pilz - Rhinosinustis
AR	Akute Rhinitis
ARS	Akute Rhinosinusitis
ASS	Acetylsalicylsäure
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	chronic rhinosinusitis without nasal polyps
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)
CT	Computer-Tomographie
d.h.	das heißt
DVT	digitale Volumetomographie
eCRS	eosinophile CRS
et al.	und andere
FESS	functional endoscopic sinus surgery (funktionelle endoskopische NNH Op)
ggf.	gegebenenfalls
HLF	Hochleistungsfeld
HNO	Hals - Nasen - Ohren - Arzt
IL	Interleukin
MRT	Magnetresonanztomographie
NAR	Nichtallergische Rhinitis
NNH	Nasennebenhöhlen
Nr.	Nummer

OCS	orale Kortikosteroide
OP	Operation
PNIF	Peak Nasal Inspiratory Flow
postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
RS	Rhinosinusitis
s.	siehe
s. Abb.	Siehe Abbildung
TSLP	thymic stromal lymphopoietin
u.	und
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Rhinitis bezeichnet eine entzündliche Veränderung der Schleimhaut der Nasenhaupthöhlen, während eine analoge Veränderung in der Schleimhaut der Nasennebenhöhlen (NNH) als Sinusitis bekannt ist. Bei beiden Zuständen existieren verschiedene Entzündungsformen (Endotypen) des Gewebes, die jedoch nicht einheitlich klassifiziert werden können.

Da in der Regel sowohl die Nasen- als auch die Nasennebenhöhlenschleimhäute betroffen sind, verwendet man den Begriff Rhinosinusitis (RS). Die RS lässt sich je nach zeitlichem Verlauf in akute Rhinosinusitis (ARS), rezidivierende akute Rhinosinusitis und chronische Rhinosinusitis (CRS) unterteilen.

Die ARS ist gekennzeichnet durch Symptome, die maximal 12 Wochen anhalten. Rezidivierende RS definiert sich durch wiederholte Episoden einer ARS, die mindestens viermal innerhalb eines Jahres auftreten, wobei zwischen den Episoden eine vollständige Symptombefreiheit besteht. Bei der CRS hingegen persistieren die Beschwerden länger als 12 Wochen.

Die Symptome der CRS, wie Nasenatmungsbehinderung, anteriore und posteriore Sekretion, Gesichtsschmerz und Riechstörungen, sind im Vergleich zu den akuten Formen weniger charakteristisch und weniger ausgeprägt. Eine olfaktorische Dysfunktion tritt bei CRS-Patienten häufig auf und wird in 48% bis 83% der Fälle beobachtet (Soler, Smith et al. 2016, Yousefi, Madarshahi et al. 2018). Dies stellt einen bedeutenden Risikofaktor dar, der sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt, einschließlich sozialer Interaktionen sowie emotionaler und physischer Probleme (Mattos, Schlosser et al. 2018, Okazaki, Tsuzuki et al. 2018, Erskine and Philpott 2020). Der Geruchsverlust bei CRS wurde bisher in seiner Bedeutung unterschätzt (Vennik, Eyles et al. 2019, Staudacher, Peters et al. 2020).

Die CRS wird, abhängig vom Vorhandensein von Polypen in der Nasenhaupthöhle, die rhinoskopisch und endoskopisch sichtbar sind, in CRS mit Nasenpolypen (CRSwNP) und ohne Nasenpolypen (CRSsNP) eingeteilt. Die Kombination aus auffälligen Befunden in bildgebenden Verfahren und der Symptomatik ist unerlässlich für die Diagnose einer RS. Die vorliegende Studie basiert auf diesen Klassifizierungskriterien.

Im EPOS2020 wurde entschieden, nicht mehr strikt zwischen CRSsNP und CRSwNP zu unterscheiden. Das zunehmende Verständnis der Endotypisierung von CRS und deren Auswirkungen auf das Krankheitsmanagement im letzten Jahrzehnt hat zu dieser Entscheidung geführt. Das Management von CRS basiert nun auf der Grundlage von Endotypisierung und Phänotypisierung. Dabei wird CRS hinsichtlich Primär- und

Sekundärerkrankungen charakterisiert (siehe Abbildungen 1 und 2) und jeweils in lokalisierte und diffuse Krankheiten unterteilt.

Bei der Primär-CRS wird die Krankheit anhand der Dominanz des Endotyps berücksichtigt, entweder Typ 2 oder Nicht-Typ 2. Die klinisch lokalisierte primäre CRS wird dann in zwei Phänotypen unterteilt - allergische Pilz-Rhinosinusitis (AFRS) oder isolierte Sinusitis. Bei diffuser CRS sind die klinischen Phänotypen prädominant Typ-2 und Nicht-Typ-2 Inflammation, bestimmt durch die histologische Quantifizierung der Anzahl der Eosinophilen, d.h. Anzahl / Hochleistungsfeld, die das EPOS-Gremium mit 10 / Hochleistungsfeld (HLF) oder höher vereinbarte.

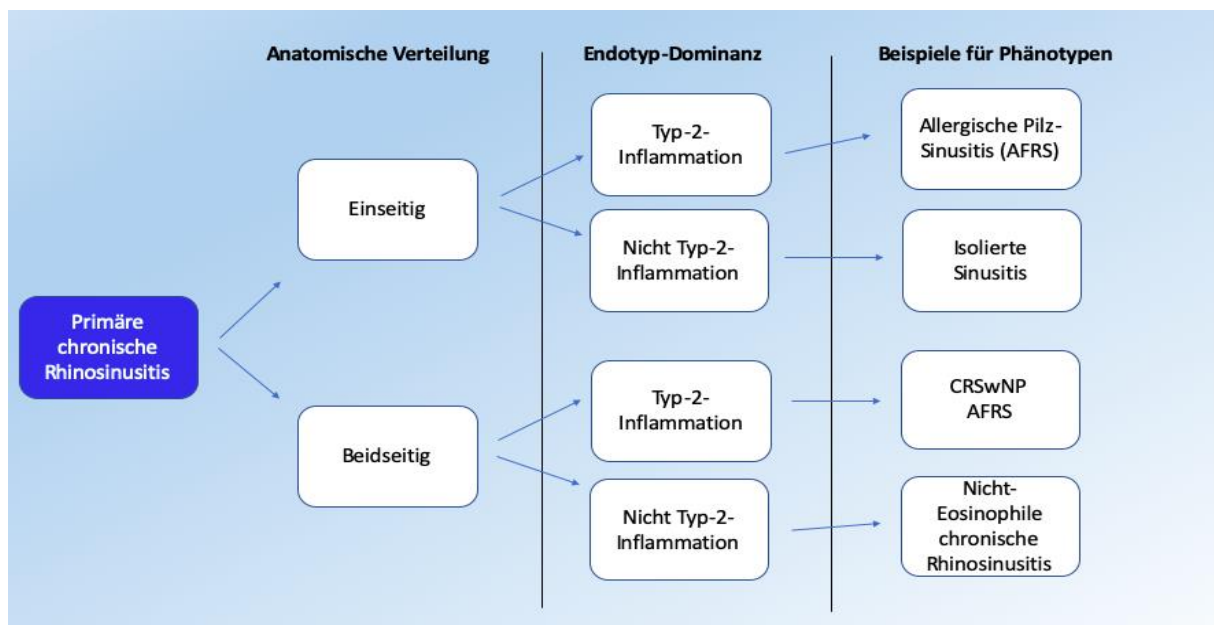


Abbildung 1: Primäre chronische Rhinosinusitis (aus EPOS 2020)

Bei sekundärer CRS erfolgt die Unterteilung wiederum in lokalisierte oder diffuse Phänotypen und wird dann in vier Kategorien untergliedert, die von der lokalen Pathologie, mechanischen, entzündlichen und immunologischen Faktoren abhängen. Daher wird eine Reihe von klinischen Phänotypen wie gezeigt eingeschlossen.

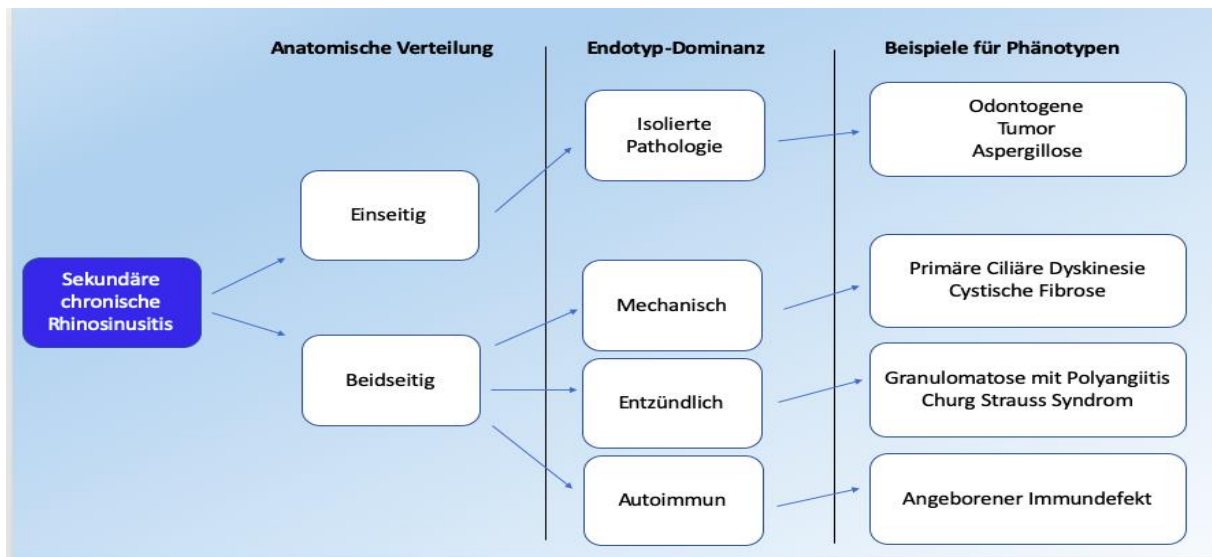


Abbildung 2: Sekundäre chronische Rhinosinusitis (aus EPOS 2020)

CRS, insbesondere CRSwNP, ist hauptsächlich mit der Typ-2-Immunantwort assoziiert (Chaaban, Walsh et al. 2013, Fokkens, Lund et al. 2020).

1.1 Klinik der CRSwNP

CRSwNP wird eher als ein klinisches Syndrom denn als eine spezifische Krankheit betrachtet, charakterisiert durch eine anhaltende symptomatische Entzündung der Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhaut über einen Zeitraum von mehr als 12 Wochen. Diese Definition ist bewusst breit gefasst und umfasst nicht spezifisch Ätiologie, Pathogenese, klinische Darstellung oder Verlauf. Bei einer Minderheit der Patienten tritt CRS im Zusammenhang mit bekannten systemischen Erkrankungen oder lokalen Prozessen auf. Bei der Mehrheit der Fälle bleibt die Ätiologie unklar, obwohl verschiedene genetische, umweltbedingte und Wirtsfaktoren eine Rolle spielen. Diese Faktoren interagieren im Laufe der Zeit, was zu chronischen Gewebeentzündungen und der daraus resultierenden klinischen Präsentation führt (Stuck, Bachert et al. 2007, Cuevas and Zahnert 2015).

Die klinischen Symptome umfassen Nasenobstruktion und -sekretion, Hyp- oder Anosmie, Kopfschmerzen und gegebenenfalls Gesichts- und Zahnschmerzen sowie Rhinophonia clausa. Diese Symptome können langfristig signifikante Beeinträchtigungen im Alltag verursachen (Stull, Roberts et al. 2007, Nordin, Blomqvist et al. 2011).

Die Nasenatmungsbehinderung gilt als das wichtigste Symptom. Die Durchgängigkeit der Nase kann objektiv mittels maximaler inspiratorischer Nasenflussmessung (PNIF), aktiver anteriorer Rhinomanometrie (AAR) und akustischer Rhinometrie (AR) bewertet werden. Nasale Obstruktion kann zu näselnder Aussprache und nächtlichem Schnarchen führen.

Riechverlust ist ein weiteres Hauptmerkmal der CRS, weist jedoch eine breite Differentialdiagnose auf (Hummel, Whitcroft et al. 2017). Die Prävalenz von Riechstörungen in der Allgemeinbevölkerung wird auf 3-5% für Anosmie und 15-25% für Hyposmie geschätzt (Stogbauer, Wirkner et al. 2020). Die Prävalenz der Riechstörung bei CRS betrug 30% unter Verwendung eines Kurzgeruchsidentifikationstests, 67% unter Verwendung des 40-Punkte-Geruchsidentifikationstests und 78% unter Verwendung des gesamten Sniffin 'Sticks-Scores (Kohli, Naik et al. 2017). Bei Patienten mit CRSwNP fanden sich präoperativ in 76% Hyposmie oder Anosmie (Delank and Stoll 1994) während bei Patienten mit CRS nur 58% der Patienten eine Riechstörung aufwiesen (Seiden and Duncan 2001)

Bei der CRS gibt es zwei Mechanismen, die zu einer olfaktorischen Beeinträchtigung führen: eine entzündliche und eine rein mechanische aufgrund einer Verstopfung der Riechspalte (Pfaar, Landis et al. 2006), was erklärt, warum nicht alle Patienten einen olfaktorischen Nutzen aus der chirurgischen Entfernung von Polypen allein ziehen, sondern auch eine anschließende antientzündliche Behandlung benötigen. CRS-bedingter Geruchsverlust verbessert sich häufig, wenn das CRS behandelt wird, auch wenn es nicht immer langfristig anhält.

Gesichtsschmerzen sind ein weiteres Hauptsymptom der CRS. Diese können unter vielen anderen Krankheiten auftreten (Jones 2005). Allerdings sind Gesichtsschmerzen, die allein auftreten, selten durch CRS verursacht. Wenn diese ohne andere nasale Beschwerden oder Anomalien bei der Untersuchung auftreten, sollten sie nicht (primär) chirurgisch behandelt werden.

Erkrankungen der oberen Atemwege gehen einher mit einem variablen Muster häufiger Symptome wie Verstopfung und Ausfluss der Nase, was es schwierig macht, die epidemiologische Diagnose von CRS von symptomatischen Gründen von allergischer und nichtallergischer Rhinitis zu unterscheiden. Die Kombination von Daten aus verschiedenen Studien führt zu einem Bild signifikanter Überschneidungen bei Prävalenz und Schweregrad der Symptomatik. In AR und NAR treten weniger entzündliche Veränderungen bei einem CT NNH (Brook, Kuperstock et al. 2017), daher kann eine Kombination von Symptomen, CT-Scan und Nasenendoskopie in die richtige Richtung weisen.

Zur Diagnostik eignet sich die Nasenendoskopie, bei der die Polypen blassgrau und glasig imponieren. Anfänglich sind sie im mittleren Nasengang, im Bereich des Os ethmoidale und am Nasendach zu finden, später können sie die gesamte Nasenhöhle ausfüllen, aber auch im

Nasengang lokalisiert bleiben. Das genaue Ausmaß der Polyposis wird mit der Computertomographie erfasst. Da Riechstörungen häufig bei der CRSwNP vorkommen, ist eine Riechprüfung zu empfehlen, vor operativen Eingriffen dringend zu empfehlen. Mikrobiologische Untersuchungen sind ebenfalls sinnvoll. Ein Allergietest (Anamnese sowie Haut- und ggf. Pricktest) sollte ebenfalls erfolgen. Besteht eine rezidivierende CRSwNP kombiniert mit Asthmaanfällen nach Analgetikagabe, muss eine ASS-Intoleranz ebenfalls abgeklärt werden. Ein Mukoviszidoseverdacht muss bei Polyposis im Kindesalter ausgeschlossen werden. Laboruntersuchungen und Biopsien eignen sich zur weiteren Differenzialdiagnostik anderer Formen der CRS. Tumore, Hyperplasien, Papillome, Meningoenzephalozelen und juvenile Nasenrachenfibrome sollten ausgeschlossen werden. (Stuck, Bachert et al. 2007, Cuevas and Zahnert 2015).

1.2 Ätiologie und Pathophysiologie der CRSwNP

Die Ätiologie und Pathophysiologie der chronischen Rhinosinusitis ist komplex. Obwohl dies ein Bereich aktueller Forschung ist, hat sich in drei Punkten ein relativer Konsens ergeben: 1) CRS ist typischerweise ein Prozess, bei dem die Schleimhautentzündung durch eine gestörte Wechselwirkung zwischen über die Nase inhalierten exogenen Wirkstoffen und dem Immunsystem des Wirts ausgelöst wird; 2) spezifische kausale Faktoren variieren wahrscheinlich bei einzelnen Patienten in ihrer Bedeutung, was zu unterschiedlichen Arten oder Mustern von Gewebeentzündungen (Endotypen) führt; 3) Die klinischen Merkmale (Phänotypen), der Verlauf und das Ansprechen auf die Behandlung hängen von 1 und 2 ab.

Die CRS geht häufig mit einer Obstruktion und Gewebebildung im ostiomeatalen Komplex einher. Die Verlegung des ostiomeatalen Komplexes führt wiederum zu einer Drainagestörung und kann die Erkrankung weiter unterhalten.

Eine umfassende immunologische Phänotypisierung für die verschiedenen Formen der CRS steht noch aus. Ersatzweise wird im Folgenden in Übereinstimmung mit der internationalen Literatur lediglich eine CRSwNP und eine CRSsNP unterschieden (Meltzer, Hamilos et al. 2004). Als Polyp wird hierbei eine umschriebene Aufwerfung der Mukosa verstanden. Sind die Kriterien einer CRS gegeben und werden bei der endoskopischen Untersuchung Polypen gefunden, wird dies als CRSwNP definiert.

Hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese der Polyposis nasi werden vielen Faktoren diskutiert.

Es handelt sich nicht um ein einheitliches Krankheitsbild, sondern vielmehr um eine Reaktion der Nasenschleimhaut auf unterschiedlichen Noxen.

Frühe Theorien schlugen vor, dass Polypen Adenome, Fibrome, Schleimhautexsudate sind, beziehungsweise zystische Dilatationen oder Schwellungen aufgrund einer Verstopfung der Drüsen oder Lymphgefäße. Alternative Theorien deuteten auf eine Lymphangitis aufgrund einer wiederkehrenden Infektion oder einer Drüsenhyperplasie als Hauptursache hin. Tos und Kollegen (Tos, Sasaki et al. 1992) beschrieben ein Modell, das auf Epithelruptur und Nekrose basiert und zu Epithelreparatur führt.

Neben der CRSwNP umfassen andere eosinophile Krankheitsformen Polypen, die mit AERD, AFRS und der Churg-Strauss-Krankheit assoziiert sind. Nicht eosinophile Formen wie Mukoviszidose, antrochoanale Polypen (normalerweise einzelne Polypen, die aus dem Sinus maxillaris wachsen) , das Young-Syndrom und Kartagener-Syndrom führen ebenfalls zu Polypenbildung.

Die wichtigsten Umweltfaktoren bleiben ebenfalls weitgehend unsicher, aber Zigarettenrauch, Pilze, Viren, Bakterien, Schadstoffe und Allergene sind alle beteiligt. Das am häufigsten diskutierte Bakterium, ist *Staphylococcus aureus*, aber einige Hinweise deuten auch auf eine Dysbiose der gesamten mikrobiellen Gemeinschaft hin und nicht auf einen bestimmten dominanten Erreger.

Obwohl die Wechselwirkungen zwischen Wirt und Umgebung komplex sind und sehr früh im Leben beginnen ist es wichtig zu berücksichtigen, dass die CRS vorwiegend eine Erkrankung bei Erwachsenen ist. Dies legt nahe, dass Dauer, Intensität und Reihenfolge der Exposition, einschließlich Ereignisse wie Virusinfektionen, Schlüsselkomponenten der Pathogenese bei einem einzelnen CRS-Patienten sein können.

Die sinonasale Schleimhaut wirkt als relative Barriere und moduliert die Umweltstimulation mit einer spezifischen, selbstlimitierenden Reaktion. Im Falle einer Pathogenpenetration werden einzelne oder kombinierte immunologische Antwortwege vom Typ 1, 2 und 3 aufgerufen, die Cytokin-, Chemokin-, angeborene zelluläre und T-Helfer- (Th) -Reaktionen erzeugen, um die Pathogenen mit minimaler Kollateralgewebeschädigung zu eliminieren .

Entzündung vom Typ 1 ist hauptsächlich an dem Schutz vor intrazellulären Mikroben, einschließlich Viren, beteiligt. Typ-2-Immunantworten helfen dem Wirt, sich gegen parasitäre Infektionen zu wehren, und werden auch klassischerweise mit allergischen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Schließlich wird angenommen, dass Typ-3-Entzündung in erster Linie vor extrazellulären Bakterien und Pilzen schützt (Stevens, Peters et al. 2019).

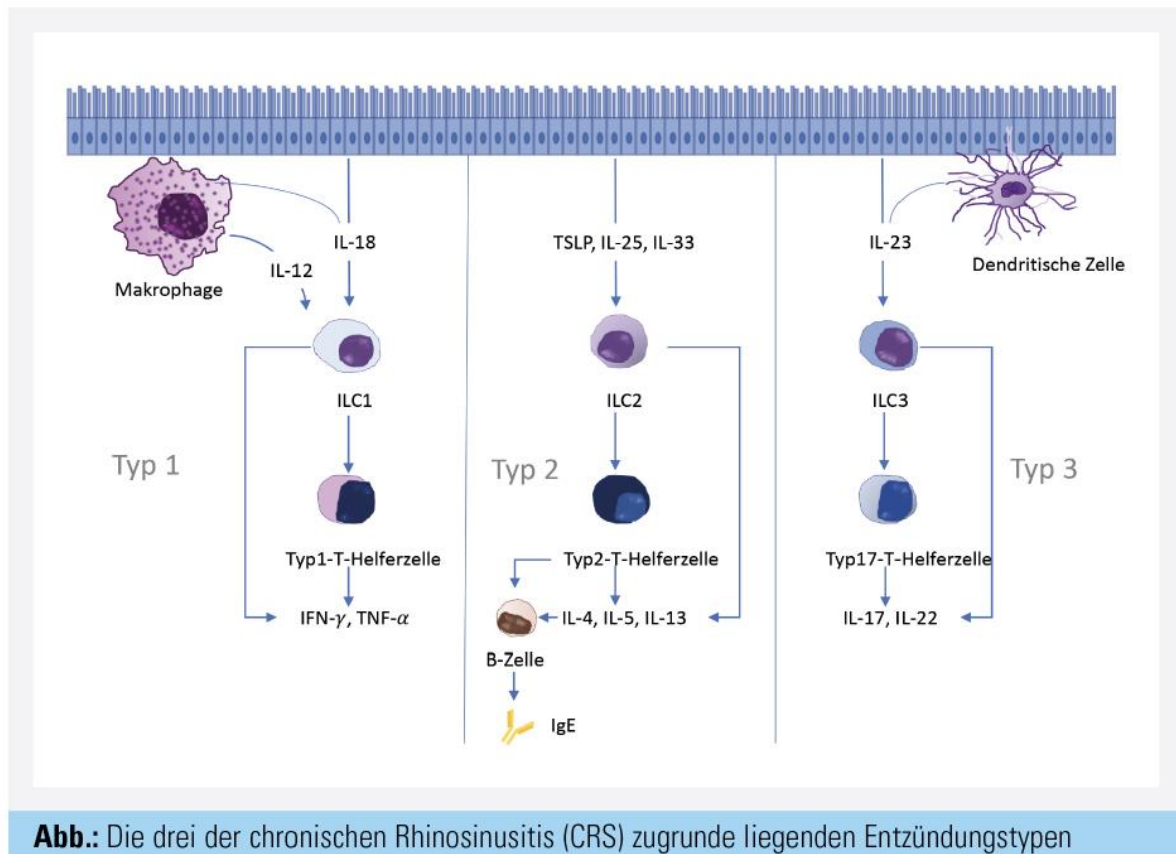


Abb.: Die drei der chronischen Rhinosinusitis (CRS) zugrunde liegenden Entzündungstypen

Abbildung 3: Die drei der chronischen Rhinosinusitis (CRS) zugrunde liegenden Entzündungstypen aus Staudacher, Peters et al. 2020.

Typ 1 Entzündung ist durch die Expression der Zytokine IFN- γ und IL-12 gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu ist eine Typ 2 Entzündung mit einer erhöhten Produktion der Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 verbunden. Vor kurzem wurde ein drittes Entzündungsmuster, das als Entzündung Typ 3 bezeichnet wird, mit erhöhten Spiegeln von IL-17 und IL-22 beschrieben.

1.2.1 Epitheldysfunktion bei CRS: Mukoziliäre Dysfunktion

Die richtige mukoziliäre Funktion ist für die Nasenphysiologie und Immunität von wesentlicher Bedeutung (Gwaltney, Phillips et al. 1994). Die Ziliarbewegung durch die Sol-Phase der Schleimdecke treibt den Schleim und die eingeschlossenen Mikroben und Partikel aus den Nebenhöhlen. Bei gesunden Personen dient die Schleimhaut als relative Barriere, die die Wechselwirkung der Umwelt mit dem Immunsystem des Patienten begrenzt und reguliert.

