

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. Zahnert

**Entzündungsparameter bei Patienten mit  
chronischer Rhinosinusitis vor und nach Gabe von  
systemischen Kortikosteroiden**

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

Jenny Drusch

aus

Greiz

Dresden 2014

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: -----  
Vorsitzender der Promotionskommission

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen .....	V
1 Einleitung.....	- 1 -
1.1 Hintergrund und Zielsetzung .....	- 1 -
1.2 Ätiologie von Riechstörungen.....	- 1 -
1.2.1 Posttraumatische Riechstörungen.....	- 2 -
1.2.2 Sinunasale Riechstörungen.....	- 2 -
1.3 Die chronische Rhinosinusitis.....	- 3 -
1.3.1 Ätiopathogenese der CRS .....	- 3 -
1.3.2 Subtypen der chronischen Rhinosinusitis .....	- 4 -
1.3.3 Eosinophiles kationisches Protein als Marker für die Gewebseosinophilie.....	- 7 -
1.3.4 Die Schlüsselrolle von Interleukin-5 .....	- 7 -
1.3.5 Ein typischer Th-2-Reaktions-Mediator - das Immunglobulin E .....	- 8 -
1.3.6 Interleukin-8 als Th1-Zytokin .....	- 9 -
1.3.7 Stickstoffmonoxid.....	- 10 -
1.4 Glukokortikosteroide in der Behandlung der chronischen Rhinosinusitis .....	- 12 -
1.4.1 Molekulare Mechanismen der Glukokortikosteroide .....	- 13 -
1.4.2 Glukokortikosteroidsynthese .....	- 16 -
1.4.3 Wirkungen von Glukokortikosteroiden.....	- 17 -
1.4.4 Synthetische Kortikosteroide .....	- 18 -
2 Material und Methoden.....	- 19 -
2.1 Studiendesign .....	- 19 -
2.2 Patientenkollektiv.....	- 19 -
2.3 Ablauf der Untersuchung und Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden .....	- 20 -
2.4 Fragebögen .....	- 21 -
2.4.1 Beck-Depressions-Inventar .....	- 21 -
2.4.2 Sinonasal-Outcome-Test 22.....	- 21 -
2.4.3 Rhinosinusitis-Behinderungs-Index .....	- 22 -

2.5	HNO-ärztliche Untersuchung.....	- 23 -
2.6	Sniffin`Sticks-Test.....	- 23 -
2.6.1	Der Schwellentest.....	- 24 -
2.6.2	Der Diskriminationstest.....	- 26 -
2.6.3	Der Identifikationstest .....	- 27 -
2.6.4	Der SDI-Wert .....	- 29 -
2.7	Stickstoffmonoxid-Messung mittels NIOX MINO® .....	- 29 -
2.8	Nasale Lavage.....	- 30 -
2.9	Biochemische Analysen der Nasenspülflüssigkeit .....	- 32 -
2.10	Prednisolonstoßtherapie.....	- 33 -
2.11	Statistik .....	- 34 -
3	Ergebnisse .....	- 35 -
3.1	Deskriptive Statistik .....	- 35 -
3.2	Datenvergleich vor und nach Kortisonstoß .....	- 37 -
3.2.1	Psychophysische Messung mittels Sniffin`Sticks vor und nach Kortisonstoß .....	- 37 -
3.2.2	Entzündungsparameter aus der nasalen Lavage sowie Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege vor und nach Kortisonstoß.....	- 39 -
3.2.3	Geschlechtsabhängigkeit des Ansprechens auf Kortison .....	- 42 -
3.2.4	Ansprechen auf Kortison in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen .....	- 43 -
3.2.5	Korrelation nach Pearson .....	- 49 -
3.3	Varianzanalysen .....	- 52 -
3.3.1	Zwischen den ätiologischen Gruppen .....	- 52 -
3.3.2	Nach Veränderung des SDI-Summenwertes .....	- 59 -
3.3.3	Zwischen An-, Hyp- und Normosmikern.....	- 61 -
3.4	Geschlechtsabhängige Betrachtungen der Entzündungsparameter.....	- 62 -
3.5	Korrelationsanalysen nach Pearson für die gesamte Stichprobe .....	- 63 -
3.6	Auswertungen der Fragebögen .....	- 65 -
3.6.1	Beck-Depressions-Inventar .....	- 65 -
3.6.2	Sinonasal-Outcome-Test 22.....	- 65 -

3.6.3	Rhinosinusitis-Behinderungs-Index.....	- 67 -
3.6.4	Weiterführende Betrachtungen zu den Fragebögen .....	- 69 -
3.7	Subjektive Einschätzungen des olfaktorischen Systems nach Kortison .....	- 73 -
3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	- 74 -
4	Diskussion.....	- 76 -
4.1	Bedeutung systemischer Kortikosteroide .....	- 76 -
4.2	Entzündungsparameter in der nasalen Lavage.....	- 79 -
4.2.1	Probengewinnungsmethoden.....	- 79 -
4.2.2	Gründe für die unzureichende Nachweisbarkeit von Interleukin-5.....	- 80 -
4.2.3	Definition von Normwerten am Beispiel des eosinophilen kationischen Proteins .....	- 82 -
4.2.4	Entzündungsparameter in CRSwNP versus CRSsNP vor Kortisonstoßtherapie .....	- 82 -
4.2.5	Einfluss des systemischen Kortisonstoßes auf die Entzündungsparameter.....	- 85 -
4.2.6	Interleukin-8, Immunglobulin E, eosinophiles kationisches Protein und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor.....	- 87 -
4.3	Bestimmung des nasalen Stickstoffmonoxids .....	- 90 -
4.3.1	Veränderung des nasalen Stickstoffmonoxids nach Kortikosteroiden .....	- 90 -
4.3.2	Nasales Stickstoffmonoxid in CRSwNP versus CRSsNP .....	- 91 -
4.3.3	Altersabhängigkeit des Stickstoffmonoxids .....	- 92 -
4.4	Einfluss der Verbesserung des Riechvermögens auf die Entzündungsmediatoren .....	- 93 -
4.5	Differenzierung zwischen den ätiologischen Gruppen .....	- 96 -
4.6	Ausblick .....	- 97 -
5	Zusammenfassung.....	- 98 -
5.1	Deutsch.....	- 98 -
5.2	Englisch .....	- 101 -
6	Literaturverzeichnis .....	- 103 -
7	Anhang .....	- 130 -
7.1	Beck-Depressions-Inventar .....	- 130 -
7.2	Sinonasal-Outcome-Test 22.....	- 133 -
7.3	Rhinosinusitis-Behinderungs-Index.....	- 134 -

8	Tabellenverzeichnis.....	- 136 -
9	Abbildungsverzeichnis.....	- 140 -
10	Danksagung.....	- 142 -
11	Erklärung über die Eigenständigkeit .....	- 143 -
12	Erklärung über die Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen der Dissertation.....	- 144 -

## Abkürzungen

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne Polypen
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Polypen
D	Diskriminationswert
df	Freiheitsgrade
ECP	Eosinophilic cationic protein
F	Prüfgröße
GKS	Glukokortikosteroide
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
I	Identifikationswert
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang
nNO	nasales Stickstoffmonoxid
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
p	Signifikanz
RS	Riechstörung
S	Schwellenwert
SD	Standardabweichung
SDI	Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert
SEM	Standardfehler
t	Prüfgröße
Tab.	Tabelle
usw.	und so weiter
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Neben den physikalischen Veränderungen in Nase und Nasennebenhöhlen im Rahmen der chronischen Rhinosinusitis konzentrierten sich Forschungsgruppen im letzten Jahrzehnt auf pathophysiologische Prozesse, die Veränderungen des Zellinfiltrates, Besiedlung durch Mikroben sowie die Hochregulation inflammatorischer Mediatoren und Rezeptoren offenbarten. Dieses Verständnis ist auch für die Therapieplanung von entscheidender Bedeutung.

Ziel vorliegender Studie war es, Immunglobulin E, Interleukin-5 und -8, Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor sowie eosinophiles kationisches Protein aus nasalen Lavage-Proben und nasales Stickstoffmonoxid mittels NIOX MINO® (Aerocrine, Solna, Schweden) als repräsentative Größen für das inflammatorische Profil zu bestimmen und die Entzündungsparameter bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis sinunasaler Genese vor und nach Gabe von systemischen Kortikosteroiden zu vergleichen. Diese Veränderungen sollten in Bezug auf das Riechvermögen beleuchtet und der Zusammenhang zwischen der Verbesserung des Riechens und der Freisetzung von Entzündungsmediatoren hergestellt werden.