Extrinsische Faktoren wie Schadstoffe und Mikroben können die normale Zilienfunktion direkt und indirekt beeinflussen. Die Mehrzahl der frühen Studien ergab, dass die mukoziliäre

Funktion beeinträchtigt ist und dass der Grad der Beeinträchtigung der Clearance mit dem Schweregrad der CRS korreliert. Mehrere Umwelt- und exogene Faktoren verändern den normalen physiologischen Zustand, und die resultierenden entzündlichen Zytokine verschlimmern sekundär die beeinträchtigte mukoziliäre Clearance (Gudis, Zhao et al. 2012).

1.2.2 Epitheldysfunktion in CRS: Antimikrobielle Reaktion

Über 100 Moleküle sind an der Erkennung und Neutralisierung von Pathogenen beteiligt, viele davon werden in den oberen Atemwegen und Nasennebenhöhlen exprimiert. Es überrascht nicht, dass viele dieser Moleküle bei der CRS stark induziert werden. Obwohl nicht alle untersucht wurden, wurde berichtet, dass einige an der Schleimhautoberfläche bei CRS dysfunktional oder reduziert sind. (Tieu, Kern et al. 2009, Van Crombruggen, Jacob et al. 2013, Hamilos 2014, Stevens, Lee et al. 2015)

Defekte der mechanischen Barriere der Schleimhaut und /oder Störungen der angeborenen Immunabwehr können ebenfalls zu Entwicklung einer CRS führen. Diese Barriedefekte stellen günstige Wachstumsbedingungen für Mikroorganismen, wie unter anderem für Staph. aureus, dar. Die erhöhte Mikroorganismenanzahl löst eine adaptive Immunreaktion aus.

1.2.3 Adaptive und Spezifische Entzündungsreaktionen

Das Immunsystem dient der Aufrechterhaltung der Homöostase und der Prävention von Infektionen. Eine chronische Aktivierung kann jedoch bei einer Reihe von Erkrankungen beobachtet werden. Abwehrkräfte werden unter angeborener Immunität zusammengefasst, die einen sofortigen Schutz gegen mikrobielle Invasion und adaptiver Immunität, die eine verzögerte, aber spezialisierte Abwehr gegen Infektionen bietet.

Mehrere Übersichten haben sich auf Entzündungen, Zytokine, T- und B-Lymphozyten und angeborene lymphoide Zellen (ILCs) bei der CRS-Pathogenese konzentriert (Akdis, Bachert et al. 2013), (Hamilos 2015, Hulse, Stevens et al. 2015).

Polypenrelevante Zytokine sind vorwiegend der Chemokin Ligand 18, welcher T- und B-Zellen im Rahmen einer Immunantwort aktiviert (Peterson et al. 2012), aber auch das Interleukin 32, ein proinflammatorisches Zytokin, welches signifikant bei CRSwNP Patienten erhöht ist (Keswani et al. 2012).

Wenn schnelle lokale angeborene Immunantworten nicht ausreichen, um das Wachstum oder den Eintritt von Krankheitserregern zu verhindern, werden adaptive Immun-T-Zellen und B-Zellen aktiviert und rekrutiert, um die Antwort zu verstärken. Das Epithel, das auf eine Verletzung durch Krankheitserreger, Proteasen und Reizstoffe reagiert, wird beschädigt. Obwohl das verletzte Epithel mindestens drei T-Helferzell-Typ-2 (Th2) -fördernde Zytokine IL-25, IL-33 und TSLP (Thymic stromal Lymphopoietin) bildet, wird unter diesen drei Mediatoren TSLP im CRS-Gewebe am stärksten induziert (Liu, Li et al. 2011, Nagarkar, Poposki et al. 2013).

In Gegenwart von TSLP exprimieren lymphoide Zellen (ILC2) und Mastzellen erhebliche Mengen an Typ-2-Zytokinen, insbesondere IL-5 und IL-13, und relativ wenig IL-4 (McKenzie, Spits et al. 2014). Dieses Muster ist das gleiche wie bei Nasenpolypen, was auf eine Rolle von ILC2 bei der Typ-2-Zytokinproduktion in CRSwNP hinweist (Stevens, Ocampo et al. 2015).

Im Gegensatz zu T-Zellen benötigen ILC2 kein Antigen zur Aktivierung und mobilisieren diese Zytokine schnell. Erhöhte ILC2-Spiegel wurden im Polypengewebe berichtet (Mjosberg, Trifari et al. 2011, Ho, Bailey et al. 2015). Zum anderen werden Polypen nachweislich von proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren, wie dem Aktivatorprotein 1 (AP-1), reguliert (Wu et al. 2012). Dieses Protein ist für viele zelluläre Prozesse verantwortlich, wie der Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Apoptose sowie der onkogenen Transformation (Karin et al. 1997).

Interleukin-1 wird in der menschlichen Sinusschleimhaut exprimiert und ist bei Patienten mit Nasenpolypen erhöht (Park, Park et al. 2012). Angiogenin, ein angiogeneseförderndes Protein wurde in deutlichen Konzentrationen in entzündlichen Zellen der Polypen nachgewiesen (Hwang, Park et al. 2011).

Eine umfassende Zusammenfassung der in CRS vorhandenen Zytokine wurde von Hulse et al (Hulse, Stevens et al. 2015) veröffentlicht.

1.2.4 Eosinophilie und CRS: Was sind die Rollen der Gene und der Umwelt

Studien weisen darauf hin, dass genetische Faktoren eine bedeutende Rolle bei der Eosinophilie spielen. Eosinophile Polypen machen nur 25% der Polypenfälle in der asiatisch-amerikanischen Bevölkerung aus, verglichen mit zwei Dritteln bis drei Viertel der Polypen aus afroamerikanischen, kaukasischen und hispanischen Populationen, was darauf hindeutet, dass genetische oder kulturelle / diätetische Faktoren zu einer verringerten Eosinophilie führen (Mahdavinia, Suh et al. 2015). Es kommt bei der CRSwNP zu einer gesteigerten Aktivierung

von Th2-Zellen. Die Gene TSLP, IL-33, IL-25 könnten für diese Aktivierung verantwortlich sein. BAFF, CXCL12 und CXCL13 sind Gene, die eine starke B-Zell Antwort kodieren und eventuell auch an der Entstehung von CRSwNP indirekt beteiligt sind. (Fokkens et al. 2012)

Die genetische Variation des Patienten, die insbesondere das sinonasale Epithel und die Immunantwort steuert, spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Angesichts der Tatsache, dass der Beginn der CRS typischerweise im fünften Lebensjahrzehnt liegt, dominieren Umwelt- und epigenetische Effekte wahrscheinlich unter den Ursachen.

1.2.5 Rolle des nasalen Mikrobioms

Die Pathophysiologie von CRS ist multifaktoriell, wird jedoch meist als entzündliche Erkrankung der oberen Atemwege analog zu Asthma in den unteren Atemwegen angesehen. Es ist eine multifaktorielle Bedingung bei denen das Mikrobiom eine pathogene Rolle spielen kann. Da die Nase nicht steril ist, wachsen in einer über die Nase gewonnenen Sinuskultur immer Mikroben, und die Kausalität bei CRS wird nicht durch eine positive Kultur festgestellt. Pilze und Bakterien werden als wichtige Umweltfaktoren gesehen, die zu chronischen Schleimhautinfektion führen.

Bachert und Kollegen (Bachert, Gevaert et al. 2002) belegen eine besondere Rolle der Kolonisierung mit *S. aureus*, insbesondere bei schwerer Erkrankung mit Polypen. Die Enterotoxine der Bakterien wirken als Superantigene und induzieren eine eosinophile Entzündungsreaktion mit polyklonaler IgE-Synthese (Seiberling, Conley et al. 2005).

Trotz Assoziationen der Schwere und Chronizität der Erkrankung mit der Kolonisierung von *S. aureus*, mit IgE gegen *S. aureus*-Antigene und Enterotoxine, die diese Hypothese stützen, wird eine Kolonisierung durch *S. aureus* nicht bei allen oder sogar der meisten CRS-Patienten beobachtet. Eine andere Hypothese impliziert Bakterien, die beim Antreiben der CRS-Krankheit Biofilme bilden (Ramadan, Sanclement et al. 2005), (Sanderson, Leid et al. 2006).

Eine weitere Hypothese ist, dass Atemwegsviren wie Rhinovirus und Influenza für saisonale Exazerbationen der CRS verantwortlich sind, die größtenteils im späten Herbst und Winter auftreten (Rank, Wollan et al. 2010).

Bisher haben Mikrobiomstudien keinen einzigen Erreger identifiziert, der mit einer Krankheit assoziiert ist. Die wichtigsten Ergebnisse zeigen eine verringerte Diversität des nasalen Mikrobioms bei CRS (Chalermwatanachai, Velasquez et al. 2015, Mahdavinia, Keshavarzian et al. 2016).

Pilze spielen für verschiedene Formen der CRS ebenfalls eine Rolle. Zu der nicht invasiven Form, bei der die Pilze auf der Schleimhautoberfläche wachsen, gehört die allergische

Pilzsinusitis, eine CRS mit Polypenbildung. Hier kommt es zu Entzündungsreaktion durch IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion auf die Pilzorganismen.

Ein nicht-invasiver Pilzbefall der Schleimhaut kann über eine Immunreaktion des Organismus auf die Pilze ebenfalls eine CRSwNP auslösen (Fokkens, Lund et al. 2012).

Die Pilzhypothese schlägt vor, dass eine allergische Sensibilisierung von T-Zellen gegen Pilze eine Reaktion auf Umgebungspilze induziert und die Typ-2-Krankheit antreibt (Ponikau and Sherris 2006).

Es ist klar, dass Bakterien, Pilze und Viren in Untergruppen von Patienten mit CRS eine Rolle spielen können. Allerdings sind die vorliegenden Befunden nicht genügend um die klinische Variationen und histologische Phänotypen zu erklären. Die Art der Wechselwirkung zwischen dem Mikrobiom und dem lokalen Immunsystem ist sehr komplex und wurde nicht vollständig aufgeklärt. Das Mikrobiom ist mehr angedacht dass es verschlimmert die dysfunktional immunologische Reaktion, die in CRS stattfindet.

1.2.6 Gewebeeosinophilie

In der histologischen Aufarbeitung vom Polypen zeigen sich meist Ödem, Fibrose, verminderte Vaskularisation und Epithelschädigung. Auf zellulärer Ebene fallen bei der Polyposis nasi zwei wesentliche Unterschiede im Vergleich zu anderen entzündlichen Veränderungen an der Nasenschleimhaut auf.

Zum einen der Anstieg CD-8-positiver Zellen (zytotoxische, regulatorische, dendritische Zellen), vor allem im Verhältnis zu den normalerweise überwiegenden CD-4-positiven Zellen (Monozyten, Makrophagen und T-Helferzellen).

Zum andern die Gewebeeosinophile, die mit erhöhten Werten von IL-3 und Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierender Faktor (GM-CSF) sowie IL-4 und IL-5 assoziiert ist.

Studien zur Entstehung der Eosinophilie in Nasenpolypen haben gezeigt, dass die eosinophilen Granulozyten über einen besonderen Stoffwechsel bzw. einer Induktion einer verzögerten Apoptose (programmierter Zelltod) durch Aktivierung und Sekretion des für den eosinophilen Granulozyten überlebenswichtigen Zytokins, dem IL-5 in Nasenpolypengewebe verfügt. Die eosinophilen Granulozyten im Polypengewebe sind besonderes zytotoxisch, ihre toxischen Granula und O₂-Radikale schädigen direkt das Epithel.(Brandtzaeg 1995).

Zusätzlich können eosinophile Granulozyten durch Freisetzung verschiedener Wachstumsfaktoren, Zytokine und chemotaktischer Stoffe die Immunantwort modulieren und verstärken. Insgesamt spielen die T-Lymphozyten und ihre vermutliche Dysfunktion eine zentrale Rolle, die in einer Verschiebung des CD-4- CD-8-Verhältnissess zugunsten der CD-8-Zellen resultieren. Hieraus ergibt sich als folge die Gewebseosinophile.

Studien haben gezeigt, dass in den Polypen der CRSwNP wesentlich mehr T regulatorische Zellen und Th17 Zellen (sind zuständig für die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten) waren, als im Vergleich mit Polypen von Patienten mit CRSsNP (Miljkovic, Psaltis et al. 2016).

Histologisch kann eine Trennung des Krankheitsbildes in eine eosinophile (65-90%) und eine neutrophile polypöse CRS erfolgen. Kountakis et al. fanden heraus, dass eosinophile Formen von CRSwNP und CRSsNP mit mehr Ödemen schwerwiegender waren als die entsprechenden nichteosinophilen Formen, während nichteosinophile Formen eine stärkere Drüsenhyperplasie und eine dichtere Kollagenablagerung aufweisen (Kountakis, Arango et al. 2004).

1.2.7 Ostiomeatale Einheit

Die funktionelle Anatomie und Physiologie der ostiomeatalen Einheit spielt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Nasenpolypen. Engstellen in dieser Einheit sind wichtig für die Ventilation und Drainage der Stirn- und Kieferhöhlen. Im Recessus frontalis und Infundibulum ethmoidale, ist das Epithel gegenüberliegender Schleimhautareale häufiger weniger als 1 mm voneinander entfernt. Voraussetzung für eine adäquate Funktion dieser Engstellen ist ein reibungslos funktionierender Sekrettransport, der wiederum wesentlich von einer ungestörten Zilienbewegung abhängt. Diese Funktionen werden gestört sobald es zu Kontakt gegenüberliegender Schleimhautareale kommt und dadurch wird der Abtransport von Schadstoffen ,die mit dem Schleim erfolgt, nicht mehr befördert. Solche Veränderungen werden langfristig die Drainage und Ventilation innerhalb des Nasennebenhöhlenssystems behindern.

In einer Studie (Tiwari and Goyal 2015) wurde CT- und Nasenendoskopien bei Patienten mit CRS untersucht und es zeigte sich, dass 88% der Patienten ein abweichendes Nasenseptum und 76% Concha Bullosa hatten, wesentlich höher als in der Allgemeinbevölkerung 50% (Bolger, Butzin et al. 1991), obwohl das sehr stark variiert zwischen verschiedenen Studien.

Sedaghat et al. (Sedaghat, Gray et al. 2013) untersuchten CT-Scans von Patienten mit CRS und fanden heraus, dass sinonasale anatomische Varianten wie Infraorbitalzellen und frontale Zellen mit einem schnelleren Fortschreiten von CRS zusammenhängen.

1.2.8 Prädisponierende Faktoren und assoziierte Erkrankungen

Polypen können in jedem Lebensalter auftreten. Sie werden jedoch häufig in Zusammenhang mit ASS-Intoleranz (in 25% der Fälle) und Asthma bronchiale (40%) gebracht und sind bis zu

8 % mit der zystischen Fibrose assoziiert (Fokkens, Lund et al. 2012). Man spricht von Samter bzw. Widal-Trias, wenn eine CRSwNP in Kombination mit ASS-Intoleranz und Asthma bronchiale auftritt. Dabei liegt eine Veränderung im Arachnoidonsäurestoffwechsel vor und keine immunologische, IgE-vermittelte Reaktion, die normalerweise eine Allergie auslöst. Man spricht von einer Pseudoallergie. Die Klinik schreitet auch ohne weitere Einnahme von ASS fort. Dies könnte an der Aufnahme von Salizylaten liegen, die in zahlreichen Nahrungsmitteln vorkommen. Patienten mit einer Widal-Trias neigen stärker zu Rezidiven und sollten zusätzlich einem Analgetikaintoleranz-Test und einer ASS-Desaktivierungstherapie unterzogen werden (Cuevas and Zahnert 2015).

Genetische Faktoren werden zunehmend diskutiert, wie eine familiäre Häufung von ASS-Intoleranz (May, Wagner et al. 2000). Angehörige ASS-Intoleranter erkrankten signifikant häufiger an Nasenpolypen als Kontrollpersonen.

Bezüglich des Zusammenhangs zu Allergien kamen die Autoren des EPOS 2020 zu dem Schluss, dass die Rolle der Allergie bei CRSwNP und CRSsNP weiterhin umstritten und die Evidenz gering ist.

Asthmatiker weisen histopathologische Merkmale einer ausgeprägten chronischen Entzündungsreaktion auf, die den negativen Effekt auf die CRS und die Schwere der Erkrankung in dieser Gruppe erklären könnten (Ardehali, Amali et al. 2009).

Es gibt gute Hinweise darauf, dass Immunschwächen bei Patienten mit CRS häufiger auftreten. Eine Studie zeigt, dass die Prävalenz von Immunschwächen in „schwer zu behandelnden“ Fällen von CRS bis zu 50% betragen kann und dass in diesen Fällen immunologische Tests durchgeführt werden sollten (Mazza and Lin 2016).

Wenn sich das Wissen über Interaktionen von Immunsystem / Mikrobiom / Epithelbarriere verbessert, können wir möglicherweise Mehrkomponenten-Vorhersagemodelle entwickeln, die alle Interaktionskomponenten integrieren und eine rationellere Verabreichung der Therapie und eine verbesserte klinische Versorgung ermöglichen.

1.3 Epidemiologie und Therapie der CRSwNP

Die Prävalenz von Nasenpolypen wird oft unterschätzt. Sie sind besonders schwer zu erkennen, wenn sie sich im hinteren Bereich des Nasopharynx befinden, es sei denn, es werden Rhinoskopieverfahren eingesetzt. Die bekannte Häufigkeit von Nasenpolypen wurde mit der Spitze des Eisbergs verglichen, mit dem größeren Krankheitsanteil unter der Oberfläche.

Die Prävalenz der CRS beträgt in Europa nach Arztdiagnosen circa 3%, nach Selbstdiagnosen circa 7,5 %. In 19 europäischen Zentren wurde sogar eine durchschnittliche Prävalenz von 11% angegeben (Fokkens, Lund et al. 2012).). Die unterschiedlichen Angaben könnten auf variierende diagnostische Kriterien und eine hohe Dunkelziffer zurückzuführen sein (Sokol 2001). Die zusätzliche Nasenendoskopie oder Computertomographie (NNH) macht die Diagnose zuverlässiger. Bei Verwendung der Nasenendoskopie zur klinischen Diagnose von CRS zeigten sich eine Verringerung der Prävalenz auf 1,2% und 6,8%. Im Jahr 2002 wurde in Deutschland bei 2,5 Millionen Patienten eine „chronische Sinusitis“ diagnostiziert (Stuck, Bachert et al. 2007).

CRS kann in CRS mit Nasenpolypen (CRSwNP) und CRS ohne Nasenpolypen (CRSsNP) eingeteilt werden. Daten zur Prävalenz von CRSwNP sind begrenzt. In zwei großen Studien zu epidemiologischen Aspekten der Polyposis nasi ergaben sich Hinweise auf eine Zunahme der Polyposis nasi im Alter (Johansson, Akerlund et al. 2003, Klossek, Neukirch et al. 2005). Kein Wunder, da CRS in der Regel eine Erkrankung bei Erwachsenen ist, deren Diagnose am häufigsten im fünften Lebensjahrzehnt erfolgt.

Brescia et al. (Brescia, Barion et al. 2016) untersuchten den Unterschied in der CRS-Prävalenz zwischen älteren und jungen Menschen. Nach einer endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation traten Nasenpolypen bei älteren Menschen seltener auf.

Bei Kindern ist die Häufigkeit von Nasenpolypen extrem niedrig und liegt bei etwa 0,1%(Heath, Hartzell et al. 2018) . Jedes Kind bis 16 Jahre mit Nasenpolypen sollte auf Mukoviszidose untersucht werden (Tao and Chen 2018).

Klinisch ist die Polyposis nasi bis zu 25 % mit einer Acetylsalicylsäureintoleranz, bis zu 40 % mit einem intrinsischen Asthma und bis zu 8 % mit der zystischen Fibrose assoziiert (Fokkens, Lund et al. 2012).

1.3.1 Konservative Therapie

Bei der Wahl der adäquaten Therapie sollte man die bis heute gewonnenen Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Polyposis Nasi berücksichtigen und entsprechend individuell und differenziert vorgehen.

Die klinische Anwendung von Glukokortikosteroiden bei der Behandlung der CRSwNP gilt als etablierte Therapieform (Fokkens, Lund et al. 2020). Hiermit werden Erfolge bei der Remission von Polypen (Rudmik and Soler 2015) und bei der postoperativen Rezidivprophylaxe beschrieben (Snidvongs, Kalish et al. 2013), obwohl der Wirkmechanismus bis vor einigen Jahren nicht bekannt war und bis dato im Detail noch nicht geklärt ist. So wissen wir z.B. heute,

dass Glukokortikosteroide ihre antiinflammatorische Wirkung vornehmlich über eine Hemmung der Zytokin- und Chemokinsynthese entfalten.

Eine Anosmie infolge einer sinonasalen entzündlichen Erkrankung ist sowohl eine Transport- als auch eine sensorische Störung, da zusätzlich zum verringerten Zugang von Geruchsmolekülen zum Neuroepithel eine direkte Dysfunktion der Riechschleimhaut auftritt. Das Vorhandensein entzündlicher Infiltrate in der Riechschleimhaut dieser Patienten legt direkte Mechanismen für die Kortikosteroidwirkung auf das erkrankte Neuroepithel nahe (Kern 2000).

Die konservative Therapie erfolgt als lokale Glukokortikosteroidtherapie, meist in Form von Nasensprays (z.B. Mometason). Empfohlen wird dies 6 bis zwölf Monate bei eosinophilen Polypen zur Operationsvermeidung als auch als Rezidivprophylaxe von der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Ein Cochrane Review zum Vergleich verschiedener topischer Glukokortikoide konnte keine Überlegenheit von Fluticason versus Mometason oder Beclomethason im Hinblick auf Wirksamkeit oder Nebenwirkungen feststellen (Chong, Head et al. 2016).

Die systemische Anwendung von Glukokortikoiden kann allein oral oder zusätzlich zur topischen Therapie erfolgen. Die Nebenwirkungen kurzer systemischer Kortikosteroide können Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen und Magen-Darm-Veränderungen umfassen. Die kurze Anwendung von systemischen Kortikosteroiden ist im Allgemeinen sicher, es gab jedoch Berichte über assoziierte avaskuläre Knochennekrose und einige Fälle von tödlichem Varizellen-Zoster bei immunkompetenten Patienten (Richards 2008).

Eine kurze Anwendung eines systemischen Kortikosteroids mit oder ohne lokale Kortikosteroidbehandlung führt zu einer signifikanten Verringerung des Nasenpolyp-Grösse. Die Lenkungsgruppe EPOS2020 (Fokkens, Lund et al. 2020) war der Ansicht, dass 1-2 Anwendungen systemischer Kortikosteroide pro Jahr eine nützliche Ergänzung zur Behandlung mit nasalen Kortikosteroiden bei Patienten mit unkontrollierter Erkrankung sein können. Eine kurze postoperative Anwendung eines systemischen Kortikosteroids scheint aber keinen Einfluss auf die Lebensqualität zu haben.

Bei bekannter Allergie und nur geringer Symptomatik können eine Hyposensibilisierung und Allergenkarrenz helfen.

Bei einer Widal-Trias sollte eine adaptive Desaktivierung durchgeführt werden. Hierbei soll bei Patienten mit ASS-Intoleranz eine ASS-Toleranz erreicht werden, indem schrittweise geringdosiertes ASS verabreicht und langsam gesteigert wird (von inhalativ auf orale Gabe).

Zusätzlich werden Nasenspülungen mit Meersalzwasser empfohlen, welche die Borkenbildung verhindern und die Schleimhäute abschwellen. Bei mittel- oder schwergrädigen

Formen kann zusätzlich eine systemische antibiotische Gabe erfolgen. Obwohl Bakterien und Pilze zur Pathogenese gehören, zeigen antibiotische und antimykotische Medikationen nur geringen Erfolg (Cuevas & Zahnert 2015).

1.3.2 Chirurgische Therapie

Die Effektivität der chirurgischen Therapie im Vergleich zur medikamentösen Behandlung für CRSwNP bleibt unklar (Rimmer, Fokkens et al. 2014). Die Operation wird in der Regel erst nach dem Versagen der konservativen Therapie in Betracht gezogen.

Die Indikation basiert auf einer umfassenden Bewertung der Krankengeschichte, Symptome, und Befunde aus Rhinoskopie, Endoskopie sowie adäquater Bildgebung (CT, DVT oder MRT) (Marple, Stankiewicz et al. 2009) Eine individuell angepasste OP-Strategie wird entwickelt, basierend auf der spezifischen Krankheitsform und Anatomie. Wenn die Symptombesserung nach einem suffizienten medikamentösen Therapieversuch misslingt, kann eine chirurgische Therapie erfolgen.

Standard in der operativen Behandlung der Nasennebenhöhlen ist die endoskopische endonasale Chirurgie (Stammberger and Posawetz 1990). Dabei werden krankhafte Strukturen unter Erhaltung von möglichst viel gesunder Mukosa entfernt. Nach den vorderen Siebbeinzellen wird die Kieferhöhle unabhängig vom Ausmaß am häufigsten bei allen Formen der Nasennebenhöhlenoperation angegriffen (Hopkins, Browne et al. 2006). Eine Operation kann die Ostien öffnen, die die Nebenhöhlen drainieren und reinigen und die Nasengänge durch Entfernen des Nasenpolypgewebes erweitern (Senior, Kennedy et al. 1998).