## 1.2 Ätiologie von Riechstörungen

Anamnese und Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung, einschließlich nasaler Endoskopie zur Beurteilung von Nase, Nasenrachen und Riechspalte, erlauben eine Unterscheidung von sinunasalen und nicht-sinunasalen Ursachen für Riechstörungen. Letztere können eine postvirale, posttraumatische, toxische, angeborene oder internistisch-neurologische Genese aufzeigen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. 2007). Postvirale bzw. posttraumatische Riechstörungen stehen in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit einem Infekt der oberen Atemwege bzw. einem Trauma. Durch akute oder chronische Schadstoff- oder Medikamentenexposition lassen sich toxische Riechstörungen provozieren. Olfaktorische Funktionsstörungen können auch angeboren sein, dabei isoliert oder im Rahmen eines Syndroms auftreten (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. 2007). Internistische oder neurologische Erkrankungen begleitende Riechstörungen sind nicht selten. Wenn keine Ursache mittels geeigneter Diagnostik, einschließlich fehlendem



Ansprechen auf Kortison, feststellbar ist, spricht man von einer idiopathischen Riechstörung, die laut Damm et al. circa sechs Prozent aller Riechstörungen ausmacht (Damm et al. 2004).

### **1.2.1 Posttraumatische Riechstörungen**

Das verursachende Trauma kann auf Nase oder Gesichtsschädel begrenzt sein und eine direkte Schädigung des olfaktorischen Epithels bedingen oder im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas zum Abriss der Fila olfactoria oder zu intrakraniellen Verletzungen führen (Hummel und Welge-Lüssen 2009). Der olfaktorische Funktionsverlust scheint mit der Schwere des Traumas zu korrelieren, obwohl die olfaktorischen Strukturen individuell unterschiedliche Vulnerabilität zeigen (Delank und Fechner 1996). Wie auch Patienten mit postinfektiösen Riechstörungen entwickeln solche mit posttraumatischer Genese nicht selten Par- und Phantosmien nach einigen Monaten. Ein kuratives Therapieregime ist bisher nicht etabliert. In Studien bewirkte eine lokale Dexamethasoninjektion bei 33 % eine verbesserte Wahrnehmungsschwelle und bei 22 % eine verbesserte Erkennungsschwelle (Fujii et al. 2002) bzw. die perorale Gabe eines Glutamatrezeptor-Antagonisten bei 14 % eine verbesserte Riechschwelle (Quint et al. 2002). Jedoch besitzt das olfaktorische System die Fähigkeit der spontanen Regeneration. Zwischen 10 und 35 % erlangen ihr Riechvermögen zurück (Duncan und Seiden 1995, Doty et al. 1997, Reden et al. 2006). Eine Fibrosierung der Lamina cribrosa wird als Grund für die geringe Regenerationsfähigkeit postuliert, was die Synapsenbildung neu aussprossender Axone der olfaktorischen Rezeptorzellen im Bulbus olfactorius erschwert (Hummel und Welge-Lüssen 2009).

### **1.2.2 Sinunasale Riechstörungen**

Unterschiedliche Erkrankungen bzw. Funktionsstörungen im oberen Respirationstrakt werden unter dem Begriff der sinunasalen Riechstörung geführt (Hummel und Welge-Lüssen 2009). Dabei unterscheidet man entzündliche von nicht-entzündlichen Ursachen. Erstere differenziert man wiederum in eine infektiöse (z. B. chronisch-rezidivierende Rhinosinusitis) und eine nicht-infektiöse Genese (z. B. chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen, allergische Rhinitis). Nicht-entzündliche Ursachen unterscheiden anatomische von nicht-anatomischen Pathologien. Stenosen durch Synechien, Septumdeviationen, posttraumatische Nasenveränderungen usw. stellen anatomische Gründe sinunasaler nicht-entzündlicher Riechstörungen dar. Nicht-anatomische Ursachen umfassen neurogene, arzneimittelinduzierte oder endokrine Schwellungen der Schleimhaut, intranasale

Neubildungen oder die Aufhebung der Nasenatmung nach totaler Laryngektomie (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. 2007).

### **1.3 Die chronische Rhinosinusitis**

Die chronische Rhinosinusitis ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in der entwickelten Welt, die 1998 16,3 % der US-amerikanischen Bürger betraf (Pleis und Coles 2002). Die direkten, von der Sinusitis verursachten Kosten beliefen sich schätzungsweise auf 5,8 Mrd. US-Dollar (Ray et al. 1999). Unter klinischen Gesichtspunkten versteht man unter einer Rhinosinusitis die Entzündung der Nasenhaupt- und -nebenhöhlen, die mit nasaler Obstruktion und/ oder Entladung sowie mindestens einem weiteren Symptom einhergeht (Fokkens et al. 2007). Gesichtsschmerz bzw. -druck und die Reduktion oder der Verlust des Riechvermögens können dabei eine bedeutende Rolle einnehmen und zur Einschränkung des Wohlbefindens beitragen. Bei etwa 60 % der CRS-Patienten treten Riechstörungen auf (Damm et al. 2002), wobei konduktive (Damm et al. 2000, Kern 2000) oder entzündliche Ursachen (Kern 2000, Hummel und Hüttenbrink 2005) wahrscheinlich sind. Patienten mit chronischer, das heißt mindestens 12 Wochen bestehender Rhinosinusitis weisen schlechtere Scores für körperliche Schmerzen und soziale Funktionsfähigkeit im SF-36-Gesundheitsfragebogen auf als Patienten mit COPD, Herzinsuffizienz, Angina oder Rückenschmerzen (Gliklich und Metson 1995). Die Definition setzt außerdem entweder endoskopische Zeichen für nasale Polypen und/ oder mukopurulente Entladung und/ oder Ödem bzw. mukosale Obstruktion hauptsächlich im mittleren Nasengang und/ oder CT-Veränderungen in Form mukosaler Veränderungen innerhalb des osteomeatalen Komplexes bzw. der Nebenhöhlen voraus (Fokkens et al. 2007).

#### **1.3.1 Ätiopathogenese der CRS**

Die ätiologische Betrachtung der chronischen Rhinosinusitis berücksichtigt zahlreiche Hypothesen mit teilweise großer Überlappung, die eine multifaktorielle Genese unterstützen. Infektionen, anatomische Variationen, Allergien und Umwelteinflüsse scheinen eine Rolle zu spielen. Der der CRS zugrunde liegende entzündliche Prozess verursacht durch rezidivierende virale und bakterielle Infektionen eine vermehrte Gewebepildung mit fortschreitender Obstruktion des osteomeatalen Komplexes (Stuck et al. 2007). Letzterer stellt die funktionelle Einheit aus den Öffnungen des Sinus maxillaris und frontalis sowie der Sinus ethmoidales anteriores und dem mittleren Nasengang dar. Die anatomischen

Strukturen werden durch den Processus uncinatus, den Hiatus semilunaris, den Recessus frontalis, die Bulla ethmoidalis, das Infundibulum ethmoidale und das Kieferhöhlenostium repräsentiert (Probst et al. 2008). Die unzureichende Ventilation in diesem Bereich verursacht Drainagestörungen, vor allem der Kieferhöhle und des vorderen Siebbeins. Schleimhautschwellungen setzen einen Circulus vitiosus in Gang, der rezidivierende akute Entzündungen und schließlich eine chronisch persistierende Rhinosinusitis bedingt (Probst et al. 2008).