Der Ausmaß der Operation hängt ab vom der Operateur und reicht von der einfachen Polypektomie bis zum sog. „Reboot“ mit kompletten Entfernung der gesamten Schleimhaut aller Nasennebenhöhlen. Daten aus einer britischen Studie ergaben keinen zusätzlichen Nutzen einer zusätzlichen Nasennebenhöhlenoperation gegenüber einer einfachen Polypektomie in Bezug auf den symptomatischen Nutzen und nur einen geringen Nutzen in Bezug auf die Revisionsraten (Browne, Hopkins et al. 2006). Im Gegenteil gibt es einige Hinweise, die einen umfassenderen Ansatz (Reboot) unterstützen, insbesondere bei eosinophilen Erkrankungen oder CRSwNP (DeConde, Suh et al. 2015) (Chen, Deng et al. 2016, Alsharif, Jonstam et al. 2019).

Die Frage für den Chirurgen, der den Patienten berät, ist, was das Ziel der Operation beim einzelnen Patienten ist. Selbst bei CRSwNPs liegt das Gewicht der Evidenz für erweiterte Operationen in Revisionsfällen und nicht für primäre Operationen, insbesondere in Bezug auf

die Stirnhöhle, wo ein konservativerer Ansatz normalerweise als angemessen erachtet wird (Philpott, Thamboo et al. 2010). Es scheint offensichtlich, dass je weniger umfangreich die Operation ist, desto schneller die Schleimhautregeneration.

Jede Operation beinhaltet gewisse Risiken. Es kann zu Blutungen und Verletzungen des umliegenden Gewebes kommen. Dabei kann die Schädelbasis, die Orbita oder der Ductus nasolacrimalis verletzt werden. Komplikationen der Schädelbasis wurden als Liquorleck oder Duraverletzung definiert oder bakterielle Meningitis wenige Tagen nach der FESS. Orbitakomplikationen wurden als Diplopie, paralytischer Strabismus, Sehnervenverletzung, Epiphora, Orbitalblutung oder Blindheit / Sehstörung beschrieben (Masterson, Agalato et al. 2012). Die Häufigkeit der Hauptkomplikationen nach Revisions FESS (0,46%) war ähnlich wie bei Erst-Operationen (Cuevas and Zahnert 2015).

Insgesamt sind die Operationsraten trotz sinkender CRS-Diagnoseraten progressiv gestiegen (Venkatraman, Likosky et al. 2010). Es kann die Symptome, wie anhand des Fragebogens zum Sino-Nasal Outcome Test 20 gemessen, dramatisch verbessern, die Geruchsfähigkeit wiederherstellen und den Bedarf an anderen Medikamenten verringern (Senior, Kennedy et al. 1998).

Obwohl der Zeitpunkt der Operation in der Vergangenheit nicht in randomisierten Studien untersucht wurde, gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass lange Verzögerungen bei der Intervention die Symptomverbesserung beeinträchtigen. Unter Verwendung von Datensätzen aus Großbritannien und den USA wurde festgestellt, dass FESS mit einer Verringerung der Inzidenz neuer Asthmadiagnosen nach einer Operation verbunden war und dass die Verringerung der Inzidenz bei Patienten mit einer frühen Operation am größten war (Benninger, Sindwani et al. 2016). Eine prospektive Studie in Schweden ergab, dass Patienten mit einer Sinuserkrankung von weniger als 12 Monaten nach FESS den größten Nutzen erzielten (Sahlstrand-Johnson, Hopkins et al. 2017). Der Mechanismus hierfür ist noch nicht klar. Die Verringerung der Typ-2-Entzündung und die Verhinderung einer irreversiblen Umgestaltung der Schleimhaut durch Erleichterung eines verbesserten Zugangs zu topischen Therapien sind potenziell krankheitsmodifizierende Vorteile einer Operation.

Postoperativ werden eine mehrmonatige topische Steroidtherapie als auch salzhaltige Nasenspülungen empfohlen. Es scheint dadurch zu einem besseren Wundheilungsverlauf zu kommen.

Rezidive sind möglich (Stuck, Bachert et al. 2007, Cuevas and Zahnert 2015). Ungefähr 20% der durchgeführten Operationen sind Revisionsoperationen. Über einen Zeitraum von 12 Jahren haben 80% der Patienten ein Rezidiv und 37% werden einer Revision unterzogen (Bachert and Holtappels 2015). Es ist nicht ungewöhnlich, dass Patienten mit schwerer

Nasendpolyposis mehr als 10 Operationen zuvor hatten, was auf einen ungedeckten Bedarf an neuen wirksamen Behandlungen für CRS hinweist.

Die Erfolgsrate der derzeitigen medizinischen Behandlung von CRS wird auf ungefähr 50% geschätzt. (Lam, Kern et al. 2016). Bei bestimmten Phänotypen, einschließlich Nasendpolyposis, komorbidem Asthma, Aspirin-verschlimmter Atemwegserkrankung (AERD), allergischer Pilz-Rhinosinusitis (AFRS) und bestimmten Symptomprofilen - einschließlich Gesichtsdruk / Schmerzen Schleimhautentzündung und höherer endoskopischer Schweregrad ist ein Versagen des medizinischen und chirurgischen Managements wahrscheinlicher (Lal, Scianna et al. 2009)

Viele Patienten, die an Hyp- oder Anosmie leiden, entscheiden sich für eine Nasennebenhöhlenoperation. Dabei ist jedoch nicht garantiert, dass der Geruchssinn postoperativ vollständig regeneriert. Das Ansprechen der olfaktorischen Funktion auf orale Kortikosteroide kann das operative Ergebnis vorhersagen (Bogdanov, Walliczek-Dworschak et al. 2019) Verbesserungen nach OCS und Operation waren signifikant korreliert und kein Patient reagierte auf eine Operation, der nicht auf OCS ansprach. Dies wäre ein nützlicher Test, um Unzufriedenheit der Patienten nach der Operation zu vermeiden, wenn Hyposmie der Haupttreiber für die Suche nach einer Intervention wäre.

1.3.3 Neue Therapien

Neue grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse haben zu einem besseren Verständnis der klinischen Krankheitsentitäten von CRSwNP geführt. Diese Erkenntnisse trugen zur Aufklärung der Wirkprinzipien etablierter Therapien wie Kortikosteroide bei und bildeten die Basis für neue therapeutische Ansätze, einschließlich Antikörpertherapien gegen spezifische Entzündungsmediatoren.

Innovative Medikamentenklassen, entwickelt für Asthma und andere Erkrankungen, zeigen auch bei CRSwNP Potenzial. Doppelblinde klinische Studien mit Omalizumab, Mepolizumab und Dupilumab belegen deren Wirksamkeit bei der Reduktion von Nasenpolypen und Symptomen (Gevaert, Van Bruaene et al. 2011, Gevaert, Calus et al. 2013, Bachert, Mannent et al. 2016, Bachert, Sousa et al. 2017). Diese Medikamente, die die Wirkung von IgE auf Mastzellen und Basophile, IL-5 auf Eosinophile und IL-4 / IL-13 auf eine Vielzahl von Zellen blockieren, sind vielversprechend für die Behandlung von schwer zu handhabendem Typ-2-CRSwNP. Sie belegen auch die Bedeutung von Mastzellen und Eosinophilen für die Pathogenese von CRSwNP.

Andere mögliche Strategien zur Bekämpfung von Entzündungszellen bei CRS umfassen die Folgenden: Einen Anti-Siglec-8-Antikörper, der die Mastzellfunktion hemmt und die Apoptose von Eosinophilen induziert; ein GATA3-DNAzym, das auf ILC2- und Th2-Zellen abzielt; Inhibitoren und zytotoxische Antikörper gegen DP2, auch bekannt als CRTH2; Reslizumab und Benralizumab, zwei weitere Antikörper gegen Eosinophile; Lebrikizumab und andere IL-13-zielgerichtete Antikörper (Kiwamoto, Kawasaki et al. 2012, Castro, Wenzel et al. 2014, Krug, Hohlfeld et al. 2015, Markham 2016, Schwartz, Bonelli et al. 2016).

Außerdem ist es zunehmend klar geworden, dass CRS eine komplexe Krankheit ist, die aus mehreren Krankheitsvarianten mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Pathophysiologien besteht. Die Phänotypen bieten keinen vollständigen Einblick in alle zugrunde liegenden zellulären und molekularen pathophysiologischen Mechanismen von CRS, die aufgrund der variablen Assoziation mit Komorbiditäten wie Asthma und der Reaktion auf verschiedene Behandlungen, einschließlich Kortikosteroiden, Operationen und biologischen Wirkstoffen, zunehmend relevant werden. Eine bessere Erkennung von Endotypen könnte zu individualisierten Therapien führen, die gezielt auf die pathophysiologischen Prozesse eines Patienten abgestimmt sind, um effektivere Behandlungen und bessere Patientenergebnisse zu erzielen.

1.4 Zielsetzung

Zu den Hauptbeschwerden einer chronischen Nasennebenhöhlenentzündung mit Polypen (CRSwNP) gehören neben der eingeschränkten Nasenatmung der Verlust oder die starke Einschränkung des Geruchssinnes. In Untersuchungen zum Einfluss der CRSwNP auf die Lebensqualität der Erkrankten, gehört der Geruchsverlust zu den am häufigsten beschriebenen Einschränkungen, der mit einem reduzierten Genussempfinden beim Essen und der fehlenden Gefahrendetektion einhergeht. Neben der topischen und systemischen Steroidtherapie gehört, gerade bei Versagen der konservativen Therapie, die operative Entfernung der Polypen über eine Nasennebenhöhlenoperation (NNH OP) zur Haupttherapie. Die deutliche Verbesserung der Nasenatmung nach Entfernung der Polypen konnte bereits in diversen Untersuchungen bestätigt werden. Jedoch bleibt der Einfluss auf das Riechvermögen bzw. die Vorhersagbarkeit der Riechverbesserung nach einem operativen Eingriff unklar. So sind behandelnde HNO Ärzte immer wieder mit der Frage konfrontiert, ob sich das Riechen unter der NNH-OP verbessert. Da diese Frage bisher nicht suffizient beantwortet werden konnte und es zu deutlichen Unterschieden in der Riechverbesserung nach OP zwischen den Patienten kommt, soll mit dieser Studie untersucht werden, inwiefern die (1) Verschattung der NNH (Lund- Mackay Score) und vor allem der (2) Riechrinne im Computertomogramm (Bilder

im Rahmen der Routineuntersuchung), die (3) präoperative Riechschwelle, die (4) präoperativen endonasalen Verhältnisse (Lund- Kennedy , Lindholdt Score) oder der (5) SNOT-20 Score für die Voraussagbarkeit der Riechverbesserung nach NNH OP herangezogen werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Es handelte sich bei dem Studiendesign um eine prospektive Studie. Die Patienten wurden in der HNO Klinik des St. Johannes Hospital Dortmund über die Nasen-/NNH-Sprechstunde rekrutiert. Im Vorfeld wurden die Studienteilnehmer detailliert über die Studie informiert und gebeten zur Abklärung der Studientauglichkeit einen Anamnese Fragebogen auszufüllen.

Bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer wurden folgende Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien herangezogen:

Einschlusskriterien:

- CRSwNP vor geplanter NNH OP
- Alter: Volljährigkeit
- Nichtraucher

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. schwerer Diabetes mellitus Typ II, M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störung der olfaktorischen Funktion einhergehen können
- Akute Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen

Die Patienten wurden zwei Mal im Abstand von etwa drei Monaten untersucht. Die erste Untersuchung erfolgte unmittelbar vor der Operation, während die zweite Untersuchung ca. drei Monaten nach der Operation stattfand .

2.2 Ethik

Die Studie „Prädiktoren für das Riechvermögen nach Nasennebenhöhlenoperation bei Patienten mit chronischer Nasennebenhöhlenentzündung mit Polypen (CRSwNP)“ wurde am 27.04.2017 durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden bewilligt (Ethikantrag: EK145042017). Alle ethischen Richtlinien, festgelegt durch die Deklaration von Helsinki, wurden beachtet und eingehalten. Vor der Teilnahme erfolgte die ausführliche Aufklärung der Patienten über den Ablauf und das Ziel der Studie sowie über die Möglichkeit jederzeit ohne Nennung von Gründen aus der Studie auszutreten. Zudem wurde auf den verschlüsselten, vertraulichen Umgang mit Daten und die mögliche Weitergabe der Daten an die Ethikkommission hingewiesen.

Die Teilnahme der Patienten an der Studie war freiwillig. Die Aufklärung zum Studiendesign und den Daten sowie die Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme erfolgte sowohl mündlich als auch schriftlich.

2.3 Durchgeführte Untersuchungen und Messungen

2.3.1 Anamnese und HNO- Ärztliche Untersuchung

Bei Erstvorstellung wurden in einer ausführlichen Anamnese mögliche bisherige Erkrankungen, speziell des HNO-Bereiches, Medikamente sowie bisherige Operationen erfragt. Zudem wurde die mögliche Ursache und Dauer der Riechstörung erörtert. Eine Abklärung derselben wurde speziell im Zusammenhang mit vorangegangenen viralen Erkrankungen des Nasen- Rachen- Raumes beziehungsweise Traumata oder toxischen Einwirkungen vorgenommen. Ebenso wurde nach dem Nikotinkonsum gefragt.

Anschließend wurden alle Patienten HNO- ärztlich untersucht.

2.3.2 Riechtest

Die psychophysische Riechtestung erfolgte mit Hilfe der „Sniffin`Sticks“ (Burghart Medizintechnik GmbH, Holm, D). Dieses standardisierte Testverfahren hat sich in Deutschland sowie weltweit etabliert. Ebenso werden die „Sniffin`Sticks“ als validiertes diagnostisches Verfahren zur Geruchstestung von der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen- Ohrenheilkunde empfohlen.

Die sogenannten Sniffin`Sticks sind riechstoffbeladene und wiederverwendbare Filzstifte und werden für die qualitative und quantitative psychophysische Riechprüfung angewandt. Die Testbatterie enthält insgesamt 112 Riechproben mit einer Länge von 14 cm und einem Durchmesser von 1,3 cm, die mit etwa 4 ml Duftstoff gefüllt sind. Die Testung sollte in einem gut gelüfteten und ruhigen Raum durchgeführt werden. Die Patienten werden mit Hilfe einer Schlafmaske verblindet. Zur Riechtestung wird immer nur die Kappe eines Stiftes entfernt und der Stift dem Probanden angeboten. Hierzu werden die Riechstifte dem Probanden mit einem Abstand von 2 cm mittig vor beiden Nasenöffnungen platziert. Die Geruchsdarbietung sollte 3-4 Sekunden nicht überschreiten. Dabei ist es zwingend notwendig, dass der Patient auch bei Unsicherheit immer ein Urteil abgibt („forced choice“).

Der „Sniffin` Sticks“-Test besteht aus drei Teilen: der Schwellenwertbestimmung, der Diskriminierungsfähigkeit sowie der Identifikationsleistung, welche nachfolgend beschrieben werden.

Mit diesen drei Tests werden unterschiedliche Strukturen und Funktionen erfasst, welche mit der Verarbeitung olfaktorischer Information zusammenhängen (Hummel, Sekinger et al. 1997, Hummel, Kobal et al. 2007).

Schwellenwertbestimmung

Der Test soll prüfen, ab welcher Schwelle ein Geruch wahrgenommen wird. Der Test beinhaltet 16 Konzentrationsstufen mit Phenylethyl-alkohol. Dies sind Geruchsstoffe mit einer minimalen trigeminalen Komponente. Bei der Schwellenwertbestimmung soll geklärt werden, ab welcher Konzentration der Proband einen Riechstoff wahrnimmt. Dem Patienten werden jeweils drei Stifte angeboten. Zwei der Stifte enthalten das geruchsneutrale Lösungsmittel Wasser (blaue und grüne Kappe) und einer der Stifte enthält als Geruchsstoff n-Butanol (rote Kappe). Die Aufgabe des Patienten besteht darin herauszufinden, in welchem der drei Stifte sich der Geruchsstoff befindet. Den Testumfang bilden 16 unterschiedliche Konzentrationen des Duftstoffes.



Abbildung 4: Sniffin`Sticks , Testbatterie

Die höchste Konzentrationsstufe beträgt 4 %. Bei einem Verdünnungsverhältnis von 1:2 beläuft sich somit die niedrigste Konzentrationsstufe auf 0,00012 %. Zu Beginn der Testdurchführung wird der zu Untersuchende mit dem Geruch n-Butanol mittels der höchsten Konzentration (Stift Nr. 1) vertraut gemacht. Zur Bestimmung der Schwellenwerte startet die Testung bei Stift-Nr. 16, dem Stift mit der niedrigsten Konzentration. Zusammen mit den zwei weiteren, geruchsneutralen Stiften, werden die drei Stifte im Abstand von etwa 3 Sekunden dem Patienten präsentiert. Die Reihenfolge der Stiftdarbietung erfolgt dabei zufällig. Bei Nichtidentifikation wird die Konzentration bis zu dem Punkt erhöht, bis der Patient eine richtige Antwort geben kann. Es erfolgt eine erneute Testung der erkannten Konzentrationsstufe. Bei wiederholt richtiger Antwort ist die Geruchsschwelle überschritten und der erste Wendepunkt

erreicht. Es erfolgt die weitere Testung bei abnehmender Konzentration, bis der Stift mit dem Geruchsstoff nicht mehr identifiziert werden kann und somit der zweite Wendepunkt erreicht ist. Daraufhin wird die Konzentration des Duftstoffes wieder erhöht und die Prozedur erfolgt analog der ersten beiden erreichten Wendepunkte und wird bis zu sieben derartigen Wendepunkten wiederholt. Das Ergebnis der ersten Testreihe setzt sich aus dem Mittelwert der vier letzten Umkehrpunkte zusammen. In Bezug auf die 16 Konzentrationsstufen ist ein Ergebnis zwischen 1 (keine Konzentration wurde erkannt) und 16 (maximale Punktzahl, niedrigste Konzentration wurde erkannt) möglich.

Diskriminationstest

Der Test prüft die Fähigkeit, Gerüche zu unterscheiden. Von drei riechstoffbeladenen Filzstiften werden zwei mit dem gleichen Riechstoff angeboten und einer mit einem anderen Geruchsstoff, den der Proband identifizieren soll. Dem zu Untersuchenden werden 16 Kombinationen mit jeweils drei Stiften angeboten. Zwei der Stifte (blaue und rote Kappe) enthalten einen identischen, ein dritter Stift (grüne Kappe) enthält einen anderen Geruchsstoff. Das Ziel besteht darin, den anders riechenden Stift zu erkennen. Daher wird der Patient gebeten, den nicht in das Triplet passenden Stift zu benennen. Die Testreihe besteht aus 16 Triplets. Die Probanden dürfen analog zum vorangegangenen Testteil an jedem Stift nur einmal riechen. Die Reihenfolge der Stifte ist zu variieren. Bei diesem Test ist eine Punktzahl zwischen 0 und 16 erreichbar, wobei bei einer Punktzahl von 0 kein Geruch korrekt diskriminiert wurde und bei einer Punktzahl von 16 alle Gerüche korrekt diskriminiert wurden.

Identifikationstest

Die dritte Stufe ist ein Identifikationstest, der 16 Duftstoffe in überschwelliger Konzentration beinhaltet. Es gilt 16 Alltagsgerüche unter Zuhilfenahme einer Multiple-Choice-Vorlage mit vier Geruchsrichtungen zu erkennen. Diese Geruchsrichtungen werden dem Patient visuell durch Vorlage von Karten angeboten. Daraufhin wird der Patient aufgefordert den Begriff zu nennen, der den Duftstoff am besten beschreibt. Abhängig von der Anzahl korrekt erkannter Gerüche kann eine Punktzahl zwischen 0 (keinen Geruch erkannt) und 16 (alle Gerüche erkannt) erreicht werden. Personen mit einem normalen Riechvermögen sollen mindestens zwölf Sniffin´Sticks richtig identifizieren.

Beurteilung SDI-Wert

Nachdem der Test abgeschlossen ist, wird der SDI-Wert bestimmt, für den entsprechende Normwerte existieren (Kobal, Klimek et al. 2000, Oleszkiewicz, Schriever et al. 2019) . Der SDI-Wert setzt sich zusammen aus der Summe der drei zuvor beschriebenen Einzelwerte

(Schwellen-, Diskriminations- sowie Identifikationswert) und kann einen Wert zwischen 1 und 48 annehmen. Alle drei Testteile sind in der Lage, in signifikanter Weise Normosmiker von Anosmikern zu trennen (Wolfensberger, Schnieper et al. 2000). Anhand von Normwerten ist eine Aussage über das Riechvermögen der Patienten möglich.. Bei einem SDI-Wert < 16,5 spricht man von einer Anosmie. SDI-Werte zwischen 16,5 und 30 spiegeln eine Hyposmie und Werte $\geq 30,5$ eine Normosmie wieder (Hummel, Kobal et al. 2007). Die Riechtestung mittels „Sniffin`Sticks“ ist ebenfalls zur Verlaufsbeobachtung anwendbar. Hierbei ist von einer subjektiv wahrnehmbaren Änderung des Riechvermögens ab einer Änderung des SDI-Wertes von 6 oder mehr Punkten auszugehen (Gudziol, Lotsch et al. 2006).

2.3.3 Selbsteinschätzung des Riechvermögens

Die Patienten sollten auf einer visuellen Analogskale (VAS 0-10) ihr Riechvermögen einschätzen.

Zusätzlich mussten die Patienten auf einer Skala von sehr gut bis kein Riechvermögen ihre subjektive Einschätzung ihres Riechvermögens angeben bevor der Riechtest durchgeführt wurde.

2.3.4 Lund- Mackay Score

Der Schweregrad der entzündlichen Erkrankungen der Nasennebenhöhlen wird etwa seit Mitte der 1990er Jahre unter anderem mit Hilfe des Staging-Systems nach Lund und Mackay definiert (Lund and Mackay 1993). Es orientiert sich vornehmlich an den radiologischen Befunden und ist auf Grund seiner Einfachheit beispielsweise den weitaus komplexeren Einteilungen von Friedman (Friedman, Katsantonis et al. 1990) und Kennedy (Kennedy 1992) überlegen.

Das Lund-Mackay-System vergibt abhängig vom Grad der Verschattung in der CT-Untersuchung 0 Punkte für keine, einen Punkt für eine partielle und zwei Punkte für eine vollständige Verschattung der jeweils zu beurteilende Nebenhöhle. Eine Verschattung im Bereich der ostiomeatalen Einheit wird ohne feinere Abstufung mit zwei Punkten bewertet. Die so erreichbare Punktzahl (Score) liegt zwischen 0 und 24, respektive 0 und 12 bei seitengetrennter Betrachtungsweise (siehe Abbildung 5 in Anhang).

Der Lund-Mackay Score misst einen anderen Aspekt der Krankheit als "subjektive" Symptom-Scores. Es korreliert jedoch gut mit anderen Markern für die Schwere der Erkrankung, die Art der angebotenen Operation und deren Ergebnis (Hopkins, Browne et al. 2007).

Endoskopie

Während einer umfangreichen olfaktorischen Diagnostik ist die Untersuchung mittels nasaler Endoskopie unerlässlich. Diese Methode erlaubt eine detaillierte Visualisierung der Nasenhöhle einschließlich der Riechspalte. Im Rahmen der CRS-Diagnostik verbessert die Hinzunahme der Nasenendoskopie die diagnostische Genauigkeit (Bhattacharyya and Lee 2010).

Ablauf der Untersuchung .Eine üblicherweise vorher durchgeführte Abschwellung oder Anästhesie der Nasenschleimhaut wurde nicht durchgeführt, da nachfolgende Untersuchungen im Rahmen der Studie in normalem nicht abgeschwollenem Zustand durchgeführt werden. Um Komplikationen zu vermeiden, wurden die Patienten zunächst aufgeklärt. Der Patient sitzt für die Untersuchung aufrecht und wird gebeten, den Kopf leicht nach vorn zu beugen. Zunächst wird das Endoskop vorsichtig entlang des Nasenbodens Richtung Nasopharynx, danach zwischen der mittleren und unteren Muschel vorgeschoben. Die Nasenschleimhaut wird bezüglich Hyperämie, Ödemen und Sekretion sowie vorhandenen Schleimhautpolypen beurteilt. Die Teilnehmer wurden dann gebeten, den Kopf leicht zu reclinieren, um die Einsehbarkeit der Riechspalte beurteilen zu können. Der Vorgang wurde im anderen Nasenloch wiederholt.

2.3.5 Lund-Kennedy Score

Um die Patienten hinsichtlich des Schweregrades ihrer polypösen Veränderung zu beurteilen, wurden sie nach dem Lund-Kennedy Score eingeteilt. Dabei wurde die Nasenhöhle endoskopisch bezüglich Polypen, Ödem und Sekretion (siehe Abbildung 6) beurteilt (Lund and Kennedy 1997) .