Bakterien können die Nasennebenhöhlen infizieren oder auch nur kolonisieren. Akute Exazerbationen der CRS können die Folge sein. *Staphylococcus aureus* ist das häufigste Pathogen, das in CRS-Patienten in den westlichen Ländern gefunden wird (Larson und Han 2011). Auch koagulase-negative Staphylokokken und anaerobe sowie gram-negative Bakterien wurden von CRS-Patienten kultiviert (Nadel et al. 1998). Biofilme auf der sinunasalen Mukosa, die von Bakterien gebildet werden können, wurden sowohl in CRSsNP als auch in CRSwNP entdeckt, wobei die Häufigkeit zwischen 30 und 100 % variiert (Ramadan et al. 2005, Prince et al. 2008, Psaltis et al. 2008). Sie dienen als Erklärung für das Nicht-Ansprechen auf Antibiotika und das Fortbestehen von Rhinorrhoe und Verkrustung innerhalb der Nase. Pilze sind in nahezu 100 % der CRS-Patienten und Kontrollen präsent. Evidenz dafür, dass Pilzantigene das erste Ziel der mukosalen T- oder B-Zellantwort in CRS sind, besteht nicht (Sherris et al. 2001, Taylor et al. 2002). Die entzündlichen Veränderungen der umgebenden Mukosa scheinen durch eine begleitende lokale Osteitis unterhalten zu werden (Perloff et al. 2000, Lee et al. 2006).

Die mechanischen und angeborenen immunologischen Barrieren der nasalen Mukosa dienen der Abwehr exogener Stimuli, die bei der chronischen Rhinosinusitis vermutlich gestört ist (Kern et al. 2008, Tieu et al. 2009). Auch Störungen des ziliären Transports sind von pathogenetischer Bedeutung, wie das Kartagener-Syndrom, die primär ziliäre Dyskinesie und die zystische Fibrose zeigen, wo die chronische Rhinosinusitis häufig auftritt (Cain und Lal 2013).

### **1.3.2 Subtypen der chronischen Rhinosinusitis**

CRS mit und ohne Polypen wurden in der Vergangenheit als Ausdruck einer Krankheit betrachtet. Nasale Polyposis schien sich aus der chronischen Rhinosinusitis ohne Polypen zu entwickeln. Voneinander abweichende Entzündungswege, Zytokinprofile und Gewebe-Remodelling lassen vermuten, dass es sich um zwei verschiedene Krankheitsentitäten

handelt (Bachert et al. 2000, Polzehl et al. 2006, Van Zele et al. 2006). Polzehl et al. beleuchteten in ihrer Studie, ob die chronische Rhinosinusitis mit und ohne Polypen zwei verschiedene Krankheitsbilder oder zwei verschiedene Stadien einer Krankheit darstellen, indem sie CRS-Patienten ohne Polypen und CRS-Patienten in einem frühen Polypenstadium untersuchten (Polzehl et al. 2006). Dabei fanden sich signifikant mehr Eosinophile und Plasmazellen sowie verstärkt Rundzellinfiltrate und Stromaödem bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit kleinen Polypen, was auch in Polypen fortgeschrittener Stadien der Fall ist (Bachert et al. 2000, Malekzadeh und McGuire 2003). Demnach finden sich Unterschiede zwischen CRS mit und ohne Polypen nicht nur bei großen, sondern auch bei kleinen, frühen Polypen, was das Konzept unterstützt, CRS mit und ohne Polypen als verschiedene Krankheitsentitäten zu verstehen.

Das zusätzliche Auftreten von nasalen Polypen als einem pathologischen Subtyp der CRS mit einer geschätzten Prävalenz von drei bis fünf Prozent bedingt ausgeprägtere Symptome und eine höhere Rückfallquote nach Therapie (Banerji et al. 2007, Fokkens et al. 2007). Zahlreiche Komorbiditäten sind beschrieben, wobei die Prävalenz der nasalen Polypen bei Asthma bronchiale (7-15 %), zystischer Fibrose (39-56 %) und Aspirinintoleranz (36-96 %) erhöht ist (Henriksson et al. 2002, Fokkens et al. 2007). In circa 25 % der Fälle sind nasale Polypen mit Asthma bronchiale und Aspirinintoleranz assoziiert, was als Samter Trias bezeichnet wird (Szczeklik et al. 2000). Provoziert durch Aspirin und andere nichtsteroidale Antiphlogistika entstehen Bronchospasmus und nasale Symptome durch die Inhibition der Cyclooxygenase-1 mit reichlich Eosinophilen- und Mastzellinfiltration, Th2-Zellaktivierung und Überproduktion von Zysteinyl-Leukotrienen (Stevenson und Szczeklik 2006).

Polypen existieren in allen Rassen und werden mit dem Alter häufiger; durchschnittlich treten sie mit 42 Jahren erstmals auf (Klossek et al. 2005, Cain und Lal 2013). Für die Pathogenese der nasalen Polypen wurden in den letzten 30 Jahren verschiedene Theorien formuliert, die der nasalen Polyposis diverse Ursachen zuschrieben, einschließlich Allergie (Holopainen et al. 1979), genetischer Prädisposition (Moloney und Oliver 1980, Burger et al. 1991), autonomer Dysfunktion der Blutgefäße der nasalen Mukosa (Slavin 1988) und Entzündung (Small et al. 1981). Zahlreiche aktuellere Hypothesen über die Pathogenese der eosinophilen nasalen Polypen beziehen chronische Infektionen, inhalative oder Nahrungsmittelallergene, T-Zell-Störungen und aerodynamische Faktoren mit ein (Tos et al. 1992, Bachert et al. 1998). Auch spielt die bakterielle Kolonisation mit von *Staphylococcus aureus* produziertem Enterotoxin eine besondere Rolle (Gevaert et al. 2004, Van Zele et al. 2004, Bachert et al. 2008, Verbruggen et al. 2009). Van Zele et al. fanden eine im Vergleich

zu Gesunden und CRS-Patienten ohne Polypen erhöhte Kolonisationsrate von nasalen Polypen mit *Staphylococcus aureus* (63,6 % vs. 33,3 und 27,3 %), kombiniert mit einer lokalen Immunantwort, die sich durch IgE-Bildung und eosinophile Entzündung in der Mehrzahl der Proben auszeichnet (Van Zele et al. 2004). Enterotoxine von *Staphylococcus aureus* wirken lokal als Superantigen auf T-Lymphozyten und induzieren eine multiklonale B-Zell-Aktivierung. Letztere resultiert in der Produktion von multiklonalem IgE im Plasma. In CRS ohne Polypen besteht keine erhöhte Prävalenz für enterotoxinspezifische IgE-Antikörper.

Polypen treten als ödematöse, blass-graue bis halbtransparente Schleimhautausstülpungen der Nasennebenhöhlen in Erscheinung, die in die Nasenhaupthöhle prolabieren. In der Endoskopie zeigen sie sich bilateral, weshalb bei einseitigem Auftreten eine alternative Diagnose in Betracht zu ziehen ist, wie zum Beispiel tumoröse Veränderungen bei Erwachsenen, Dermoidzysten, Meningoencephalozele oder nasale Gliome bei Kindern (Eloy et al. 2011). Roca-Ferrer et al. zeigten Veränderungen in den Eikosanoid-Synthesewegen in aus nasalen Polypen isolierten Fibroblasten mit erhöhter Produktion proinflammatorischer Leukotriene und sinkender Synthese antiinflammatorischer Prostaglandine, was in der Pathogenese der CRS mit Polypen eine Rolle zu spielen scheint (Roca-Ferrer et al. 2011). Des Weiteren dominiert eine Th2-Zytokinantwort mit der Freisetzung von Interleukin-5 (Bachert et al. 1997). Dies resultiert in einer eosinophilen Aktivierung mit der Ausschüttung von eosinophilem kationischen Protein. Neben Interleukin-5 sind auch andere Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren (z. B. RANTES, Eotaxin, IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-13 und GM-CSF) an der polypösen Entzündungsreaktion beteiligt (Fokkens et al. 2007).

Histologische Veränderungen im Rahmen der chronischen Rhinosinusitis betreffen Veränderungen der extrazellulären Matrix, Proteinablagerungen und die Gewebestruktur (Dykewicz und Hamilos 2010). Während die chronische Rhinosinusitis ohne Polypen durch Fibrose, Basalmembran-Verdickung, Becherzellhyperplasie, subepitheliales Ödem und eine mononukleäre Zellinfiltration charakterisiert ist (Ponikau et al. 2003, Polzehl et al. 2006), zeigt die nasale Polyposis ein intensiv ödematöses Stroma mit Albuminablagerung, Pseudozystenbildung sowie subepithelialer und perivaskulärer Entzündungszellinfiltration (Kramer und Rasp 1999). In 80-90 % der Fälle findet sich in den Polypen eine Gewebseosinophilie (Drake-Lee 1987), wohingegen die CRS ohne Polypen mit einer neutrophilen Infiltration assoziiert ist und Eosinophile, Mastzellen und Plasmazellen zu geringeren Anteilen vertreten sind. Hingegen wurde in asiatischen CRS-Patienten mit