Bei der endoskopischen Untersuchung werden für das Vorhandensein von Polypen, Sekret, Ödem, Vernarbung und Krustenbildung Punkte vergeben. Wir entscheiden uns im Rahmen der vorliegenden Untersuchung für eine modifizierte Variante, bei welcher 1 Punkt für das Vorliegen Polypen begrenzt auf mittleren Nasengang und 2- unterhalb des mittleren Nasengangs reichend und 0 Punkte für das Fehlen von Polypen. Die maximale Punktzahl betrug hierbei zwanzig.

	Nasenhöhle
Polyp	0–abwesend
	1-bis zur mittleren Muschel ausgedehnt
	2-die gesamte Nasenhöhle ist betroffen
Ödem der Mukosa	0–abwesend 1-mild/moderat 2-polypöse Degeneration
Sekretion	0-abwesend 1-hyalin 2-mukopurulent
Krusten	0–abwesend 1-mild/moderat 2-ausgeprägt
Narben	0–abwesend 1-mild/moderat 2-ausgeprägt
Lund-Kennedy Score	Summe beidseits

Abbildung 5: aus Lund and Kennedy, 1997

2.3.6 Lidholdt grading der Polypen

Die Beurteilung der Polyposis durch den Untersucher erfolgte durch direkte Inspektion der Nasenhöhle mittels anteriorer und posteriorer Rhinoskopie. Für jede Nasenhöhle wurde die folgende Bewertung verwendet: 0 = keine Polyposis; 1 = leichte Polyposis (kleine Polypen, die den oberen Rand der unteren Muschel nicht erreichen); 2 = mäßige Polyposis (mittelgroße Polypen, die zwischen der Ober- und Unterkante der unteren Muschel reichen); 3 = schwere Polyposis (große Polypen, die bis unter die Unterkante der unteren Nasenmuschel reichen (Lidholdt, Rundcrantz et al. 1995).

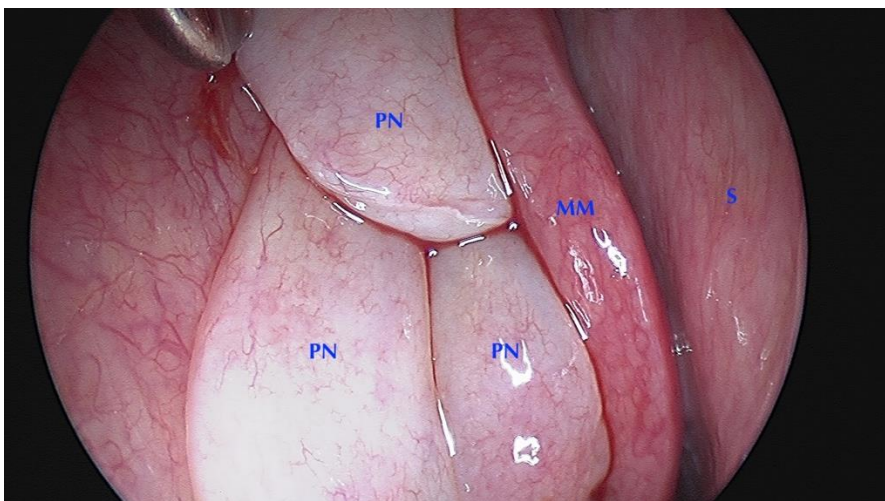


Abbildung 6: Polyposis nasi im mittleren Nasengang rechts: PN=Polyposis nasi, MM=mittlere Nasenmuschel, S=Septum, eigene Darstellung.

2.3.7 Riechrinne

Die 1,5 cm breite und 1,2 cm lange Riechrinne ist von Vestibulum nasi etwa 3 cm entfernt und befindet sich im Bypass den endonasalen Hauptströmungsachse. Die Ausdehnung der Riechschleimhaut ist sehr variabel. Obwohl das Riechepithel sogar in der Kuppel des Nasendaches lückenhaft sein kann, greift es mitunter auf das Septum und die mittlere Nasenmuschel über. Nur die sorgfältige visuelle Überprüfung der freien Zungänglichkeit der regio olfactoria bis an das Dach der Nasenhaupthöhle mit möglichst dünnen Endoskopen bietet die Gewissheit ob überhaupt Duftmoleküle bei der Nasenatmung das Riechepithel erreichen können (Huttenbrink 1997).

In unsere Studie haben wir um eine quantitative Beurteilung der Regio olfactoria durchzuführen die Verschattung der Region olfactoria computertomographisch gemessen. Die Grenzen der Riechrinne wurden wie folgt definiert: anterior der vorderen Befestigung der mittleren Muschel, posterior der Vorderwand der Keilbeinhöhle, medial das Nasenseptums und lateral der mittleren bzw. oberen Muschel. Die obere Grenze war die Schädelbasis und der untere Rand war der untere Teil der mittleren Muschel.

Die Riechspalte war in zwei Teile geteilt: Die vordere Riechspalte und die hintere Riechspalte, geteilt durch das vordere Ende der oberen Muschel. Die vordere und die hintere Riechspalte wurden getrennt bewertet auf einer Skala von 0–4 über das Verhältnis der verschattete Fläche zur gesamten Fläche der Geruchsspalte mit 0 (keine Verschattung), 1 (25%), 2 (25–50%), 3 (50–75%) und 4 (75%). Der gesamte olfaktorische Spaltwert wurde als die Summe des anterioren olfaktorischen Spalt-Scores und des hinteren olfaktorischen Spaltwerts berechnet (Kim, Kim et al. 2011).

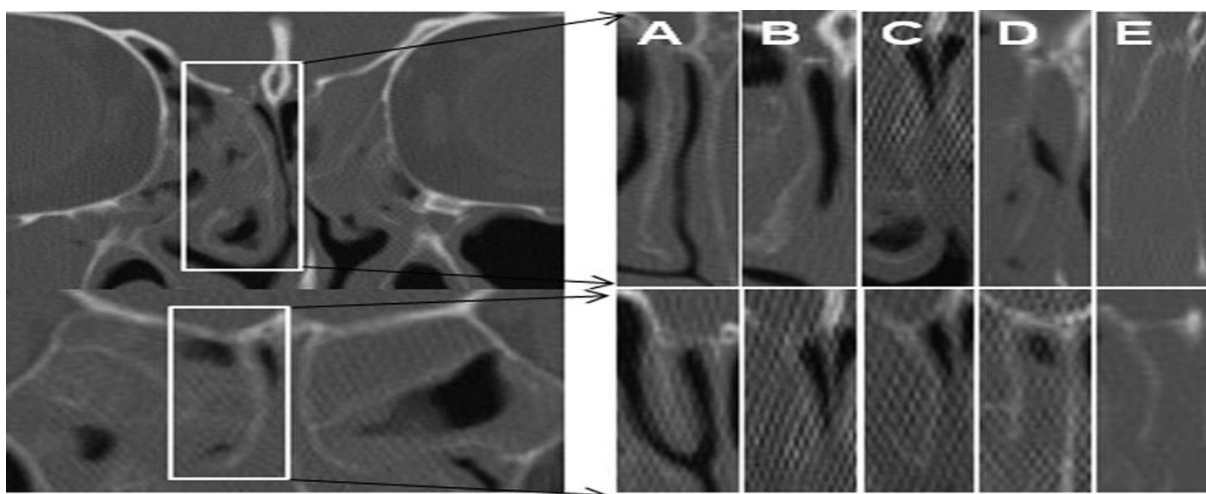


Abbildung 7. Bewertungssystem der Verschattung der Riechspalte in der Computertomographie.

(A - E) Koronale Bilder der vorderen Riechspalte (obere Reihe) und der hinteren Riechspalte (untere Reihe). (A) Grad 0 (keine Verschattung); (B) Grad 1 (~ 25% Verschattung); (C) Grad 2 (25–50% Verschattung); (D) Grad 3 (50–75% Verschattung); (E) Grad 4 (>75% Verschattung)

2.3.8 Lebensqualitätsfragenbögen SNOT-20 Score

Durch den Sino-Nasal Outcome Test-20 (Baumann, Blumenstock et al. 2007) werden die klinischen Aspekte der CRS dargestellt. Durch die sechsstufige Bewertung von 20 Symptomen zwischen null (gar kein Problem) über drei (mittelmäßiges Problem) bis fünf Punkten (schlimmer kann das Problem nicht sein) können maximal 100 Punkte erreicht werden.

Die 20 Symptome umfassen: Nase putzen, Niesreiz, Nasenlaufen, Husten, Verschleimung hinter der Nase, zähes Nasensekret, Völlegefühl im Ohr, Benommenheit, Ohrenschmerzen, Gesichtsschmerz/ -druck, Ein- und Durchschlafschwierigkeiten, Qualität des Nachtschlafes, müdes Aufwachen, Tagesmüdigkeit, verminderte Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit, Reizbarkeit, Traurigkeit, Schamgefühl auf Grund der Nasen- und Nebenhöhlenbeschwerden, Riechempfinden und nasale Obstruktion. Das Ausfüllen des Fragebogens dauert zwischen 5 und 10 Minuten.

Je höher die vergebene Gesamtpunktzahl, umso schlechter ist das die Nasenerkrankung betreffende Befinden. Eine Punktzahl von sieben kann als „normal“ angesehen werden, was sich auf die Studie von Gillett et al. stützt, die als Normwert einen Median von sieben bestimmten (Hopkins, Gillett et al. 2009)

2.3.9 Histologie-Eosinophile

Eosinophile CRS (eCRS) erfordert die Quantifizierung der Anzahl von Eosinophilen, d.h. Anzahl / HLF (400x) und EPOS2020 unterstützt 10 oder > / HLF. Die Menge der eosinophilen Infiltration und die Gesamtintensität der Entzündungsreaktion hängt eng mit der Prognose und der Schwere der Erkrankung zusammen (Jiang, Kern et al. 2013). Diese Informationen sind allein durch Lichtmikroskopie quantifizierbar und erfordern keine spezifischen immunhistochemischen Techniken. In unsere Studie wurden die entnommenen Präparate vom Pathologen in keine, geringe, mittelgradige und ausgeprägte Eosinophilie klassifiziert.

Eine systematische Überprüfung (McHugh, Snidvongs et al. 2018) identifizierte 11 Artikel zur Bewertung der Gewebe-Eosinophilie; > 55 Eosinophile pro Hochleistungsfeld wiesen sowohl eine hohe Empfindlichkeit (0,87) als auch eine hohe Spezifität (0,97) bei der Vorhersage vom

Rezidiven auf. Weitere Versuche, die Notwendigkeit einer Gewebebiopsie zu vermeiden, haben gezeigt, dass Blut-Eosinophil-Spiegel verwendet werden können, um Patienten mit eosinophilem CRS zu identifizieren, jedoch eine geringere Empfindlichkeit als die Gewebe-Eosinophile aufweisen.

3 Datenerfassung und Auswertung

Die Daten wurden zuerst in papiergebundener Form erfasst. Dann wurden sie in eine relationale Datenbank (Filemaker Pro® ,Innodat GmbH, Deutschland) übertragen und die Patientendaten anonymisiert. In der Datenbank konnten die Daten sortiert und nach auswertungsrelevanten Kriterien zusammengestellt werden. Die entsprechenden Datensätze wurden für die weitere statistische Auswertung nach Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und SPSS Software (Version 27.0, IBM) exportiert. In Excel konnten die Tabellen weiter sortiert und für graphische Darstellungen benutzt werden. Weitere statistische Untersuchung wie z.B. Korrelationen wurden mit Hilfe von EZAnalyse (Timothy Poynton, Boston, Massachusetts, USA) durchgeführt. Weiterführende statistische Untersuchung wie t-Tests wurden in SPSS vorgenommen. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten und Einteilung

Insgesamt wurden präoperativ 158 Patienten erfasst. Davon waren 98 Männer (62%) und 60 (38%) Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 49 Jahre. Um Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen, herauszufinden, erfolgte eine Unterteilung der Patienten in verschiedene Gruppen nach Geschlecht, Vorliegen von Voroperationen, Allergien, Aspirinintoleranz, Asthma bronchiale und Gewebseosinophilie.

Tabelle 1: Präoperativ erfasste Patienten und Einteilung

	<i>n</i>	%
Patienten	158	100
Frauen	60	38
Männer	98	62
Allergie	57	36
Eosinophilie	103	65
Asthma	42	27
ASS-Intoleranz	13	8
Re-Op	66	42

Zur Nachuntersuchung stellten sich 89 Patienten (56%), 52 Männer und 37 Frauen vor. Das Nachuntersuchungsintervall betrug im Durchschnitt 121 Tage. Die vergleichenden statistischen Untersuchungen wurden an den 89 Patienten vorgenommen (s. Tabelle 2)

Tabelle 2: Patienten, die zur Nachuntersuchung erschienen einschließlich Mittelwerte und Spannweite für Lebensalter und Kontrollintervall

	<i>n</i>	%	Lebensalter (Jahre)	Kontrollintervall (Tage)
Patienten	89	100%	50 (14-83)	121 (75-409)
Frauen	37	42		
Männer	52	58		

Zu den drei häufigsten präoperativ beklagten Beschwerden gehörte die behinderte Nasenatmung (81%), die laufende Nase (39%) und das Schnarchen (19%). Keine Beschwerden gaben 5% der Patienten an. Topische Steroide wandten 76% der Patienten an. Systemische Steroideinnahmen wurden von 2% angegeben. Keine Medikamente einzunehmen gaben 20% der Patienten an.

Zu den häufigsten Voroperationen gehörten Nasennebenhöhleneingriffe (34%), sowie Operationen der Nasenscheidewand (7%) und der unteren Nasenmuscheln (7%). Keine Voroperationen wurden von 39% der Patienten angegeben.

4.2 Subjektive Patientenbeurteilung

Die große Mehrheit der Patienten gab eine subjektive Verbesserung der Symptomatik an. Während präoperativ 66% der Patienten ihre Beeinträchtigung durch die Nasen- und Nasennebenhöhlenerkrankung als stark oder extrem empfanden, waren es postoperativ nur rund 2%. Umgekehrt fühlten sich 8% der Patienten präoperativ nicht oder wenig beeinträchtigt, postoperativ dagegen 63% (s. Abb. 8). Vergleich man die ordinal skalierten Daten prä- und postoperativ mit dem Wilcoxon-Test ergab sich eine asymptotische Signifikanz von $p < 0,001$ ($Z = -8,101$), d.h. die festgestellten Unterschiede waren signifikant.

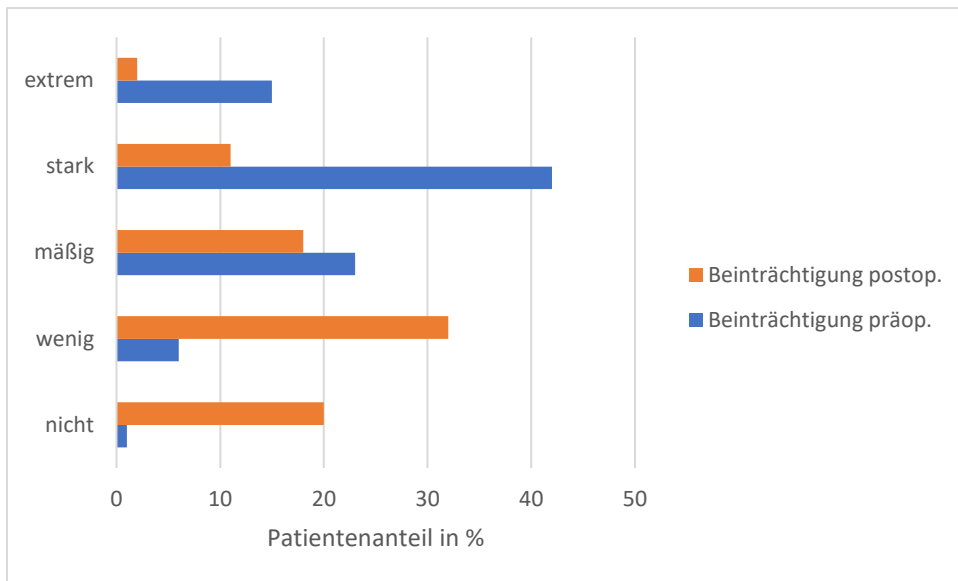


Abbildung 8: Subjektive Beeinträchtigung durch die Nasen- und Nasennebenhöhlenerkrankung prä- und postoperativ

Auch eine Verbesserung des Riechvermögens auf einer ordinal skalierten Skala von „sehr gut“ bis „kein Riechvermögen“ wurde von den Patienten angegeben (s. Abbildung 9). Die zwischen den prä- und postoperativen Messungen festgestellten Unterschiede waren im Wilcoxon-Test signifikant. ($p < 0,001$, $Z = -6,598$).

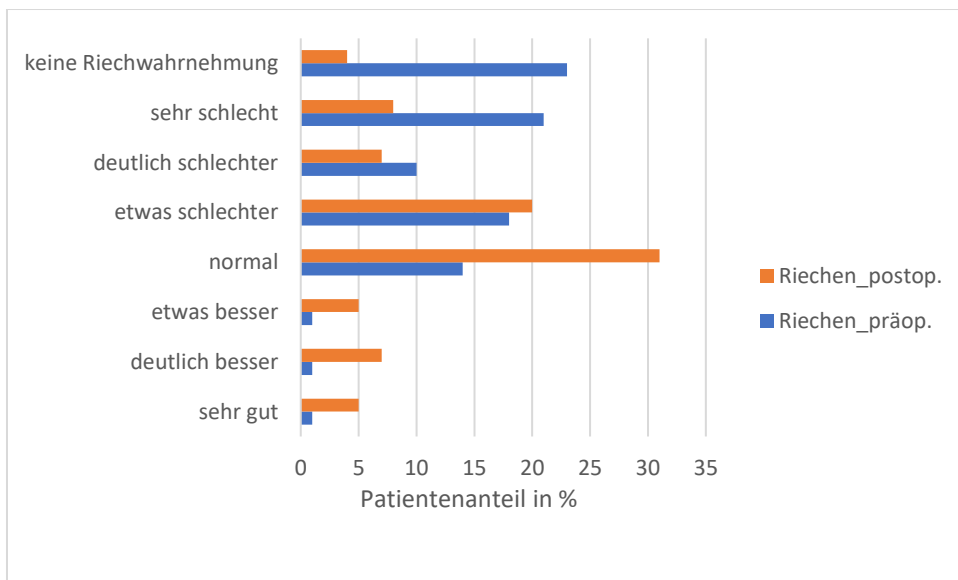


Abbildung 9: Subjektive Riecheinschätzung prä- und postoperativ

4.3 Auswertung der Riechuntersuchungen

Bei der Selbsteinschätzung der Patienten auf einer Skala von 1 bis 10 zeigen sich im Vergleich prä- postoperativ deutliche Unterschiede mit einer Verbesserung des Riechvermögens (s. Abb. 10)

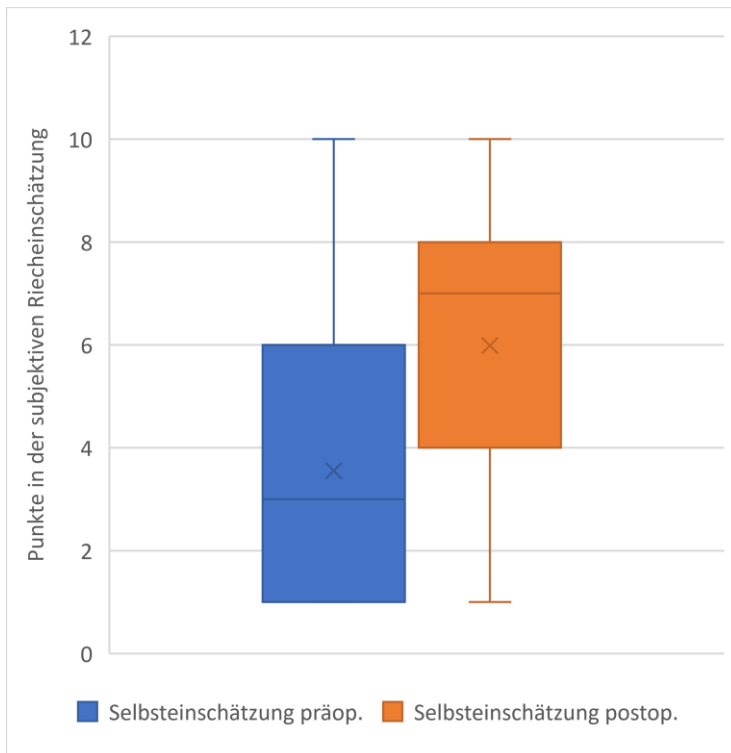


Abbildung 10: Selbsteinschätzung des Riechens prä u. postop auf einer Skala von 1 bis 10

Der Mittelwert von 3,49 präoperativ verbesserte sich postoperativ auf 5,99. Die Mittelwertdifferenz war im T-Test für verbundene Stichproben signifikant ($p < 0,05$). Diese Tendenz wurde auch bei der Messung mit Sniffn` Sticks bestätigt wie folgenden Abbildungen zeigen:

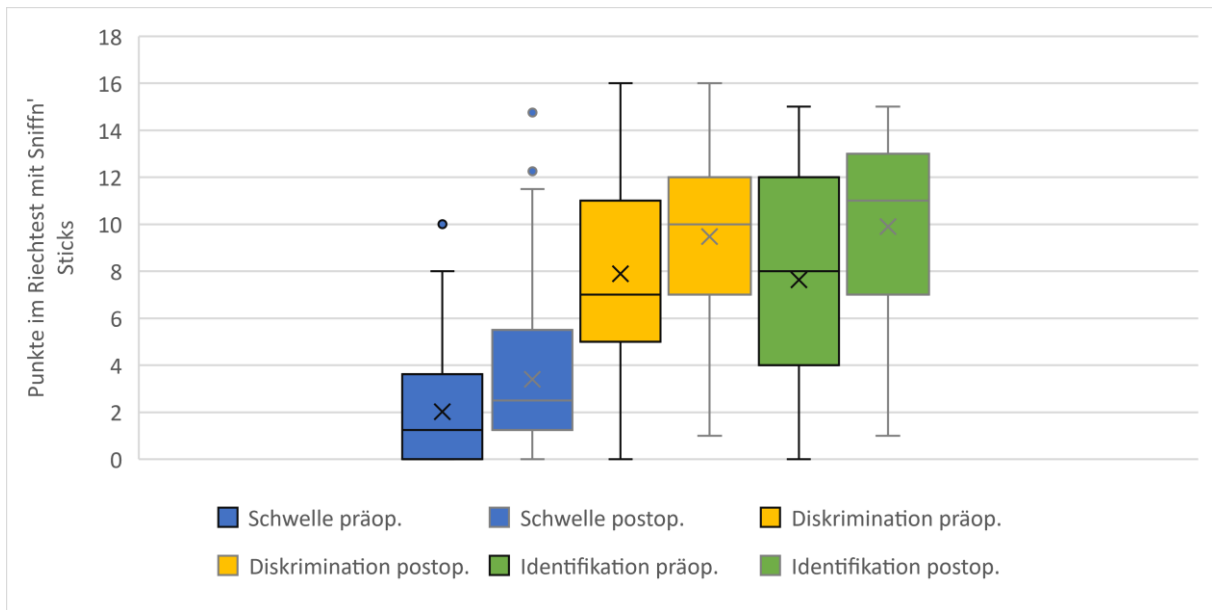


Abbildung 11: Boxplots für Schwellentest, Diskriminationst und Identifikationstest mit Sniffin' Sticks präop. sowie postop.

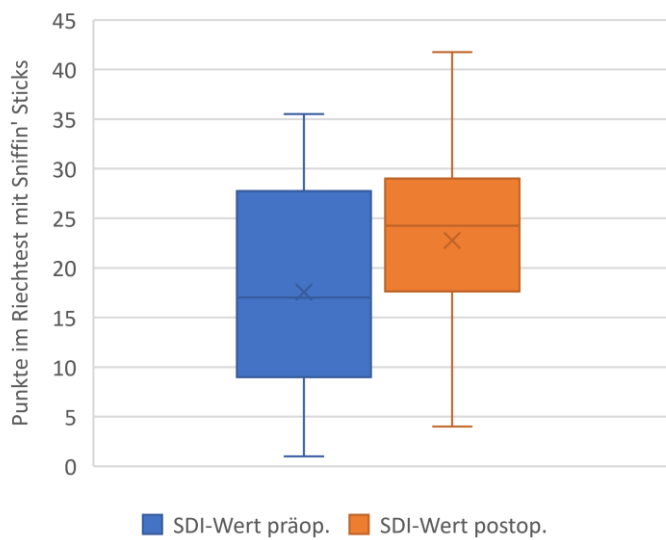


Abbildung 12: Boxplots für SDI-Werte präop. und postop

Sämtliche Mittelwertdifferenzen waren im T-Test für verbundene Stichproben statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 3: Mittelwerte und Signifikanz der Mittelwertunterschiede in den Riechuntersuchungen

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Riechschwelle präop.	89	2,03	2,50	<0,001
Riechschwelle postop.	89	3,40	2,98	
Diskrimination präop.	89	7,90	4,12	<0,001
Diskrimination postop.	89	9,48	3,44	
Identifikation präop.	89	7,63	4,31	<0,001
Identifikation postop.	89	9,90	3,58	
SDI-Wert präop.	89	17,55	9,96	<0,001
SDI-Wert postop.	89	22,79	8,39	
Riechskala präop.	87	3,49	2,47	<0,001
Riechskala postop.	87	5,99	2,75	

In unserer Studie waren nach Maßgabe des SDI-Wertes präoperativ rund 48% anosmisch, 42% hyposmisch und nur 11% normosmisch. Postoperativ vorlagen weniger Patienten anosmisch , dafür mehr hyp- und normosmisch (s. Abb. 13).