Polypen eine Th1/Th17-Polarisierung und eine Neutrophilen-Dominanz beobachtet (Zhang et al. 2008, Van Bruaene und Bachert 2011). Da diese neutrophilen Polypen sich klinisch und morphologisch nicht von den anderen Polypen unterscheiden, ist anzunehmen, dass die eosinophile Entzündung keine Voraussetzung für die Polypenbildung darstellt (Tomassen et al. 2011). Das Zytokinprofil der polypenfreien chronischen Rhinosinusitis ist Th1-polarisiert mit CD3-, CD25- und CD68-T-Lymphozyten (Eloy et al. 2011). Proinflammatorische Zytokine wie Interferon- $\gamma$ , Transforming-growth-factor-1 und -2 sowie Interleukin-1 sind hochreguliert (Eloy et al. 2011). Zytokine sind chemische Botenstoffe, die die Immunantwort durch Erleichterung der Kommunikation zwischen verschiedenen Zellpopulationen lenken. Als Proteine, die durch Zellen des Immunsystems produziert werden, interagieren sie mit spezifischen Oberflächenrezeptoren über kurze Distanzen, in niedrigen Konzentrationen und mit einer geringen Halbwertszeit (Daines und Orlandi 2010).

### **1.3.3 Eosinophiles kationisches Protein als Marker für die Gewebseosinophilie**

Die Fülle an Eosinophilen in nasalen Polypen kann auf drei verschiedenen Wegen erklärt werden (Bachert et al. 1997): durch eine erhöhte Migration von Eosinophilen ins Gewebe, durch ein erhöhtes Überleben dieser Zellen (Simon und Blaser 1995) oder durch die Kombination von beidem. Ihr Beitrag zur laufenden Entzündung und zum Gewebeschaden scheint sicher (Togias et al. 1988). Die Granula der Eosinophilen enthalten toxische Proteine, von denen das eosinophile kationische Protein den Hauptanteil darstellt (Gleich et al. 1973). ECP repräsentiert einen standardisierten Marker für die Gewebseosinophilie, die Aktivität der eosinophilen Entzündung sowie die Kontrolle des Therapieerfolges (Klimek und Rasp 1999). Der Grad der Eosinophilie korreliert mit dem Ansprechen auf Steroide, was auf die Glukokortikoid-Rezeptoren auf den humanen Eosinophilen zurückzuführen ist (Corrigan et al. 1993, Butterfield et al. 1995). Vermutlich werden über diese Rezeptoren inhibitorische Effekte auf das Überleben von Eosinophilen vermittelt (Kramer und Rasp 1999). Bei allergischer Rhinitis sind die ECP-Konzentrationen im Nasensekret signifikant höher als im Serum. Dies spiegelt die Krankheitsaktivität und die klinischen Symptome besser wider und ist deshalb gegenüber Serummessungen zu bevorzugen (Klimek et al. 1996). ECP verursacht Gewebeschädigung, Ödembildung und Albuminakkumulation (Eloy et al. 2011).

### **1.3.4 Die Schlüsselrolle von Interleukin-5**

Für das verlängerte Überleben der Eosinophilen könnte auch eine Akkumulation dieser Zellen verantwortlich sein. Interleukin-3 und -5 sowie der Granulozyten-Makrophagen-