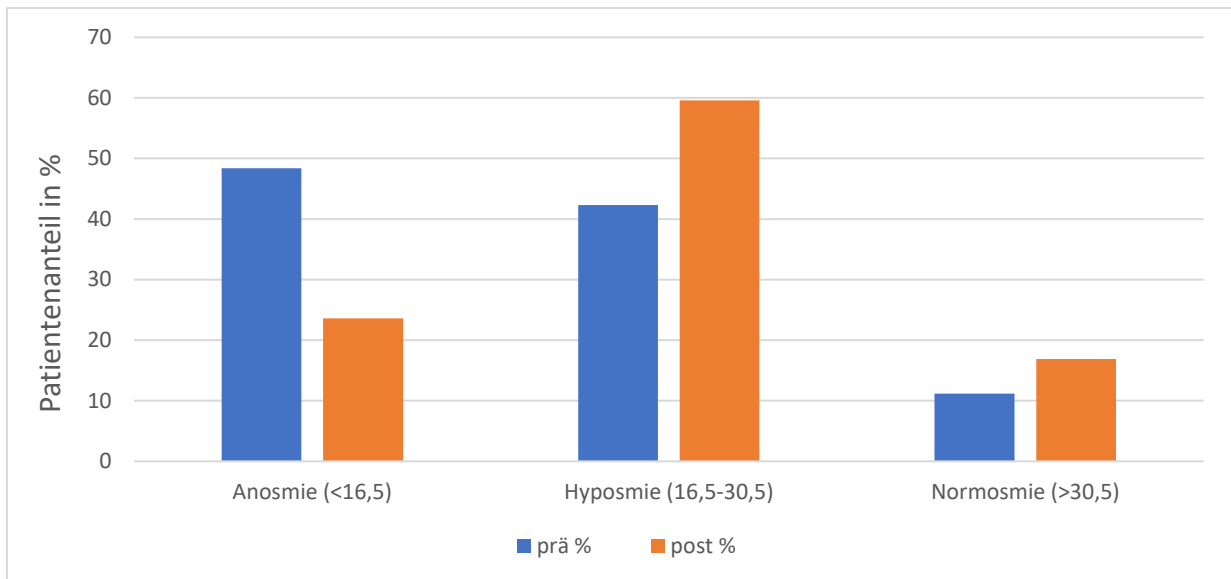


Abbildung 13: Patienten prä- und postoperativ unterteilt nach Anosmie, Hyposmie und Normosmie.

Betrachtet man einzelne Patientengruppen (s. Abb.14) zeigen sich bessere Werte in den meisten Fällen für die Gruppe, auf die das jeweilige Merkmal nicht zutrifft sowohl präoperativ, als auch postoperativ. Allerdings waren die Mittelwertunterschiede überwiegend nicht signifikant.

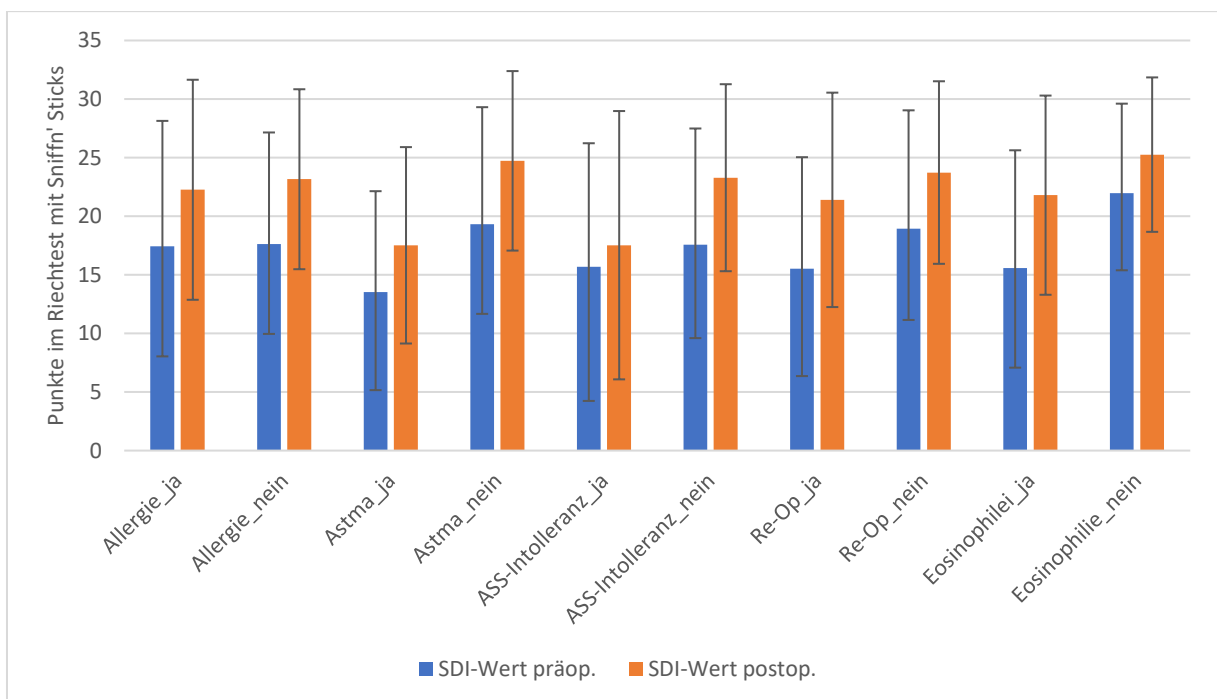


Abbildung 14: Riechvermögen einzelner Patientengruppen prä- u. postop. am Beispiel der SDI-Werte (Fehlerbalken=Standardabweichung)

Patienten, die kein Asthma hatten, rochen prä- und postoperativ signifikant besser, als Patienten, die unter Asthma litten (s. Abb.14).

Die Gewebseosinophilie in den entnommenen Präparaten wurde vom Pathologen in keine, gering, mittelgradig und ausgeprägt klassifiziert. Nahm man die Riechteste bei der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) als abhängige Variable und die Ausprägung der Eosinophilie als Faktor gab es bei vier Riechtests einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (s. Tab. 4)

Tabelle 4: Ergebnis der einfaktoriellen ANOVA prä- u. postop. für die Riechteste mit Ausprägung der Eosinophilie als Gruppierungsvariable

	präop.		postop.	
Riechtest	F	Signifikanz	F	Signifikanz
Riechschwelle	1,91	0,13	4,17	0,01
Diskrimination	2,77	0,05	0,75	0,53
Identifikation	5,14	0,003	1,16	0,33
SDI	4,14	0,009	1,90	0,14
Riecheinschätzung	2,29	0,08	0,55	0,65

4.4 Auswertung der Staginginstrumente für die CRSwNP

Für die Vergleiche prä- und postoperativ ließen sich die auf endoskopischen Methoden beruhenden Messskalen Lildholdt grading der Polypen und Lund-Kennedy-Score verwenden, da Vor- und Nachuntersuchungen eine Nasenendoskopie beinhalteten. Der Lund-Mackay-Score und die Beurteilung der Riechrinne erfolgte an Hand der routinemäßig präoperativ angefertigten Computertomogramme.

Postoperativ kam es sowohl beim Lildholdt- als auch beim Lund-Kennedy-Score zu einer Verbesserung der Werte, d.h. die Mittelwerte postoperativ waren kleiner als präoperativ (s. Abb. 15 u. 16). Die Mittelwertunterschiede waren im T-Test signifikant ($p < 0,05$).

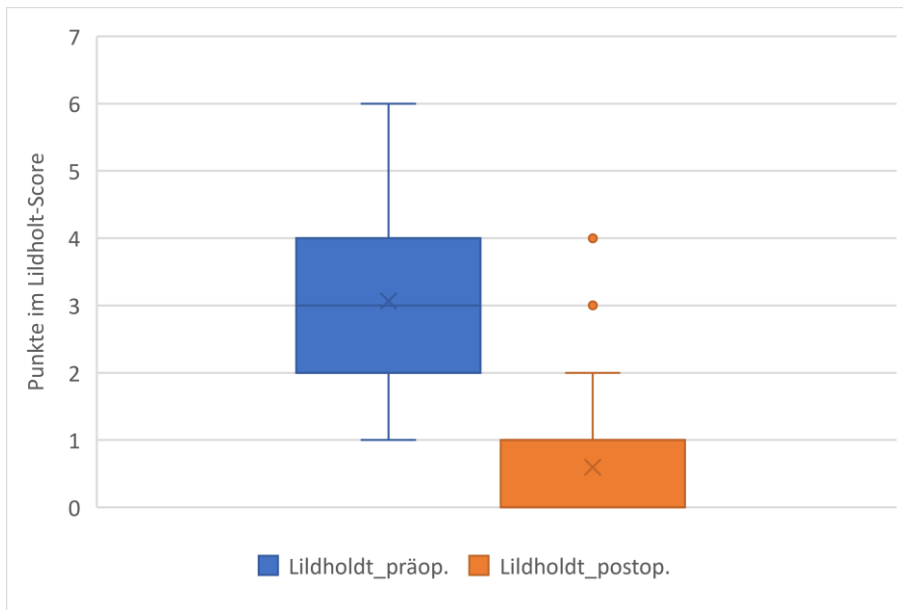


Abbildung 15: Lildholdt-Score prä-u. postop. als Boxplot

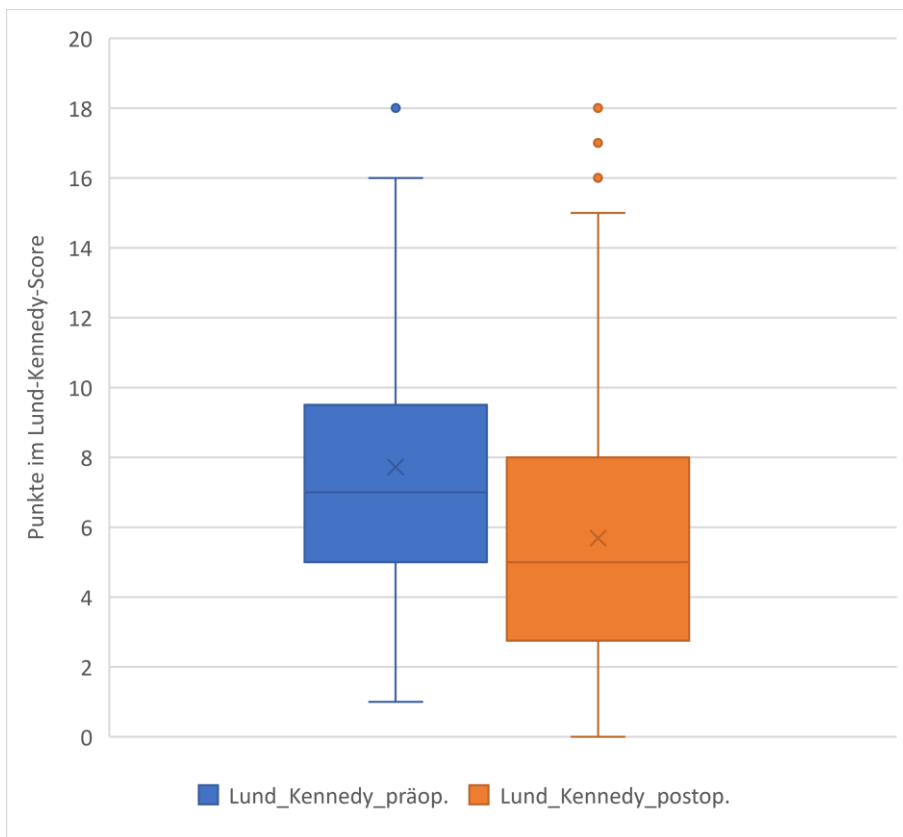


Abbildung 16: Lund-Kennedy-Score prä- u. postop. als Boxplot

Tabelle 5: Mittelwerte und Signifikanz der Mittelwertunterschiede für den Lildholdt- u. Lund-Kennedy-Score

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Lildholdt präop.	87	3,09	1,32	0,00
Lildholdt postop.	87	0,60	0,97	
Lund-Kennedy präop.	86	7,81	5,05	0,00
Lund-Kennedy postop.	86	5,69	4,21	

Für die am Computertomogramm ermittelten Werte im Lund-Mackay-Score und dem Riechrinnen-Score konnten keine Vor- Nachher-Vergleiche ermittelt werden, weil zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine Computertomographie routinemäßig durchgeführt wurde. In der einfaktoriellen ANOVA für die präoperativ ermittelten Werte zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Ausprägungen der Eosinophilie (Tab. 9 in Anhang)

4.5 Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen

Bei der Auswertung des Gesamtscores im SNOT-20-Test kam es zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zu einer eindeutigen Tendenz zu niedrigen Werten, d.h. einer Verbesserung der Lebensqualität

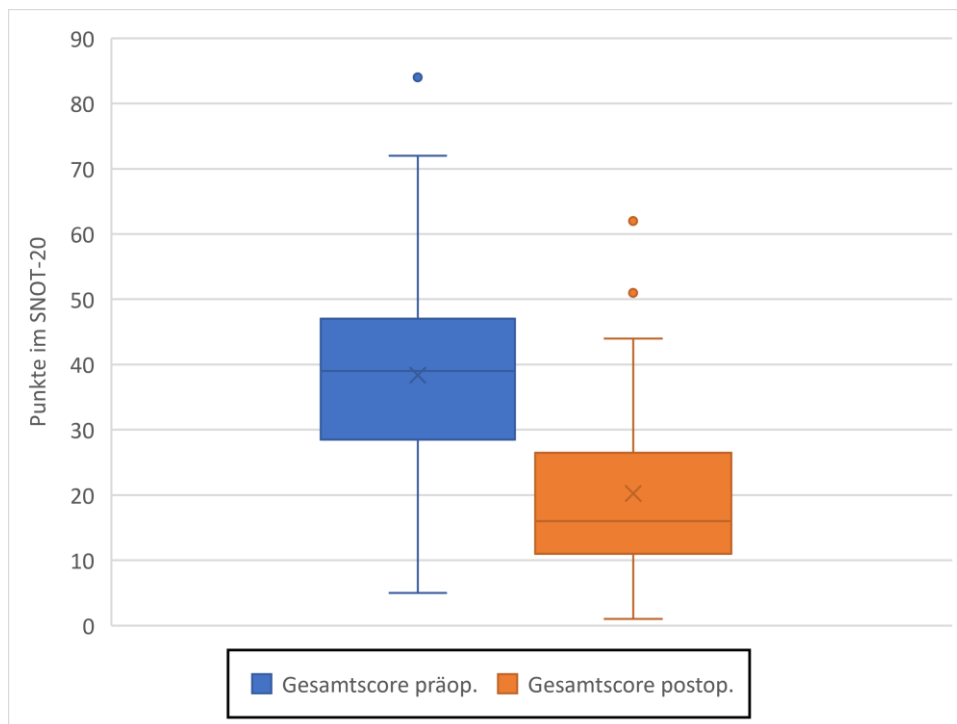


Abbildung 17: Gesamtscore im SNOT-20 prä-u. postop. als Boxplot

Die Mittelwertunterschiede waren statistisch signifikant. Es fanden sich auch signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede im Gesamtscore, bei der Frauen eine schlechtere Lebensqualität aufwiesen als Männer (s.Tab. 6)

Tabelle 6: Anzahlen, Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanz der Mittelwertunterschiede für verschiedene Patientengruppen

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Gesamtscore präop.	Männer	52	34,62	14,63	0,007
	Frauen	37	43,59	15,25	
Gesamtscore postop.	Männer	52	17,81	10,75	0,056
	Frauen	37	23,59	15,64	
	Allergie ja	37	36,92	16,10	0,470

Gesamtscore präop.	Allergie nein	52	39,37	15,06	
Gesamtscore postop.	Allergie ja	37	19,76	12,29	0,781
	Allergie nein	52	20,54	13,98	
Gesamtscore präop.	Asthma ja	25	42,80	15,93	0,155
	Asthma nein	61	36,79	15,32	
Gesamtscore postop.	Asthma ja	52	27,84	15,51	0,004
	Asthma nein	37	17,44	11,15	
Gesamtscore präop.	Re-Op. ja	36	40,56	9,18	0,250
	Re-Op. nein	53	36,85	10,81	
Gesamtscore postop.	Re-Op. ja	36	19,89	13,13	0,849
	Re-Op. nein	53	20,43	13,43	
Gesamtscore präop.	Eosinophilie ja	61	40,08	14,77	0,144
	Eosinophilie nein	26	34,35	17,09	
Gesamtscore postop.	Eosinophilie ja	61	19,36	12,03	0,816
	Eosinophilie nein	26	20,12	14,39	

Mit der multiplen linearen Regression (Ergebnisse siehe Tab 10 in Anhang) wurde der Einfluss verschiedener Prädiktoren auf den SDI-Wert prä- und postoperativ, die Riechskala prä- und postoperativ und den Gesamtscore im SNOT-20 prä- und postoperativ als abhängige Variablen untersucht. Lund-Mackay-, Riechrinnen-, Lildholdt- Lund-Kennedy-Score, sowie das Vorliegen von Allergien, ASS-Intoleranz, Gewebseosinophilie, Voroperationen an den Nasennebenhöhlen und Asthma wurden als unabhängige Variablen definiert. Die statistische Power wurde mit 0,9, das Signifikanzniveau mit 0,05 definiert. Die Power-Analyse erfolgte post hoc.

Tabelle 7: Korrelationen zwischen den abhängigen Variablen und den Prädiktoren. * Keine Signifikanz (1-seitig)

	SDI präop.	SDI postop.	Riechskala präop.	Riechskala postop.	SNOT-20 präop.	SNOT-20 postop.
Lund-Mackay	-0,502	-0,456	-0,685	-0,469	0,222	0,123*
Riechrinne	-0,766	-0,616	-0,728	-0,469	0,216	0,159*
Lildholdt	-0,359	-0,464	-0,370	-0,223	0,196	-0,038*
Lund-Kennedy	-0,418	-0,380	-0,401	-0,272	0,222	0,084*
Allergie	-0,041*	-0,033*	-0,026*	-0,107*	-0,092*	-0,109*
ASS-Intoleranz	-0,035*	-0,137*	-0,100*	-0,030*	0,097*	0,061*
EOS	-0,296	-0,216	-0,230	-0,016*	0,170*	0,028*
Asthma	-0,223	-0,370	-0,219	-0,435	0,166*	0,349
NNH-Op	-0,155*	-0,118*	-0,159*	-0,182	0,094*	-0,008*

Für den Gesamtscore im SNOT-20 prä- und postoperativ zeigt sich nur eine geringe Anpassungsgüte des Modells (korrigiertes R^2 0,035 bzw. 0,101). In der post hoc Poweranalyse wurde auch nicht die notwendige Stichprobengröße erreicht. Die Signifikanz für den SNOT-20 präoperativ war in der ANOVA nicht gegeben. Auch waren die linearen Zusammenhänge eher gering und häufig nicht signifikant.

Die Prädiktoren Lund-Mackay, Riechrinne, Lildholdt, Lund-Kennedy, Gewebseosinophilie und Asthma sagten signifikant die Kriterien SDI-Wert und Riechskala voraus. Für die Prädiktoren Allergie, ASS-Intoleranz und Nasennebenhöhlenvoroperationen traf dieses überwiegend nicht zu.

Um zu überprüfen ob mit einer höheren Fallzahl eine bessere Anpassung des Modells in der multiplen linearen Regression für die abhängige Variable Gesamtscore im SNOT-20 erreicht werden kann wurde das für alle präoperativ erfassten Patienten untersucht (Ergebnisse siehe Tab 11 in Anhang).

Tabelle 8: Korrelationen zwischen den abhängigen Variablen und den Prädiktoren aller präop. erfassten Patienten.

* Keine Signifikanz (1-seitig)

	SDI präop.	Riechskala präop.	SNOT-20 präop.
Lund-Mackay	-0,539	-0,609	0,164
Riechrinne	-0,736	-0,963	0,236
Lildholdt	-0,451	-0,391	0,186
Lund-Kennedy	-0,434	-0,411	0,151
Allergie	-0,052*	-0,015*	-0,107*
ASS-Intoleranz	-0,164	-0,174	0,056*
EOS	-0,320	-0,226	0,128*
Asthma	-0,181	-0,228	0,153
NNH-Op	-0,184	-0,154	0,098*

Auch mit einer größeren Stichprobe durch die Berechnung aller präoperativ erfassten Patienten zeigt sich ein ähnlicher Effekt wie bei der kleineren Stichprobe in der nur die zur Nachkontrolle erschienenen Patienten berücksichtigt wurden: Die Prädiktoren Lund-Mackay, Riechrinne, Lildholdt, Lund-Kennedy, Gewebseosinophilie und Asthma korrelieren signifikant mit dem SDI-Wert und der Riechskala. In geringerem Maße trifft dies auch für die Prädiktoren ASS-Intoleranz und Nasennebenhöhlenvoroperationen zu. Der Prädiktor Allergie korrelierte nicht signifikant. Für den Gesamtscore im SNOT-20 präoperativ zeigt sich auch hier nur eine geringe Anpassungsgüte des Modells (korrigiertes R^2 0,049). In der post hoc Poweranalyse wurde auch nicht die notwendige Stichprobengröße erreicht. Die Signifikanz für den SNOT-20 präoperativ war in der ANOVA nicht gegeben.

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die ermittelten Ergebnisse zeigten, dass sich das Riechvermögen und die Lebensqualität nach dem operativen Eingriff verbesserte. Die subjektive Einschätzung der Patienten bestätigte sich durch die objektiven Messungen, sowohl bei den Riechtestungen mit Sniffn' Sticks, als auch bei die Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität mit dem SNOT-20.

Auch bei den durch Nasenendoskopie ermittelten Polypen-Grading-Instrumenten Lildholdt grading der Polypen und Lund-Kennedy-Score kam es zu einer signifikanten Verbesserung.

Signifikante Vorhersagen auf das Ausmaß der Riechstörung im SDI gemessen mit Sniffn' Sticks und der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens erlaubten die Prädiktoren Lund-Mackay, Riechrinne, Lildholdt, Lund-Kennedy, Gewebseosinophilie und Asthma, sowohl prä- als auch postoperativ.

Bei den nur präoperativ im Computertomogramm ermittelten Werten im Lund-Mackay-Score und dem Riechrinnen-Score war das Ausmaß der im Score gemessenen Veränderungen signifikant abhängig vom Grad der Gewebseosinophilie.

Das Ausmaß der krankheitsspezifisch eingeschränkten Lebensqualität im SNOT-20 ließ sich durch die genannten Prädiktoren nicht signifikant vorhersagen. Im Gesamtscore zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Die Lebensqualität von Frauen war schlechter als die von Männern.

5 Diskussion

5.1 Subjektive Patientenbeurteilung

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die große Mehrheit der Patienten eine subjektive Verbesserung der Symptomatik und des Riechens angab. Während sich präoperativ $\frac{2}{3}$ der Patienten stark oder extrem beeinträchtigt fühlten, waren es postoperativ nur 12% (s. Abb. 8).

In den Studien die sich mit dem Thema befassen, bestand insgesamt eine große Patientenzufriedenheit nach der Operation zwischen 70% und 95% (Bhattacharyya 2007, Smith, Litvack et al. 2010, Hummel, Whitcroft et al. 2016).

5.2 Riechtest

Nur 17 von 158 Patienten (10,8%) waren vor der Operation normosmisch. Dieses Ergebnis unterstreicht die Belastung durch Dysosmie bei CRSwNP-Patienten. In mehreren Studien zur Geruchsfähigkeit von Patienten mit fortgeschrittener Nasenpolyposis wurde festgestellt, dass weniger als 18% der Patienten normosmisch waren (Danielides, Katotomichelakis et al. 2009).

Die subjektive Einschätzung des Riechens spielte in unserer Studie eine große Rolle, da bei der Riechskala von 1 bis 10 zeigte sich im Vergleich präoperativ und postoperativ deutliche Unterschiede mit einer Verbesserung des Riechvermögens.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Perry und Kountakis. In ihrer Studie wurde ebenfalls das subjektive Riechvermögen prä- und postoperativ bewertet. Hier gaben sogar 86% der Studienteilnehmer an, dass sich ihr Riechvermögen durch den operativen Eingriff besserte (Perry and Kountakis 2003).

Im Gegensatz dazu berichtete die Mehrheit aller Patienten (69%) in einer Studie von Schriever et al., dass sie keinen Unterschied ihrer Riechfunktion nach dem operativen Eingriff feststellen konnten. 30% der Patienten konstatierten eine Verbesserung und 1% der Patienten berichteten sogar über eine Verschlechterung (Schriever, Gupta et al. 2013).

In der subjektiven Riecheinschätzung präoperativ gaben immerhin 29% der Patienten an normal, etwas besser, deutlich besser oder sehr gut zu riechen (s. Abb. 9). Oft können Patienten ihr Riechvermögen nicht genau definieren. Eine spontane Frage nach dem Riechen wird häufig nicht adäquat beantwortet. Erst wenn Probanden darauf fokussiert werden ist eine subjektive Beurteilung des Sinneseindrucks möglich (Landis, Hummel et al. 2003).

Ähnliche Ergebnisse erreichten auch andere Studien, die zeigten dass subjektives und objektives Riechvermögen nicht immer zusammengehen. Delank und Stoll fanden heraus, dass von 78 Patienten mit CRSwNP 40% an Hyposmie und 36% an Anosmie litten. Jedoch gaben nur 22 % eine Riechstörung an (Delank and Stoll 1994).

In unserer Studie waren nach Maßgabe des SDI-Wertes präoperativ rund 48% anosmisch, 42% hyposmisch und nur 11% normosmisch. Postoperativ kam es zu einer Abnahme der anosmischen Patienten und zu einer Zunahme des Anteils der hyp- und normosmischen Patienten (siehe Abbildung 13).

Die vorherigen Studien haben einen weiten Bereich (17–75%) der Gesamtverbesserung nach FESS (Pade and Hummel 2008, Oka, Tsuzuki et al. 2013, Schriever, Gupta et al. 2013) dokumentiert. Die Angaben variierten stark weil es keinen Konsens über die besten Kriterien zur olfaktorischen Verbesserung gibt. In unserer Studie zeigte sich dennoch eine Tendenz mit signifikante Verbesserung des SDI Wertes postoperativ. Aber unter Berücksichtigung der minimalen klinisch relevanten Differenz von 5,5 Punkten (MCID) zeigten nach FESS 42,3% der anosmischen / hyposmischen Patienten eine Verbesserung der Geruchsfunktion .

Haxel et al, kamen zu ähnlichen Ergebnissen, wobei der Anteil an Patienten, bei denen sich das Riechvermögen verschlechterte, geringer war. In der Studie verbesserten 44% der Teilnehmer ihr Riechvermögen nach FESS, bei 46% der Patienten konnte keine Änderung verzeichnet werden und bei 10% eine Verschlechterung (Haxel, Boessert et al. 2017).

Ein möglicher Grund für die verschlechterten postoperativen SDI-Ergebnissen könnte ein Art permanente Verletzung der Neuroepithels sein, die durch die Entzündung hervorgerufen wurde. Dieser Epithelschaden könnte zu einer Zerstörung der olfaktorischen Neurone führen und demnach zu einer Beeinträchtigung des Geruchssinns. Zusätzlich könnte ein Fehlschlagen des operativen Eingriffs durch ein persistierendes Ödem der Mukosa oder eine persistierende Entzündung der Riechrinne hervorgerufen worden sein.

Dennoch gibt es widersprüchliche Befunde zum zeitlichen Verlauf der Riechveränderung nach FESS bei CRSwNP. Einige Studien fanden, dass CRSwNP-Patienten nur kurz und vorübergehend eine Geruchsverbesserung bemerkten (Klimek, Moll et al. 1997, Jiang, Lu et al. 2008). Unsere Ergebnisse scheinen im Vergleich zu einigen früheren Studien auf diesem Gebiet relativ homogen zu sein. Die vorherigen Studien basierten jedoch auf relativ kleinen Stichprobengrößen, die den relativ variablen Verlauf der Geruchsfunktion nach der Operation erklären könnten (Klimek, Moll et al. 1997). Im Gegensatz dazu wiesen Studien (Klossek, Peloquin et al. 1997, Delank and Stoll 1998, Litvack, Mace et al. 2009) darauf hin, dass FESS einen langjährigen postoperativen positiven Effekt auf die Geruchsbildung bei CRSwNP-Patienten hat.

Die signifikante Verbesserung der olfaktorischen Funktion nach FESS kann zunächst durch die Tatsache erklärt werden, dass die chirurgische Entfernung polypöser Massen, die den Luftstrom zur Riechspalte behindern, die Regeneration des olfaktorischen Neuroepithels weiter unterstützt. Ein weniger invasiver chirurgischer Eingriff verursacht weniger Schäden am olfaktorischen Neuroepithel.

Vielen Studien beschäftigen sich mit der Frage ,welchen Prädiktoren die olfaktorische Verbesserung nach ein FESS-operation vorhersagen können. Die Dauer des Riechdefizits und die vorherige Nasennebenhöhlenoperation zeigten einen hoch signifikanten prädiktiven Wert für das kurzfristige Ergebnis der Riechfunktion nach FESS (Danielides, Katotomichelakis et al. 2009). Im Gegenteil in unsere Studie NNH Voroperationen sagten nicht signifikant voraus die Kriterien SDI-Wert und Riechscala.

Zusätzlich wurde gezeigt, dass der Schweregrad der Rhinosinusitis mit dem Verlust der Riechfunktion korreliert (Perry and Kountakis 2003), und die Ergebnisse unserer Studie stimmten mit diesem Befund überein.

Eine wichtige Erkenntnis unserer Studie: Patienten die Allergie, Astma, ASS -Intoleranz, Eosinophile oder in der Vorgeschichte eine NNH-Op hatten, rochen präoperativ und postoperativ schlechter, als Patienten die diesen Merkmale nicht hatten. Dabei lässt sich feststellen, dass die Ausprägung der Eosinophile signifikant mit dem Riechtest korreliert. Ähnlich Studien (Hauser, Chandra et al. 2017) zeigten ,dass Gewebe-Eosinophilie unabhängig von der Schwere der Erkrankung mit einem olfaktorischen Verlust von CRSwNP verbunden ist. Diese Ergebnisse legen eine Rolle für Eosinophile oder Eosinophil-assoziierte Zytokine beim CRS-assoziierten Geruchsverlust nahe. Andere Autoren fanden dass die Gewebe-Eosinophile der wesentliche Faktor ist, unabhängig von der vorherigen NNHop oder dem Alter bei der Diagnose (Ganti, Brown et al. 2020).

Bezüglich des Asthma ist die Korrelation zu Riechstörungen bekannt. Geruchsverlust und insbesondere Anosmie können bei Asthmapatienten zwischen schwerem und nicht schwerem Asthma und CRS (insbesondere mit NP) von Rhinitis allein unterscheiden. Daher kann der Geruchsverlust als signifikanter klinischer Marker für schweres Asthma und seine Assoziation mit entzündlichen Erkrankungen der oberen Atemwege angesehen werden (Benninger and Holy 2014).

Wir fanden dass Allergie und ASS Intoleranz keine signifikante Einfluss auf den SDI Wert und die Riechskala hatten. In einigen Studien wurde festgestellt, dass ASS-Intoleranz ein signifikanter Prädiktor bezüglich der postoperativen Riechfunktion ist (Minovi, Hummel et al. 2008), in anderen jedoch nicht (Pade and Hummel 2008).

Andere Autoren zeigten dass olfaktorische Erholung von mehr als 50% nach einer oralen Kortikosteroidtherapie ein Prädiktor für eine bessere subjektive postoperative olfaktorische Verbesserung sein können (Rives, Espitalier et al. 2019).

5.3 Staginginstrumente

Die nasale Endoskopie ist eine schnelle Methode, den Zustand der Nase visuell zu beurteilen. Der pathologische Status wurde unter Verwendung des Bewertungssystems von Lund Kennedy und Lildholdt quantifiziert. Bei der Untersuchung der Patienten fielen präoperativ signifikant höhere Punktwerte im Vergleich zur postoperativen Untersuchung auf. Die verbesserten Mittelwerte beider Bewertungssysteme verdeutlichen, dass der operative Eingriff in den meisten Fällen zur erfolgreichen Entfernung der Nasenpolypen führte und es nach drei Monaten bei einer Mehrzahl der Patienten zu keinem Wiederauftreten der Polypen kam.

Eine Studie der Autoren um DeConde et al. zeigte, dass diese Verbesserung der Endoskopieergebnisse nach 12 und 18 Monaten nicht mehr zu verzeichnen war. Lediglich nach 6 Monaten konnte die Verbesserung des postoperativen Endoskopieergebnisses noch nachgewiesen werden (DeConde, Mace et al. 2017).

Widersprüchlich zu der Studie von DeConde et al. zeigten Calus et al., dass auch zwölf Jahre nach dem operativen Eingriff kein Wiederauftreten der Polypen, eine signifikante Symptomverbesserung sowie verbesserte endoskopische Untersuchungsergebnisse zu verzeichnen waren (Calus, Van Bruaene et al. 2019).

Die Riechstörung kann teilweise durch ein stärkere Nasenobstruktion erklärt werden. Dicke und Ödeme der Nasenschleimhaut mit großen Polypen schränken den Durchgang vom Geruchsmolekülen zu ihren Rezeptoren ein. Daher wurde in unserer Studie eine negative Korrelation zwischen den Ergebnissen des präoperativen Riechtests und die Befunde der Endoskopie gezeigt. Dies bedeutet, dass die präoperativen Mittelwerte des SDI-Tests umso schlechter wurden, je höher der Grad der Polyposis nasi war.

Den Zusammenhang zwischen dem Grad der Polyposis nasi und der Riechtestung wurde in mehreren Studien belegt. Alle Autoren kamen zu der Erkenntnis, dass Patienten mit einer Riechstörung schlechtere Ergebnisse in der präoperativen Endoskopieuntersuchung aufwiesen und dass Patienten mit Polyposis nasi schlechtere präoperative Ergebnisse der objektiven Riechtestung zeigten (Andrews, Poirrier et al. 2016, Haxel, Boessert et al. 2017)

Es wurde berichtet, dass der Grad der Nasenobstruktion mit einer entsprechenden Beeinträchtigung der Riechfunktion verbunden ist und dass eine Verringerung des Grades der Nasenobstruktion zu einer Wiederherstellung der Riechfunktion führt (Doty and Mishra 2001)

Ähnlich plausibel klingt dass in unsere Studie ,Lindholt und Lund Kennedy signifikant mit dem postoperative SDIwert und der Riechscala korrelieren.

Auch Nguyen et al. stellen fest, dass eine Korrelation zwischen der präoperativen Einteilung des Polypengrades und der postoperativen Riechfunktion bestand (Nguyen, Bey et al. 2015).

Zusätzlich konnten Litvack und Kollegen feststellen, dass anosmische Patienten mit Polypen nach dem operativen Eingriff stärkere Verbesserungen der Riechtestung aufwiesen als anosmische Patienten ohne Polypen. Ursache hierfür war die Auflösung der Riechrinnenobstruktion, die mit der Polypenentfernung einherging. Duftstoffe gelangen so leichter zum olfaktorischen Epithel und konnten demnach auch wieder schneller erkannt werden (Litvack, Mace et al. 2009)

Das präoperative Staging mittels CT NNH ist ebenfalls unabdingbar. In unsere Studie konnten Korrelationen zwischen dem Lund-Mackay-Score und dem präoperativen SDI und dem subjektiven Riechempfinden herausgefunden werden. Dies bedeutet, je stärker die Nasennebenhöhlen präoperativ verschattet waren, umso schlechter fiel das Ergebnis der präoperativen Riechtestung aus.

Dass eine Korrelation zwischen dem Lund-Mackay-Score und der präoperativen Riechtestung besteht, konnte auch in den Studien von Haxel et al. und Lind et al. bestätigt werden. Als mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang gaben die Autoren die stärkere Obstruktion an, die mit einer stärkeren Verschattung der Nasennebenhöhlen einherging und welche demzufolge den Weg des Duftstoffes zur Riechrinne erschwerte (Lind, Joergensen et al. 2016, Haxel, Boessert et al. 2017)

Chang et al. fanden ebenfalls heraus, dass ein Zusammenhang zwischen der Verschattung der Riechrinne und der Riechfunktion bestand. Die Autoren stellten fest, dass die veränderte Mukosa innerhalb der Riechrinne mit dem Ausmaß des Riechstörung korrelierte (Chang, Lee et al. 2009)

Eine zusätzliche Erkenntnis unserer Studie ist ,dass Lund-Mackay-Score und Riechrinnen signifikant mit Gewebseosinophilie korreliert waren und könnten eine signifikante SDI und Riechskala Verbesserung voraussagen.

Ein allgemeiner Gedanke für einen besseren Erfolg bei der chirurgischen Behandlung massiver Polyposis scheint zu sein, dass das olfaktorische System aufgrund eines reduzierten Luftstroms zur Riechspalte stark gestört ist. Messungen der Riechfunktion zeigten also unter

diesen Bedingungen eine signifikante Verbesserung, während dieser Effekt sicherlich geringer wäre, wenn präoperativ nur ein Teil der Riechspalte blockiert wäre, d. H. Wenn die präoperative Riechfunktion nicht vollständig verloren gegangen ist.

Darüber hinaus nehmen wir an, dass Patienten mit höheren CT-Werten mehr Entzündungen in der Nähe des nasalen Neuroepithels haben. Die chirurgische Exzision dieses lokalen Entzündungsprozesses verbesserte die Riechfunktion, da Patienten mit Nasenpolypen und Anosmie wahrscheinlich eine vollständige Obstruktion der Riechspalte haben.

Andere Studien haben gezeigt dass der Grad der olfaktorischen Dysfunktion impliziert, dass mehr Verbesserung zu erwarten ist bei einem weniger beschädigten olfaktorischen System (London, Nabet et al. 2008). Auch Kim et al. fanden, dass präoperative CT-Befunde, insbesondere der vordere Teil der Riechspalte, einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit den postoperativen Riechergebnissen bei Patienten mit CRSwNP hatten (Kim, Kim et al. 2011). Die olfaktorische Verbesserung war jedoch größer bei Patienten mit leichter Verschattung der Riechrinne. Diese Autoren vermuteten dass je geringer die Entzündung in diesem Bereich, desto geringer die Dysfunktion des Riechepithels. Präoperative neuroepitheliale Veränderungen aufgrund schwerer Entzündungen würden sich nach Auflösung der Entzündung nach der Operation nicht verbessern.

Studien haben gezeigt dass eine Verschattung der Riechrinne mit einem verminderten Geruchssinn korreliert (Vandenhende-Szymanski, Hochet et al. 2015) aber keine signifikante Korrelation zu der postoperativen Verbesserung aufweist. Ähnliche Ergebnisse fanden Konstantinidis (Konstantinidis, Triaridis et al. 2007), wo es keine Korrelation zwischen dem Lund Mackay score und dem postoperative olfaktorische Ergebnisse gab. Downey et al (Downey, Jacobs et al. 1996) stellten fest, dass ein erhöhter Schweregrad der Rhinosinusitis mit einer anhaltenden Anosmie nach FESS verbunden war.

Diese Diskrepanz zwischen diesen Studien und unseren Ergebnisse könnte erklärt werden da die nasale Endoskopie manchmal das Vorhandensein von Polypen im Riechspalte nicht bestätigen kann, was eine weitere Untersuchung mit einem CT erfordert (Mueller, Temmel et al. 2006). Es gibt Hinweise darauf, dass ein vorsichtiges Debridement in der Riechspalte bei der Behandlung der Riechdysfunktion bei Patienten, die sich einer FESS für CRSwNPs unterziehen, wirksam sein kann (Kuperan, Lieberman et al. 2015). Anderen Autoren nutzten Dreidimensionale Volumenanalyse von CT-Bildern mit ähnlichen Ergebnisse (Kohli, Schlosser et al. 2016).

Allerdings muss hier diskutiert werden, inwieweit die Befunde aussagekräftig genug sind, da die Nasenverengung durch starke Schleimhautschwellung des vorderen Nasenabschnitts und

das Fehlen abschwellender Maßnahmen oft unpassierbar ist und somit die Riechspalte nicht ausreichend einsehbar ist.

5.4 Lebensqualitätsfragebögen

Im Allgemein sind die Symptomschwere, eine schlechte physische Funktion und gering wahrgenommene Krankheitskontrolle mit einer herabgesetzten gesundheitsbezogene Lebensqualität assoziiert (Chen, Katz et al. 2004). In dieser Studie konnte eine mäßige Ausprägung der Symptomatik im SNOT gemessen werden.

Die Korrektheit solcher Selbsteinschätzungen hängt jedoch auch davon ab, wie intensiv sich der Patient bereits mit dem eigenen Riechsinn auseinandergesetzt hat (Haxel, Bertz-Duffy et al. 2012), weniger akkurat zeigen sich zudem Aussagen älterer Patienten (Murphy, Schubert et al. 2002).

Bekannterweise lässt sich bei Frauen eine schlechtere Lebensqualität als bei Männern messen (Keller, Ware et al. 1998, Ware, Kosinski et al. 1998). Auch in dieser Studie zeigt sich ein signifikanter Mittelwertunterschied im Gesamtscore zwischen Männern und Frauen.

Ergebnisse, die in diesen Fragenbogen mit den Punkten Nasensekretion, Nasenobstruktion oder Riechverlust erhoben werden, korrelierten in vorangegangenen Studien moderat mit Ergebnissen objektiverer Untersuchungsmethoden wie Nasenendoskopie oder Computertomographie (DeConde, Bodner et al. 2016).

Bei der Auswertung des Gesamtscores im SNOT-20-Test kam es zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zu einer eindeutigen Tendenz zu niedrigen Werten, d.h. einer Verbesserung der Lebensqualität. Die Ergebnisse unserer Studie mit einer postoperativen Reduktion des SNOT-22-Scores von mehr als 50% entsprechen einem hohen internationalen Standard (Hopkins, Browne et al. 2006, Abdalla, Alreefy et al. 2012, Kennedy, Hubbard et al. 2013) und bestätigen die Wirksamkeit von FESS zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit schwerem CRS .

Die Korrelation zwischen den Riechtests und dem präoperativen SNOT-20 war nicht ausgeprägt. Der lineare Zusammenhang zwischen dem SDI-Wert und dem Gesamtscore im SNOT-20 war präoperativ gering ($r = -0,277$; $p = 0,009$), als auch postoperativ ($r = -0,230$; $p = 0,030$). Je stärker der präoperative Geruchstörung war, desto wahrscheinlicher war die (Rudmik, Soler et al. 2015) Verbesserung des SNOT postoperativ. 64% der anosmischen und 62% der hyposmischen Patienten, aber nur 30% der normosmischen Patienten erlebten eine Verbesserung des SNOT 20.

Im Gegenteil haben eine Reihe von Studien gezeigt, dass der präoperative Symptomwert wie SNOT-22 ein guter Prädiktor für das Ergebnis nach einer Nasennebenhöhlenoperation ist (Hopkins, Rudmik et al. 2015, Rudmik, Soler et al. 2016).

Rudmik und Kollegen beobachteten, dass die Wahrscheinlichkeit eine MCID zu erreichen abhängig war vom präoperativen SNOT-22 Testwert. Demnach gab es für Patienten mit einem SNOT-22 Wert von über 30 Punkten eine 80%-ige Wahrscheinlichkeit, nach der Operation eine MCID zu erreichen. Zusätzlich wurde eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 50% hergestellt. Patienten, die einen SNOT-22 Wert zwischen 20 und 30 erreichten, hatten nur noch eine weniger als 55%-ige Wahrscheinlichkeit eine MCID zu erreichen, währenddessen Patienten mit Ergebnissen unter 20 Punkten eine Verschlechterung der postoperativen SNOT-22 Ergebnisse aufwiesen (Rudmik, Soler et al. 2015)

In der Studie von Gallo et al. war das präoperative SNOT-22 Testergebnis, das eine Voraussage über die postoperative Veränderung der Riechtestung treffen konnte. Die Mehrheit aller teilnehmenden Patienten erfuhr eine Symptomverbesserung, die sich proportional zum präoperativen SNOT-22 Testergebnis verhielt. Dies bedeutet, je schlechter der präoperative SNOT-22 Wert war, desto größer war die Symptomverbesserung einer CRS nach dem operativen Eingriff. Patienten mit niedrigeren präoperativen SNOT-22 Ergebnissen hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit von dem operativen Eingriff zu profitieren, gleichzeitig war die Wahrscheinlichkeit aber höher wieder eine normale Riechfunktion zu erlangen. Laut den Autoren war der SNOT-22 Test einer der Hauptprädiktoren, die eine Voraussage über den Ausgang einer Nasennebenhöhlenoperation treffen konnte (Gallo, Russo et al. 2020)

Dieses Studienprotokoll hatte eine begrenzte Nachbeobachtungsdauer von 3 Monaten, und es ist klar, dass eine längere Nachbeobachtungszeit, z.B. 1 Jahr hätte diese Studie deutlich verbessert hätte. In Deutschland wird den Patienten allgemein empfohlen, den niedergelassenen Hals-Nasen-Ohren-Arzt zu konsultieren, der sie zur Operation überwiesen hat, um weitere Nachsorgeuntersuchungen durchzuführen. Da die Studie so konzipiert war, dass sie repräsentativ für die tägliche klinische Praxis sein sollte, konnten wir kein 1-Jahres-Follow-up hinzufügen. Frühere Langzeitstudien haben jedoch dokumentiert, dass die nach 3 bis 12 Monaten gemessenen Auswirkungen von FESS wahrscheinlich über einen Zeitraum von 5 Jahren anhalten werden (Hopkins, Slack et al. 2009, Rudmik, Mace et al. 2014).

5.5 Fazit

Insgesamt profitieren die Patienten mit CRSwNP von einer endonasalen Nasennebenhöhlenoperation. Die vergleichenden prä- und postoperativen Messungen zeigten bei der subjektiven Einschätzung der Beschwerden, als auch bei der subjektiven Beurteilung des Riechvermögens durchschnittlich eine eindeutige Tendenz zur Verbesserung. Auch bei den objektiv zu messenden Parametern, zeigte sich dieser Trend zur Verbesserung durch die Operation. Diese Ergebnisse korrelieren mit dem heutigen Wissenstand

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob es Faktoren gibt, die den Erfolg einer endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation bei Patienten mit CRSwNP vorhersagen können, um dadurch behandelnden Ärzten die Beratung der Patienten bezüglich der Erfolgsaussichten zu erleichtern.

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass es verschiedene Faktoren gab, welche die postoperative Veränderung der Riechtestung beeinflussten. Die Staginginstrumente Lund-Mackay, Riechrinne, Lildholdt, und Lund-Kennedy-Score weisen einen linearen Zusammenhang mit dem SDI-Wert und der Riechskala auf, d.h. je negativer die Werte in den Staginginstrumenten sind, um so schlechter fallen die Werte in den Riechtests aus.

Das Vorliegen der Faktoren Asthma, ASS-Intoleranz, Eosinophilie und Revisionsoperation hatte einen Einfluss auf das Riechvermögen, d.h. Patienten bei denen dieser Befunde zutrafen, rochen durchschnittlich schlechter als Patienten, die diese Faktoren nicht aufwiesen. Auch die Ausprägung der Gewebseosinophilie hatte teilweise Einfluss auf das Ausmaß der Riechstörung (s. Tabelle 6).

Das Ausmaß der krankheitsspezifisch eingeschränkten Lebensqualität im SNOT-20 ließ sich durch die genannten Prädiktoren nicht signifikant vorhersagen. Im Gesamtscore zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Die Lebensqualität von Frauen war schlechter als die von Männern

In den meisten Studien hatten die Anzahl an NNH-Revisionsoperationen und das Vorhandensein von Nasenpolypen den stärksten prädiktiven Vorhersagewert für den Erfolg einer endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation (Hopkins, Rudmik et al. 2015, DeConde, Mace et al. 2017, Mattos, Rudmik et al. 2019, Gallo, Russo et al. 2020).

Andere Studien gaben an, dass das Alter und der SNOT-22 Test ebenfalls Prädiktoren für den Operationserfolg waren. Außerdem spielten das Vorhandensein von Asthma, das Geschlecht sowie eine kürzere Symptombdauer vor der Operation eine Rolle für den Operationserfolg (Hopkins, Rudmik et al. 2015, Gallo, Russo et al. 2020, Yim, Orlandi et al. 2021) .

Ein weiterer Faktor, der in vielen Studien als guter Prädiktor für den Erfolg einer endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation angegeben wurde, war die Gewebseosinophilie (Wu, Chandra et al. 2018).

Gegensätzlich zu den genannten Studien sind Toutouchni et al. zu dem Ergebnis gekommen, dass es keine prädiktiven Faktoren gab, die den Erfolg einer endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation voraussagen konnten (Seyed Toutounchi, Yazdchi et al. 2018).

Die ermittelten Ergebnisse zeigen, dass sich das Riechvermögen und die Lebensqualität nach dem operativen Eingriff verbesserte. Die subjektive Einschätzung der Patienten bestätigte sich durch die objektiven Messungen, sowohl bei den Riechtestungen mit Sniffn' Sticks, als auch bei der Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität mit dem SNOT-20. Behandelnde Ärzte sollten zusammen mit den Patienten unter Einbeziehung der endoskopischen und CT-Untersuchungsergebnisse abwägen, inwiefern der Betroffene letztendlich von der Operation profitieren würde.

6 Zusammenfassung (Summary):

6.1 Zusammenfassung

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Studie war herauszufinden, ob es Prädiktoren für Patienten mit CRSwNP gibt, die den Erfolg einer endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation vorhersagen können. Dadurch soll behandelnden Ärzten die Beratung bezüglich der Erfolgsaussichten sowie die zukünftige Therapieentscheidung erleichtert werden.

Methode: Die präoperative Patientengruppe umfasste 158 Teilnehmer (98 männlich, 60 weiblich) und die postoperative Gruppe 89 Teilnehmer (52 männlich, 37 weiblich). Alle Patienten absolvierten vor dem operativen Eingriff eine objektive Bewertung des Geruchssinns mittels Sniffin' Sticks, eine subjektive Bewertung des Riechempfindens durch eine visuelle Analogskala sowie eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den SNOT-22 Fragebogen. Zur Bewertung der Verschattung der Nasennebenhöhlen und der Riechrinne im CT wurde der Lund-Mackay-Score verwendet. Die Ausdehnung der Polypen wurde in einer endoskopischen Untersuchung mittels Lildholdt-Grading der Polypen und Lund-Kennedy-Score eingeteilt.

3 Monate nach der endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation wurde erneut der SDI-Wert ermittelt sowie eine subjektive Bewertung des Riechempfindens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt und die Ausdehnung der Nasenpolypen bewertet. Mit Hilfe der SPSS Software erfolgte der Vergleich und die Auswertung der prä- und postoperativen Datensätze.

Ergebnisse: Die ermittelten Ergebnisse zeigten, dass sich das Riechvermögen und die Lebensqualität nach dem operativen Eingriff verbesserte. Die subjektive Einschätzung der Patienten bestätigte sich durch die objektiven Messungen, sowohl bei den Riechtestungen mit Sniffin' Sticks, als auch bei die Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität mit dem SNOT-20

Auch bei den durch Nasenendoskopie ermittelten Polypen-Grading-Instrumenten Lildholdt grading der Polypen und Lund-Kennedy-Score kam es zu einer signifikanten Verbesserung. Signifikante Vorhersagen auf das Ausmaß der Riechstörung im SDI gemessen mit Sniffin' Sticks und der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens erlaubten die Prädiktoren Lund-Mackay, Riechrinne, Lildholdt, Lund-Kennedy, Gewebseosinophilie und Asthma, sowohl prä- als auch postoperativ.

Außerdem konnte herausgefunden werden, dass bei den nur präoperativ im Computertomogramm ermittelten Werte im Lund-Mackay-Score und dem Riechrinnen-Score war signifikant abhängig vom Grad der Gewebseosinophilie .

Das Ausmaß der krankheitsspezifisch eingeschränkten Lebensqualität im SNOT-20 ließ sich durch die genannten Prädiktoren nicht signifikant vorhersagen. Im Gesamtscore zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Die Lebensqualität von Frauen war schlechter als die von Männern.

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass es verschiedene Faktoren gab, welche die postoperative Veränderung der Riechtestung beeinflussten. Die Staginginstrumente Lund-Mackay, Riechrinne, Lildholdt, und Lund-Kennedy-Score weisen einen linearen Zusammenhang mit dem SDI-Wert und der Riechskala auf, d.h. je negativer die Werte in den Staginginstrumenten sind, um so schlechter fallen die Werte in den Riechtests aus. Demnach konnten in der Studie Prädiktoren ermittelt werden, die behandelnden Ärzten die Beratung der Patienten über die Erfolgsaussichten des operativen Eingriffs in Zukunft erleichtern könnten.

6.2 Summary

7 Literaturverzeichnis

- Abdalla, S., H. Alreefy and C. Hopkins (2012). "Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit." Clin Otolaryngol **37**(4): 276-282.
- Akdis, C. A., C. Bachert, C. Cingi, M. S. Dykewicz, P. W. Hellings, R. M. Naclerio, R. P. Schleimer and D. Ledford (2013). "Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology." J Allergy Clin Immunol **131**(6): 1479-1490.
- Alsharif, S., K. Jonstam, T. van Zele, P. Gevaert, G. Holtappels and C. Bachert (2019). "Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study." Laryngoscope **129**(6): 1286-1292.
- Andrews, P. J., A. L. Poirrier, V. J. Lund and D. Choi (2016). "Outcomes in endoscopic sinus surgery: olfaction, nose scale and quality of life in a prospective cohort study." Clin Otolaryngol **41**(6): 798-803.
- Ardehali, M. M., A. Amali, M. Bakhshae, Z. Madani and M. Amiri (2009). "The comparison of histopathological characteristics of polyps in asthmatic and nonasthmatic patients." Otolaryngol Head Neck Surg **140**(5): 748-751.
- Bachert, C., P. Gevaert and P. van Cauwenberge (2002). "Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease?" Allergy **57**(6): 480-487.
- Bachert, C. and G. Holtappels (2015). "Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options." GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg **14**: Doc09.
- Bachert, C., L. Mannent, R. M. Naclerio, J. Mullol, B. J. Ferguson, P. Gevaert, P. Hellings, L. Jiao, L. Wang, R. R. Evans, G. Pirozzi, N. M. Graham, B. Swanson, J. D. Hamilton, A. Radin, N. A. Gandhi, N. Stahl, G. D. Yancopoulos and E. R. Sutherland (2016). "Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial." JAMA **315**(5): 469-479.
- Bachert, C., A. R. Sousa, V. J. Lund, G. K. Scadding, P. Gevaert, S. Nasser, S. R. Durham, M. E. Cornet, H. H. Kariyawasam, J. Gilbert, D. Austin, A. C. Maxwell, R. P. Marshall and W. J. Fokkens (2017). "Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial." J Allergy Clin Immunol **140**(4): 1024-1031 e1014.
- Baumann, I., G. Blumenstock, H. DeMaddalena, J. F. Piccirillo and P. K. Plinkert (2007). "[Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version]." HNO **55**(1): 42-47.
- Benninger, M. S. and C. E. Holy (2014). "The impact of endoscopic sinus surgery on health care use in patients with respiratory comorbidities." Otolaryngol Head Neck Surg **151**(3): 508-515.
- Benninger, M. S., R. Sindwani, C. E. Holy and C. Hopkins (2016). "Impact of medically recalcitrant chronic rhinosinusitis on incidence of asthma." Int Forum Allergy Rhinol **6**(2): 124-129.
- Bhattacharyya, N. (2007). "Progress in surgical management of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis." Curr Allergy Asthma Rep **7**(3): 216-220.
- Bhattacharyya, N. and L. N. Lee (2010). "Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy." Otolaryngol Head Neck Surg **143**(1): 147-151.

- Bogdanov, V., U. Walliczek-Dworschak, K. L. Whitcroft, B. N. Landis and T. Hummel (2019). "Response to Glucocorticosteroids Predicts Olfactory Outcome After ESS in Chronic Rhinosinusitis." Laryngoscope.
- Bolger, W. E., C. A. Butzin and D. S. Parsons (1991). "Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery." Laryngoscope **101**(1 Pt 1): 56-64.
- Brandtzaeg, P. (1995). "Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa." Eur Arch Otorhinolaryngol **252 Suppl 1**: S8-21.
- Brescia, G., U. Barion, B. Pedruzzi, F. Cinetto, L. Giacomelli, A. L. Pendolino, F. Marino, E. Manzato, A. Martini and G. Marioni (2016). "Sinonasal polyposis in the elderly." Am J Rhinol Allergy **30**(5): 153-156.
- Brook, C. D., J. E. Kuperstock, S. J. Rubin, M. W. Ryan and M. P. Platt (2017). "The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification." Am J Rhinol Allergy **31**(1): 12-15.
- Browne, J. P., C. Hopkins, R. Slack, J. Topham, B. Reeves, V. Lund, P. Brown, L. Copley and J. van der Meulen (2006). "Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery." Laryngoscope **116**(2): 297-302.
- Calus, L., N. Van Bruaene, C. Bosteels, S. Dejonckheere, T. Van Zele, G. Holtappels, C. Bachert and P. Gevaert (2019). "Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis." Clin Transl Allergy **9**: 30.
- Castro, M., S. E. Wenzel, E. R. Bleeker, E. Pizzichini, P. Kuna, W. W. Busse, D. L. Gossage, C. K. Ward, Y. Wu, B. Wang, D. B. Khatri, R. van der Merwe, R. Kolbeck, N. A. Molfino and D. G. Raible (2014). "Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study." Lancet Respir Med **2**(11): 879-890.
- Chaaban, M. R., E. M. Walsh and B. A. Woodworth (2013). "Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps." Am J Rhinol Allergy **27**(6): 473-478.
- Chalermwatanachai, T., L. C. Velasquez and C. Bachert (2015). "The microbiome of the upper airways: focus on chronic rhinosinusitis." World Allergy Organ J **8**(1): 3.
- Chang, H., H. J. Lee, J. H. Mo, C. H. Lee and J. W. Kim (2009). "Clinical implication of the olfactory cleft in patients with chronic rhinosinusitis and olfactory loss." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **135**(10): 988-992.
- Chen, F. H., J. Deng, H. Y. Hong, R. Xu, J. B. Guo, W. J. Hou, Y. Q. Sun, Y. Y. Lai, H. B. Li and J. B. Shi (2016). "Extensive versus functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: A 1-year study." Am J Rhinol Allergy **30**(2): 143-148.
- Chen, H., P. P. Katz, M. D. Eisner, E. H. Yelin and P. D. Blanc (2004). "Health-related quality of life in adult rhinitis: the role of perceived control of disease." J Allergy Clin Immunol **114**(4): 845-850.
- Chong, L. Y., K. Head, C. Hopkins, C. Philpott, M. J. Burton and A. G. Schilder (2016). "Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis." Cochrane Database Syst Rev **4**: CD011993.
- Cuevas, M. and T. Zahnert (2015). "[Chronic rhinosinusitis]." Laryngorhinootologie **94**(6): 395-414; quiz 415-397.
- Danielides, V., M. Katotomichelakis, D. Balatsouras, M. Riga, M. Simopoulou, E. Kantas and N. Nikolettos (2009). "Evaluation of prognostic factors for olfaction in nasal polyposis treated by endoscopic sinus surgery." Rhinology **47**(2): 172-180.

DeConde, A. S., T. E. Bodner, J. C. Mace, J. A. Alt, L. Rudmik and T. L. Smith (2016). "Development of a clinically relevant endoscopic grading system for chronic rhinosinusitis using canonical correlation analysis." Int Forum Allergy Rhinol **6**(5): 478-485.

DeConde, A. S., J. C. Mace, J. M. Levy, L. Rudmik, J. A. Alt and T. L. Smith (2017). "Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis." Laryngoscope **127**(3): 550-555.

DeConde, A. S., J. D. Suh, J. C. Mace, J. A. Alt and T. L. Smith (2015). "Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery." Int Forum Allergy Rhinol **5**(8): 691-700.

Delank, K. W. and W. Stoll (1994). "[Sense of smell before and after endonasal surgery in chronic sinusitis with polyps]." HNO **42**(10): 619-623.

Delank, K. W. and W. Stoll (1998). "Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis." Rhinology **36**(1): 15-19.

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

Downey, L. L., J. B. Jacobs and R. A. Lebowitz (1996). "Anosmia and chronic sinus disease." Otolaryngol Head Neck Surg **115**(1): 24-28.

Erskine, S. E. and C. M. Philpott (2020). "An unmet need: Patients with smell and taste disorders." Clin Otolaryngol **45**(2): 197-203.

Fokkens, W. J., V. J. Lund, C. Hopkins, P. W. Hellings, R. Kern, S. Reitsma, S. Toppila-Salmi, M. Bernal-Sprekelsen, J. Mullol, I. Alobid, W. Terezinha Anselmo-Lima, C. Bachert, F. Baroody, C. von Buchwald, A. Cervin, N. Cohen, J. Constantinidis, L. De Gabor, M. Desrosiers, Z. Diamant, R. G. Douglas, P. H. Gevaert, A. Hafner, R. J. Harvey, G. F. Joos, L. Kalogjera, A. Knill, J. H. Kocks, B. N. Landis, J. Limpens, S. Lebeer, O. Lourenco, C. Meco, P. M. Matricardi, L. O'Mahony, C. M. Philpott, D. Ryan, R. Schlosser, B. Senior, T. L. Smith, T. Teeling, P. V. Tomazic, D. Y. Wang, D. Wang, L. Zhang, A. M. Agius, C. Ahlstrom-Emanuelsson, R. Alabri, S. Albu, S. Alhabash, A. Aleksic, M. Aloulah, M. Al-Qudah, S. Alsaleh, M. A. Baban, T. Baudoin, T. Balvers, P. Battaglia, J. D. Bedoya, A. Beule, K. M. Bofares, I. Braverman, E. Brozek-Madry, B. Richard, C. Callejas, S. Carrie, L. Caulley, D. Chussi, E. de Corso, A. Coste, U. El Hadi, A. Elfarouk, P. H. Eloy, S. Farrokhi, G. Felisati, M. D. Ferrari, R. Fishchuk, W. Grayson, P. M. Goncalves, B. Grdnic, V. Grgic, A. W. Hamizan, J. V. Heinichen, S. Husain, T. I. Ping, J. Ivaska, F. Jakimovska, L. Jovancevic, E. Kakande, R. Kamel, S. Karpischenko, H. H. Kariyawasam, H. Kawachi, A. Kjeldsen, L. Klimek, A. Krzeski, G. Kopacheva Barsova, S. W. Kim, D. Lal, J. J. Letort, A. Lopatin, A. Mahdjoubi, A. Mesbahi, J. Netkovski, D. Nyenbue Tshipukane, A. Obando-Valverde, M. Okano, M. Onerci, Y. K. Ong, R. Orlandi, N. Otori, K. Ouennoughy, M. Ozkan, A. Peric, J. Plzak, E. Prokopakis, N. Prepageran, A. Psaltis, B. Pugin, M. Raftopoulos, P. Rombaux, H. Riechelmann, S. Sahtout, C. C. Sarafoleanu, K. Searyoh, C. S. Rhee, J. Shi, M. Shkoukani, A. K. Shukuryan, M. Sicak, D. Smyth, K. Sindvongs, T. Soklic Kosak, P. Stjarne, B. Sutikno, S. Steinsvag, P. Tantilipikorn, S. Thanaviratananich, T. Tran, J. Urbancic, A. Valiulius, C. Vasquez de Aparicio, D. Vicheva, P. M. Virkkula, G. Vicente, R. Voegels, M. M. Wagenmann, R. S. Wardani, A. Welge-Lussen, I. Witterick, E. Wright, D. Zabolotniy, B. Zsolt and C. P. Zwetsloot (2020). "European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020." Rhinology **58**(Suppl S29): 1-464.

Fokkens, W. J., V. J. Lund, C. Hopkins, P. W. Hellings, R. Kern, S. Reitsma, S. Toppila-Salmi, M. Bernal-Sprekelsen, J. Mullol, I. Alobid, W. Terezinha Anselmo-Lima, C. Bachert, F. Baroody, C. von Buchwald, A. Cervin, N. Cohen, J. Constantinidis, L. De Gabor, M. Desrosiers, Z. Diamant, R. G. Douglas, P. H. Gevaert, A. Hafner, R. J. Harvey, G. F. Joos, L. Kalogjera, A. Knill, J. H. Kocks, B. N. Landis, J. Limpens, S. Lebeer, O. Lourenco, C. Meco, P. M. Matricardi, L. O'Mahony, C. M. Philpott, D. Ryan, R. Schlosser, B. Senior, T. L. Smith, T. Teeling, P. V. Tomazic, D. Y. Wang, D. Wang, L. Zhang, A. M. Agius, C. Ahlstrom-Emanuelsson, R. Alabri, S. Albu, S. Alhabash, A. Aleksic, M. Aloulah, M. Al-Qudah, S. Alsaleh, M. A. Baban, T. Baudoin, T. Balvers, P. Battaglia, J. D. Bedoya, A. Beule, K. M. Bofares, I.

Braverman, E. Brozek-Madry, B. Richard, C. Callejas, S. Carrie, L. Caulley, D. Chussi, E. de Corso, A. Coste, U. El Hadi, A. Elfarouk, P. H. Eloy, S. Farrokhi, G. Felisati, M. D. Ferrari, R. Fishchuk, W. Grayson, P. M. Goncalves, B. Grdinic, V. Grgic, A. W. Hamizan, J. V. Heinichen, S. Husain, T. I. Ping, J. Ivaska, F. Jakimovska, L. Jovancevic, E. Kakande, R. Kamel, S. Karpischenko, H. H. Kariyawasam, H. Kawauchi, A. Kjeldsen, L. Klimek, A. Krzeski, G. Kopacheva Barsova, S. W. Kim, D. Lal, J. J. Letort, A. Lopatin, A. Mahdjoubi, A. Mesbahi, J. Netkovski, D. Nyenbue Tshipukane, A. Obando-Valverde, M. Okano, M. Onerci, Y. K. Ong, R. Orlandi, N. Otori, K. Ouennoughy, M. Ozkan, A. Peric, J. Plzak, E. Prokopakis, N. Prepageran, A. Psaltis, B. Pugin, M. Raftopoulos, P. Rombaux, H. Riechelmann, S. Sahtout, C. C. Sarafoleanu, K. Searyoh, C. S. Rhee, J. Shi, M. Shkoukani, A. K. Shukuryan, M. Sicak, D. Smyth, K. Snidvongs, T. Soklic Kosak, P. Stjarne, B. Sutikno, S. Steinsvag, P. Tantilipikorn, S. Thanaviratananich, T. Tran, J. Urbancic, A. Valiulius, C. Vasquez de Aparicio, D. Vicheva, P. M. Virkkula, G. Vicente, R. Voegels, M. M. Wagenmann, R. S. Wardani, A. Welge-Lussen, I. Witterick, E. Wright, D. Zabolotniy, B. Zsolt and C. P. Zwetsloot (2020). "European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020." Rhinology **58**(Suppl S29): 1-464.

Fokkens, W. J., V. J. Lund, J. Mullol, C. Bachert, I. Alobid, F. Baroody, N. Cohen, A. Cervin, R. Douglas, P. Gevaert, C. Georgalas, H. Goossens, R. Harvey, P. Hellings, C. Hopkins, N. Jones, G. Joos, L. Kalogjera, B. Kern, M. Kowalski, D. Price, H. Riechelmann, R. Schlosser, B. Senior, M. Thomas, E. Toskala, R. Voegels, Y. Wang de and P. J. Wormald (2012). "EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists." Rhinology **50**(1): 1-12.

Fokkens, W. J., V. J. Lund, J. Mullol, C. Bachert, I. Alobid, F. Baroody, N. Cohen, A. Cervin, R. Douglas, P. Gevaert, C. Georgalas, H. Goossens, R. Harvey, P. Hellings, C. Hopkins, N. Jones, G. Joos, L. Kalogjera, B. Kern, M. Kowalski, D. Price, H. Riechelmann, R. Schlosser, B. Senior, M. Thomas, E. Toskala, R. Voegels, Y. Wang de and P. J. Wormald (2012). "European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012." Rhinology Supplement(23): 3 p preceding table of contents, 1-298.

Friedman, W. H., G. P. Katsantonis, M. Sivore and S. Kay (1990). "Computed tomography staging of the paranasal sinuses in chronic hyperplastic rhinosinusitis." Laryngoscope **100**(11): 1161-1165.

Gallo, S., F. Russo, F. Mozzanica, A. Preti, F. Bandi, C. Costantino, R. Gera, F. Ottaviani and P. Castelnuovo (2020). "Prognostic value of the Sinonasal Outcome Test 22 (SNOT-22) in chronic rhinosinusitis." Acta Otorhinolaryngol Ital **40**(2): 113-121.

Ganti, A., H. J. Brown, H. N. Kuhar, P. Gattuso, R. Ghai, M. Mahdavinia, P. S. Batra and B. A. Tajudeen (2020). "Histopathologic Influences of Tissue Eosinophilia Among Chronic Rhinosinusitis Patients." Am J Rhinol Allergy **34**(3): 331-335.

Gevaert, P., L. Calus, T. Van Zele, K. Blomme, N. De Ruyck, W. Bauters, P. Hellings, G. Brusselle, D. De Bacquer, P. van Cauwenberge and C. Bachert (2013). "Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma." J Allergy Clin Immunol **131**(1): 110-116 e111.

Gevaert, P., N. Van Bruaene, T. Cattaert, K. Van Steen, T. Van Zele, F. Acke, N. De Ruyck, K. Blomme, A. R. Sousa, R. P. Marshall and C. Bachert (2011). "Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis." J Allergy Clin Immunol **128**(5): 989-995 e981-988.

Gudis, D., K. Q. Zhao and N. A. Cohen (2012). "Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis." Am J Rhinol Allergy **26**(1): 1-6.

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

Gwaltney, J. M., Jr., C. D. Phillips, R. D. Miller and D. K. Riker (1994). "Computed tomographic study of the common cold." N Engl J Med **330**(1): 25-30.

- Hamilos, D. L. (2014). "Host-microbial interactions in patients with chronic rhinosinusitis." J Allergy Clin Immunol **133**(3): 640-653 e644.
- Hamilos, D. L. (2015). "Drivers of chronic rhinosinusitis: Inflammation versus infection." J Allergy Clin Immunol **136**(6): 1454-1459.
- Hauser, L. J., R. K. Chandra, P. Li and J. H. Turner (2017). "Role of tissue eosinophils in chronic rhinosinusitis-associated olfactory loss." Int Forum Allergy Rhinol **7**(10): 957-962.
- Haxel, B. R., S. Bertz-Duffy, K. Fruth, S. Letzel, W. J. Mann and A. Muttray (2012). "Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders." J Laryngol Otol **126**(7): 692-697.
- Haxel, B. R., P. Boessert, V. Weyer-Elberich and K. Fruth (2017). "Course of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis." Laryngoscope Investig Otolaryngol **2**(5): 269-275.
- Heath, J., L. Hartzell, C. Putt and J. L. Kennedy (2018). "Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management." Curr Allergy Asthma Rep **18**(7): 37.
- Ho, J., M. Bailey, J. Zaunders, N. Mrad, R. Sacks, W. Sewell and R. J. Harvey (2015). "Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia." Clin Exp Allergy **45**(2): 394-403.
- Hopkins, C., J. P. Browne, R. Slack, V. Lund and P. Brown (2007). "The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict?" Otolaryngol Head Neck Surg **137**(4): 555-561.
- Hopkins, C., J. P. Browne, R. Slack, V. Lund, J. Topham, B. Reeves, L. Copley, P. Brown and J. van der Meulen (2006). "The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis." Clin Otolaryngol **31**(5): 390-398.
- Hopkins, C., S. Gillett, R. Slack, V. J. Lund and J. P. Browne (2009). "Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test." Clin Otolaryngol **34**(5): 447-454.
- Hopkins, C., L. Rudmik and V. J. Lund (2015). "The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis." Laryngoscope **125**(8): 1779-1784.
- Hopkins, C., R. Slack, V. Lund, P. Brown, L. Copley and J. Browne (2009). "Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis." Laryngoscope **119**(12): 2459-2465.
- Hulse, K. E., W. W. Stevens, B. K. Tan and R. P. Schleimer (2015). "Pathogenesis of nasal polyposis." Clin Exp Allergy **45**(2): 328-346.
- Hummel, T., G. Kobal, H. Gudziol and A. Mackay-Sim (2007). "Normative data for the 'Sniffin' Sticks' including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects." Eur Arch Otorhinolaryngol **264**(3): 237-243.
- Hummel, T., B. Sekinger, S. R. Wolf, E. Pauli and G. Kobal (1997). "'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold." Chem Senses **22**(1): 39-52.
- Hummel, T., K. L. Whitcroft, P. Andrews, A. Altundag, C. Cinghi, R. M. Costanzo, M. Damm, J. Frasnelli, H. Gudziol, N. Gupta, A. Haehne, E. Holbrook, S. C. Hong, D. Hornung, K. B. Huttenbrink, R. Kamel, M. Kobayashi, I. Konstantinidis, B. N. Landis, D. A. Leopold, A. Macchi, T. Miwa, R. Moesges, J. Mullol, C. A. Mueller, G. Ottaviano, G. C. Passali, C. Philpott, J. M. Pinto, V. J. Ramakrishnan, P. Rombaux, Y. Roth, R. A. Schlosser, B. Shu, G. Soler, P. Stjarne, B. A. Stuck, J. Vodicka and A. Welge-Luessen (2017). "Position paper on olfactory dysfunction." Rhinol Suppl **54**(26): 1-30.
- Hummel, T., K. L. Whitcroft, P. Andrews, A. Altundag, C. Cinghi, R. M. Costanzo, M. Damm, J. Frasnelli, H. Gudziol, N. Gupta, A. Haehner, E. Holbrook, S. C. Hong, D. Hornung, K. B.

- Huttenbrink, R. Kamel, M. Kobayashi, I. Konstantinidis, B. N. Landis, D. A. Leopold, A. Macchi, T. Miwa, R. Moesges, J. Mullol, C. A. Mueller, G. Ottaviano, G. C. Passali, C. Philpott, J. M. Pinto, V. J. Ramakrishnan, P. Rombaux, Y. Roth, R. A. Schlosser, B. Shu, G. Soler, P. Stjarne, B. A. Stuck, J. Vodicka and A. Welge-Luessen (2016). "Position paper on olfactory dysfunction." Rhinology **56**(1): 1-30.
- Huttenbrink, K. B. (1997). "[Disorders of smell and taste. Standard and recent methods in diagnosis and therapy]." Laryngorhinotologie **76**(8): 506-514.
- Hwang, K. S., I. H. Park, H. Choi, S. H. Lee, S. H. Lee and H. M. Lee (2011). "Increased expression of angiogenin in nasal polyps." Am J Rhinol Allergy **25**(1): e23-26.
- Jiang, N., R. C. Kern and K. W. Altman (2013). "Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review." Am J Rhinol Allergy **27**(5): 396-402.
- Jiang, R. S., F. J. Lu, K. L. Liang, J. Y. Shiao, M. C. Su, C. H. Hsin and W. K. Chen (2008). "Olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis before and after functional endoscopic sinus surgery." Am J Rhinol **22**(4): 445-448.
- Johansson, L., A. Akerlund, K. Holmberg, I. Melen and M. Bende (2003). "Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study." Ann Otol Rhinol Laryngol **112**(7): 625-629.
- Jones, N. S. (2005). "Sinogenic facial pain: diagnosis and management." Otolaryngol Clin North Am **38**(6): 1311-1325, x-xi.
- Keller, S. D., J. E. Ware, Jr., P. M. Bentler, N. K. Aaronson, J. Alonso, G. Apolone, J. B. Bjorner, J. Brazier, M. Bullinger, S. Kaasa, A. Leplege, M. Sullivan and B. Gandek (1998). "Use of structural equation modeling to test the construct validity of the SF-36 Health Survey in ten countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment." J Clin Epidemiol **51**(11): 1179-1188.
- Kennedy, D. W. (1992). "Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery." Laryngoscope **102**(12 Pt 2 Suppl 57): 1-18.
- Kennedy, J. L., M. A. Hubbard, P. Huyett, J. T. Patrie, L. Borish and S. C. Payne (2013). "Sino-nasal outcome test (SNOT-22): a predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis." Ann Allergy Asthma Immunol **111**(4): 246-251 e242.
- Kern, R. C. (2000). "Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa." Laryngoscope **110**(7): 1071-1077.
- Kim, D. W., J. Y. Kim and S. Y. Jeon (2011). "The status of the olfactory cleft may predict postoperative olfactory function in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis." Am J Rhinol Allergy **25**(2): e90-94.
- Kiwamoto, T., N. Kawasaki, J. C. Paulson and B. S. Bochner (2012). "Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions." Pharmacol Ther **135**(3): 327-336.
- Klimek, L., B. Moll, R. G. Amedee and W. J. Mann (1997). "Olfactory function after microscopic endonasal surgery in patients with nasal polyps." Am J Rhinol **11**(4): 251-255.
- Klossek, J. M., F. Neukirch, C. Pribil, R. Jankowski, E. Serrano, I. Chanal and A. El Hasnaoui (2005). "Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study." Allergy **60**(2): 233-237.
- Klossek, J. M., L. Peloquin, W. H. Friedman, J. C. Ferrier and J. P. Fontanel (1997). "Diffuse nasal polyposis: postoperative long-term results after endoscopic sinus surgery and frontal irrigation." Otolaryngol Head Neck Surg **117**(4): 355-361.
- Kobal, G., L. Klimek, M. Wolfensberger, H. Gudziol, A. Temmel, C. M. Owen, H. Seeber, E. Pauli and T. Hummel (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**(4): 205-211.

Kohli, P., A. N. Naik, E. E. Harruff, S. A. Nguyen, R. J. Schlosser and Z. M. Soler (2017). "The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis." Laryngoscope **127**(2): 309-320.

Kohli, P., R. J. Schlosser, K. Storck and Z. M. Soler (2016). "Olfactory cleft computed tomography analysis and olfaction in chronic rhinosinusitis." Am J Rhinol Allergy **30**(6): 402-406.

Konstantinidis, I., S. Triaridis, A. Printza, V. Vital, E. Ferekidis and J. Constantinidis (2007). "Olfactory dysfunction in nasal polyposis: correlation with computed tomography findings." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **69**(4): 226-232.

Kountakis, S. E., P. Arango, D. Bradley, Z. K. Wade and L. Borish (2004). "Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis." Laryngoscope **114**(11): 1895-1905.

Krug, N., J. M. Hohlfeld, A. M. Kirsten, O. Kornmann, K. M. Beeh, D. Kappeler, S. Korn, S. Ignatenko, W. Timmer, C. Rogon, J. Zeitvogel, N. Zhang, J. Bille, U. Homburg, A. Turowska, C. Bachert, T. Werfel, R. Buhl, J. Renz, H. Garn and H. Renz (2015). "Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase." N Engl J Med **372**(21): 1987-1995.

Kuperan, A. B., S. M. Lieberman, D. N. Jourdy, M. H. Al-Bar, B. J. Goldstein and R. R. Casiano (2015). "The effect of endoscopic olfactory cleft polyp removal on olfaction." Am J Rhinol Allergy **29**(4): 309-313.

Lal, D., J. M. Scianna and J. A. Stankiewicz (2009). "Efficacy of targeted medical therapy in chronic rhinosinusitis, and predictors of failure." Am J Rhinol Allergy **23**(4): 396-400.

Lam, K., R. C. Kern and A. Luong (2016). "Is there a future for biologics in the management of chronic rhinosinusitis?" Int Forum Allergy Rhinol **6**(9): 935-942.

Landis, B. N., T. Hummel, M. Hugentobler, R. Giger and J. S. Lacroix (2003). "Ratings of overall olfactory function." Chem Senses **28**(8): 691-694.

Lildholdt, T., H. Rundcrantz and N. Lindqvist (1995). "Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide." Clin Otolaryngol Allied Sci **20**(1): 26-30.

Lind, H., G. Joergensen, B. Lange, F. Svendstrup and A. D. Kjeldsen (2016). "Efficacy of ESS in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: a Danish cohort study." Eur Arch Otorhinolaryngol **273**(4): 911-919.

Litvack, J. R., J. Mace and T. L. Smith (2009). "Does olfactory function improve after endoscopic sinus surgery?" Otolaryngol Head Neck Surg **140**(3): 312-319.

Litvack, J. R., J. C. Mace and T. L. Smith (2009). "Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis." Am J Rhinol Allergy **23**(2): 139-144.

Liu, T., T. L. Li, F. Zhao, C. Xie, A. M. Liu, X. Chen, C. Song, L. Cheng and P. C. Yang (2011). "Role of thymic stromal lymphopoietin in the pathogenesis of nasal polyposis." Am J Med Sci **341**(1): 40-47.

London, B., B. Nabet, A. R. Fisher, B. White, M. D. Sammel and R. L. Doty (2008). "Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance." Ann Neurol **63**(2): 159-166.

Lund, V. J. and D. W. Kennedy (1997). "Staging for rhinosinusitis." Otolaryngol Head Neck Surg **117**(3 Pt 2): S35-40.

Lund, V. J. and I. S. Mackay (1993). "Staging in rhinosinusitis." Rhinology **31**(4): 183-184.

Mahdavinia, M., A. Keshavarzian, M. C. Tobin, A. L. Landay and R. P. Schleimer (2016). "A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS)." Clin Exp Allergy **46**(1): 21-41.

- Mahdavinia, M., L. A. Suh, R. G. Carter, W. W. Stevens, J. E. Norton, A. Kato, B. K. Tan, R. C. Kern, D. B. Conley, R. Chandra, J. Lavin, A. T. Peters, L. C. Grammer, 3rd and R. P. Schleimer (2015). "Increased noneosinophilic nasal polyps in chronic rhinosinusitis in US second-generation Asians suggest genetic regulation of eosinophilia." J Allergy Clin Immunol **135**(2): 576-579.
- Markham, A. (2016). "Reslizumab: First Global Approval." Drugs **76**(8): 907-911.
- Marple, B. F., J. A. Stankiewicz, F. M. Baroody, J. M. Chow, D. B. Conley, J. P. Corey, B. J. Ferguson, R. C. Kern, R. P. Lusk, R. M. Naclerio, R. R. Orlandi, M. J. Parker and R. American Academy of Otolaryngic Allergy Working Group on Chronic (2009). "Diagnosis and management of chronic rhinosinusitis in adults." Postgrad Med **121**(6): 121-139.
- Masterson, L., E. Agalato and C. Pearson (2012). "Image-guided sinus surgery: practical and financial experiences from a UK centre 2001-2009." J Laryngol Otol **126**(12): 1224-1230.
- Mattos, J. L., L. Rudmik, R. J. Schlosser, T. L. Smith, J. C. Mace, J. Alt and Z. M. Soler (2019). "Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis." Int Forum Allergy Rhinol **9**(6): 593-600.
- Mattos, J. L., R. J. Schlosser, A. S. DeConde, M. Hyer, J. C. Mace, T. L. Smith and Z. M. Soler (2018). "Factor analysis of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis." Int Forum Allergy Rhinol **8**(7): 777-782.
- May, A., D. Wagner, U. Langenbeck and A. Weber (2000). "[Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]." HNO **48**(9): 650-654.
- Mazza, J. M. and S. Y. Lin (2016). "Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review." Int Forum Allergy Rhinol **6**(10): 1029-1033.
- McHugh, T., K. Snidvongs, M. Xie, S. Banglawala and D. Sommer (2018). "High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis." Int Forum Allergy Rhinol **8**(12): 1421-1429.
- McKenzie, A. N. J., H. Spits and G. Eberl (2014). "Innate lymphoid cells in inflammation and immunity." Immunity **41**(3): 366-374.
- Meltzer, E. O., D. L. Hamilos, J. A. Hadley, D. C. Lanza, B. F. Marple, R. A. Nicklas, C. Bachert, J. Baraniuk, F. M. Baroody, M. S. Benninger, I. Brook, B. A. Chowdhury, H. M. Druce, S. Durham, B. Ferguson, J. M. Gwaltney, M. Kaliner, D. W. Kennedy, V. Lund, R. Naclerio, R. Pawankar, J. F. Piccirillo, P. Rohane, R. Simon, R. G. Slavin, A. Togias, E. R. Wald, S. J. Zinreich, A. American Academy of Allergy, Immunology, A. American Academy of Otolaryngic, O.-H. American Academy of, S. Neck, A. American College of Allergy, Immunology and S. American Rhinologic (2004). "Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care." J Allergy Clin Immunol **114**(6 Suppl): 155-212.
- Miljkovic, D., A. Psaltis, P. J. Wormald and S. Vreugde (2016). "T regulatory and Th17 cells in chronic rhinosinusitis with polyps." Int Forum Allergy Rhinol **6**(8): 826-834.
- Minovi, A., T. Hummel, A. Ural, W. Draf and U. Bockmuhl (2008). "Predictors of the outcome of nasal surgery in terms of olfactory function." Eur Arch Otorhinolaryngol **265**(1): 57-61.
- Mjosberg, J. M., S. Trifari, N. K. Crellin, C. P. Peters, C. M. van Drunen, B. Piet, W. J. Fokkens, T. Cupedo and H. Spits (2011). "Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR2 and CD161." Nat Immunol **12**(11): 1055-1062.
- Mueller, C., A. F. Temmel, J. Toth, C. Quint, A. Herneth and T. Hummel (2006). "Computed tomography scans in the evaluation of patients with olfactory dysfunction." Am J Rhinol **20**(1): 109-112.
- Murphy, C., C. R. Schubert, K. J. Cruickshanks, B. E. Klein, R. Klein and D. M. Nondahl (2002). "Prevalence of olfactory impairment in older adults." JAMA **288**(18): 2307-2312.

- Nagarkar, D. R., J. A. Poposki, B. K. Tan, M. R. Comeau, A. T. Peters, K. E. Hulse, L. A. Suh, J. Norton, K. E. Harris, L. C. Grammer, R. K. Chandra, D. B. Conley, R. C. Kern, R. P. Schleimer and A. Kato (2013). "Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis." J Allergy Clin Immunol **132**(3): 593-600 e512.
- Nguyen, D. T., A. Bey, F. Arous, P. L. Nguyen-Thi, M. Felix-Ravelo and R. Jankowski (2015). "Can surgeons predict the olfactory outcomes after endoscopic surgery for nasal polyposis?" Laryngoscope **125**(7): 1535-1540.
- Nordin, S., E. H. Blomqvist, P. Olsson, P. Stjerne, A. Ehnhage and N. S. S. Group (2011). "Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma." Acta Otolaryngol **131**(8): 826-832.
- Oka, H., K. Tsuzuki, H. Takebayashi, Y. Kojima, T. Daimon and M. Sakagami (2013). "Olfactory changes after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis." Auris Nasus Larynx **40**(5): 452-457.
- Okazaki, K., K. Tsuzuki, K. Hashimoto, H. Nishikawa, H. Takebayashi, H. Oka, Y. Kojima, Y. Yukiatsu, Y. Mishiro and M. Sakagami (2018). "Usefulness of our proposed olfactory scoring system during endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis." Eur Arch Otorhinolaryngol **275**(2): 415-423.
- Oleszkiewicz, A., V. A. Schriever, I. Croy, A. Hahner and T. Hummel (2019). "Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects." Eur Arch Otorhinolaryngol **276**(3): 719-728.
- Pade, J. and T. Hummel (2008). "Olfactory function following nasal surgery." Laryngoscope **118**(7): 1260-1264.
- Park, I. H., S. J. Park, J. S. Cho, Y. M. Moon, T. H. Kim, S. H. Lee and H. M. Lee (2012). "Increased expression of intelectin-1 in nasal polyps." Am J Rhinol Allergy **26**(4): 274-277.
- Perry, B. F. and S. E. Kountakis (2003). "Subjective improvement of olfactory function after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis." Am J Otolaryngol **24**(6): 366-369.
- Pfaar, O., B. N. Landis, J. Frasnelli, K. B. Huttenbrink and T. Hummel (2006). "Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions." Chem Senses **31**(1): 27-31.
- Philpott, C. M., A. Thamboo, L. Lai, J. Park and A. R. Javer (2010). "Endoscopic frontal sinusotomy-preventing recurrence or a route to revision?" Laryngoscope **120**(8): 1682-1686.
- Ponikau, J. U. and D. A. Sherris (2006). "The role of airborne mold in chronic rhinosinusitis." J Allergy Clin Immunol **118**(3): 762-763; author reply 767-768.
- Ramadan, H. H., J. A. Sanclement and J. G. Thomas (2005). "Chronic rhinosinusitis and biofilms." Otolaryngol Head Neck Surg **132**(3): 414-417.
- Rank, M. A., P. Wollan, H. Kita and B. P. Yawn (2010). "Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis occur in a distinct seasonal pattern." J Allergy Clin Immunol **126**(1): 168-169.
- Richards, R. N. (2008). "Side effects of short-term oral corticosteroids." J Cutan Med Surg **12**(2): 77-81.
- Rimmer, J., W. Fokkens, L. Y. Chong and C. Hopkins (2014). "Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps." Cochrane Database Syst Rev(12): CD006991.
- Rives, P., F. Espitalier, G. Michel, X. Blanc, C. Fortun and O. Malard (2019). "Prospective evaluation of oral corticosteroid as a predictor of postoperative olfactory recovery after functional endoscopic surgery for nasal polyposis." Eur Arch Otorhinolaryngol **276**(12): 3359-3366.

- Rudmik, L., J. Mace, Z. M. Soler and T. L. Smith (2014). "Long-term utility outcomes in patients undergoing endoscopic sinus surgery." Laryngoscope **124**(1): 19-23.
- Rudmik, L. and Z. M. Soler (2015). "Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review." JAMA **314**(9): 926-939.
- Rudmik, L., Z. M. Soler, C. Hopkins, R. J. Schlosser, A. Peters, A. A. White, R. R. Orlandi, W. J. Fokkens, R. Douglas and T. L. Smith (2016). "Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study." Int Forum Allergy Rhinol **6**(6): 557-567.
- Rudmik, L., Z. M. Soler, J. C. Mace, A. S. DeConde, R. J. Schlosser and T. L. Smith (2015). "Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for Endoscopic sinus surgery." Laryngoscope **125**(7): 1517-1522.
- Sahlstrand-Johnson, P., C. Hopkins, B. Ohlsson and M. Ahlner-Elmqvist (2017). "The effect of endoscopic sinus surgery on quality of life and absenteeism in patients with chronic rhinosinusitis - a multi-centre study." Rhinology **55**(3): 251-261.
- Sanderson, A. R., J. G. Leid and D. Hunsaker (2006). "Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis." Laryngoscope **116**(7): 1121-1126.
- Schriever, V. A., N. Gupta, J. Pade, M. Szewczynska and T. Hummel (2013). "Olfactory function following nasal surgery: a 1-year follow-up." Eur Arch Otorhinolaryngol **270**(1): 107-111.
- Schwartz, D. M., M. Bonelli, M. Gadina and J. J. O'Shea (2016). "Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases." Nat Rev Rheumatol **12**(1): 25-36.
- Sedaghat, A. R., S. T. Gray, K. J. Chambers, C. O. Wilke and D. S. Caradonna (2013). "Sinonasal anatomic variants and asthma are associated with faster development of chronic rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis." Int Forum Allergy Rhinol **3**(9): 755-761.
- Seiberling, K. A., D. B. Conley, A. Tripathi, L. C. Grammer, L. Shuh, G. K. Haines, 3rd, R. Schleimer and R. C. Kern (2005). "Superantigens and chronic rhinosinusitis: detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps." Laryngoscope **115**(9): 1580-1585.
- Seiden, A. M. and H. J. Duncan (2001). "The diagnosis of a conductive olfactory loss." Laryngoscope **111**(1): 9-14.
- Senior, B. A., D. W. Kennedy, J. Tanabodee, H. Kroger, M. Hassab and D. Lanza (1998). "Long-term results of functional endoscopic sinus surgery." Laryngoscope **108**(2): 151-157.
- Seyed Toutounchi, S. J., M. Yazdchi, R. Asgari and N. Seyed Toutounchi (2018). "Comparison of Olfactory Function before and After Endoscopic Sinus Surgery." Iran J Otorhinolaryngol **30**(96): 33-40.
- Smith, T. L., J. R. Litvack, P. H. Hwang, T. A. Loehrl, J. C. Mace, K. J. Fong and K. E. James (2010). "Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study." Otolaryngol Head Neck Surg **142**(1): 55-63.
- Snidvongs, K., L. Kalish, R. Sacks, R. Sivasubramaniam, D. Cope and R. J. Harvey (2013). "Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis." Am J Rhinol Allergy **27**(3): 221-233.
- Sokol, W. (2001). "Epidemiology of sinusitis in the primary care setting: results from the 1999-2000 respiratory surveillance program." Am J Med **111 Suppl 9A**: 19S-24S.
- Soler, Z. M., T. L. Smith, J. A. Alt, V. R. Ramakrishnan, J. C. Mace and R. J. Schlosser (2016). "Olfactory-specific quality of life outcomes after endoscopic sinus surgery." Int Forum Allergy Rhinol **6**(4): 407-413.

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

Staudacher, A. G., A. T. Peters, A. Kato and W. W. Stevens (2020). "Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis." Ann Allergy Asthma Immunol **124**(4): 318-325.

Stevens, W. W., R. J. Lee, R. P. Schleimer and N. A. Cohen (2015). "Chronic rhinosinusitis pathogenesis." J Allergy Clin Immunol **136**(6): 1442-1453.

Stevens, W. W., C. J. Ocampo, S. Berdnikovs, M. Sakashita, M. Mahdavinia, L. Suh, T. Takabayashi, J. E. Norton, K. E. Hulse, D. B. Conley, R. K. Chandra, B. K. Tan, A. T. Peters, L. C. Grammer, 3rd, A. Kato, K. E. Harris, R. G. Carter, S. Fujieda, R. C. Kern and R. P. Schleimer (2015). "Cytokines in Chronic Rhinosinusitis. Role in Eosinophilia and Aspirin-exacerbated Respiratory Disease." Am J Respir Crit Care Med **192**(6): 682-694.

Stevens, W. W., A. T. Peters, B. K. Tan, A. I. Klingler, J. A. Poposki, K. E. Hulse, L. C. Grammer, K. C. Welch, S. S. Smith, D. B. Conley, R. C. Kern, R. P. Schleimer and A. Kato (2019). "Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis." J Allergy Clin Immunol Pract **7**(8): 2812-2820 e2813.

Stogbauer, J., K. Wirkner, C. Engel, S. Moebus, N. Pundt, H. Teismann, M. Löffler, T. Hummel, A. G. Beule and K. Berger (2020). "Prevalence and risk factors of smell dysfunction - a comparison between five German population-based studies." Rhinology **58**(2): 184-191.

Stuck, B. A., C. Bachert, P. Federspil, W. Hosemann, L. Klimek, R. Mosges, O. Pfaar, C. Rudack, H. Sitter, M. Wagenmann, K. Hormann, H. German Society for Otorhinolaryngology and S. Neck (2007). "[Rhinosinusitis guidelines of the German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery]." HNO **55**(10): 758-760, 762-754, 766-777.

Stull, D. E., L. Roberts, L. Frank and K. Heithoff (2007). "Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity." Curr Med Res Opin **23**(4): 811-819.

Tao, Z. Z. and S. M. Chen (2018). "[Precise diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis in children]." Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi **32**(21): 1610-1613.

Tieu, D. D., R. C. Kern and R. P. Schleimer (2009). "Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis." J Allergy Clin Immunol **124**(1): 37-42.

Tiwari, R. and R. Goyal (2015). "Study of Anatomical Variations on CT in Chronic Sinusitis." Indian J Otolaryngol Head Neck Surg **67**(1): 18-20.

Tos, M., Y. Sasaki, M. Ohnishi, P. Larsen and A. B. Drake-Lee (1992). "Fireside conference 2. Pathogenesis of nasal polyps." Rhinol Suppl **14**: 181-185.

Van Crombruggen, K., F. Jacob, N. Zhang and C. Bachert (2013). "Damage-associated molecular patterns and their receptors in upper airway pathologies." Cell Mol Life Sci **70**(22): 4307-4321.

Vandenhende-Szymanski, C., B. Hochet, D. Chevalier and G. Mortuaire (2015). "Olfactory cleft opacity and CT score are predictive factors of smell recovery after surgery in nasal polyposis." Rhinology **53**(1): 29-34.

Venkatraman, G., D. S. Likosky, W. Zhou, S. R. Finlayson and D. C. Goodman (2010). "Trends in endoscopic sinus surgery rates in the Medicare population." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **136**(5): 426-430.

Vennik, J., C. Eyles, M. Thomas, C. Hopkins, P. Little, H. Blackshaw, A. Schilder, I. Savage and C. M. Philpott (2019). "Chronic rhinosinusitis: a qualitative study of patient views and experiences of current management in primary and secondary care." BMJ Open **9**(4): e022644.

Ware, J. E., Jr., M. Kosinski, B. Gandek, N. K. Aaronson, G. Apolone, P. Bech, J. Brazier, M. Bullinger, S. Kaasa, A. Leplege, L. Prieto and M. Sullivan (1998). "The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment." J Clin Epidemiol **51**(11): 1159-1165.

Wolfensberger, M., I. Schnieper and A. Welge-Lussen (2000). "Sniffin'Sticks: a new olfactory test battery." Acta Otolaryngol **120**(2): 303-306.

Wu, J., R. K. Chandra, P. Li, B. P. Hull and J. H. Turner (2018). "Olfactory and middle meatal cytokine levels correlate with olfactory function in chronic rhinosinusitis." Laryngoscope **128**(9): E304-E310.

Yim, M. T., R. R. Orlandi, G. M. Oakley and J. A. Alt (2021). "The Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) Is a Poor Diagnostic Tool for Chronic Rhinosinusitis." Ann Otol Rhinol Laryngol **130**(11): 1220-1227.

Yousefi, J., H. Madarshahi, A. Akhavan, A. Taheri, M. Saeedi, A. Bagherihagh, M. A. Hosseini and M. H. Khosravi (2018). "Effect of ESS on Olfactory Threshold of Patients with CRS without Nasal Polyps." Int Tinnitus J **22**(1): 89-92.

Tabelle 9: Ergebnis der einfaktoriellen ANOVA präop. für den Lund-Mackay- u. Riechrinnen-Score mit Ausprägung der Eosinophilie als Gruppierungsvariable

	F	Signifikanz
Lund-Mackay	8,221	,000
Riechrinne	9,722	,000

Tabelle 10: Ergebnisse der multiplen linearen Regression (N_p =notwendige Stichprobengröße nach Poweranalyse; N =tatsächliche Stichprobengröße; R^2 =korrigiertes R^2 aus Modellzusammenfassung; Sig.=Signifikanz des Modells in ANOVA)

	N	N_p	R^2	Dubin-Watson	Sig.
SDI präop.	82	25	0,581	1,815	0,000
SDI postop.	82	36	0,432	1,706	0,000
SNOT-20 präop.	82	552	0,035	2,223	0,240
SNOT-20 postop.	81	186	0,101	1,837	0,050
Riechskala präop.	81	26	0,564	2,391	0,000
Riechskala postop.	81	54	0,308	2,149	0,000

Tabelle 11: Ergebnisse der multiplen linearen Regression für präoperativ erfasste Patienten (N_p =notwendige Stichprobengröße nach Poweranalyse; N =tatsächliche Stichprobengröße; R^2 =korrigiertes R^2 aus Modellzusammenfassung; Sig.=Signifikanz des Modells in ANOVA)

	N	N_p	R^2	Dubin-Watson	Sig.
SDI präop.	132	28	0,531	1,780	0,000
SNOT-20 präop.	134	394	0,049	2,187	0,081
Riechskala präop.	134	30	0,502	2,118	0,000