Kolonie-stimulierende Faktor sind die entscheidenden Überlebensfaktoren für menschliche Eosinophile (Weller 1991). Wie bereits für die eosinophile Herzerkrankung (Desreumaux et al. 1993) festgestellt, zeigten Bachert et al. mittels Immunhistochemie, dass Eosinophile die Hauptquelle für Interleukin-5 darstellen, wobei ein positiver Feedback-Mechanismus in Bezug auf Aktivierung und Steigerung des Überlebens der Eosinophilen besteht (Tavernier et al. 1996, Bachert et al. 1997). Dennoch schließen die Ergebnisse dieser Studie nicht aus, dass Interleukin-5 nicht auch durch T-Lymphozyten synthetisiert wird, da diese Zellen IL-5 nicht speichern und somit nicht positiv in der Immunhistochemie reagieren (Simon und Blaser 1995, Bachert et al. 1997). Weitere Effekte von Interleukin-5 betreffen die Stimulation der Differenzierung und Proliferation von Eosinophilen und Knochenmarks-Zellen (Clutterbuck et al. 1998), die Modulation der Expression von Adhäsionsmolekülen, was die Migration der Eosinophilen aus der Zirkulation erleichtert (Walsh et al. 1990), sowie die Vorbereitung der Eosinophilen für Degranulation und Freilassung zytotoxischer Produkte (Garlisi et al. 1995, Mould et al. 1997). Die Schlüsselrolle von IL-5 wird durch die Befunde unterstützt, dass die Behandlung von eosinophilen-infiltriertem Polypengewebe mit neutralisierenden monoklonalen IL-5-Antikörpern in eosinophiler Apoptose und sinkender Gewebseosinophilie in vitro resultiert (Simon et al. 1997).

### **1.3.5 Ein typischer Th-2-Reaktions-Mediator - das Immunglobulin E**

Erhöhte Level von totalem und spezifischem Immunglobulin E in Polypen sind ein weiteres Hauptcharakteristikum in nasalen Polypen. Konzentrationen über 1000 kU/l sind möglich, jedoch häufig von den Serum-IgE-Konzentrationen und positiven Haut-Prick-Tests unabhängig (Bachert et al. 2001). IgE, ein typisches Th-2-Immunglobulin, initiiert als mastzellgebundene Form die allergische Kaskade. Eine allergische Ursache für nasale Polypen wurde seit den frühen 30er Jahren angenommen (Kern und Schenck 1933). Diese Vermutung änderte sich in den 70ern, als retrospektive Studien mehr nasale Polypen in nicht-atopischen Patienten als in atopischen feststellte (Settipane und Chafee 1977). Nach wie vor wird die Bedeutung der Allergie in der Pathogenese der nasalen Polypen angezweifelt (Di Lorenzo et al. 2001). Begründet ist dies auch darin, dass bei Patienten mit nasalen Polypen keine erhöhte Prävalenz allergischer Störungen verglichen mit der Allgemeinbevölkerung vorliegt (Hellquist 1990, Slavin 1992, Liu et al. 1994). Nasale Polypen können sich sowohl in allergisch Erkrankten als auch in nicht-allergischen Patienten entwickeln (Small et al. 1985). Allerdings sind auch erhöhte IgE-Konzentrationen in Polypen beschrieben (Drake-Lee et al. 1996, Settipane 1996). Bei nicht-allergischer Polyposis finden

sich lediglich erhöhte IgE-Konzentrationen im Nasensekret, nicht im Serum, was auf eine lokale IgE-Synthese hindeutet (Ghaffar 1998, Kramer et al. 2000). Bachert et al. fanden signifikant erhöhte IgE-, IL-5- und ECP-Konzentrationen in den Überständen der Gewebekomponenten von polypösem Gewebe im Vergleich zu nicht-polypösem Gewebe. Dies zeigt, dass das totale Immunglobulin E mit Interleukin-5 und dem eosinophilen kationischen Protein verwandt ist und so möglicherweise einen Beitrag zur eosinophilen Entzündung leistet (Bachert et al. 2001).

Der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor, welcher vom Epithel der Atemwege abgegeben wird, reguliert die unspezifische inflammatorische mukosale Aktivität hoch (Riechelmann et al. 2005). Zusammen mit IFN- $\gamma$  und MIP-1 $\beta$  aktiviert und stimuliert G-CSF die Proliferation von Makrophagen für die Phagozytose fremder Eindringlinge (Hekiart et al. 2009). Die Konzentration von G-CSF in bakteriellen Biofilmen steroid-naiver Patienten ist signifikant höher als in Biofilm-freien Gewebeproben (Hekiart et al. 2009).

### **1.3.6 Interleukin-8 als Th1-Zytokin**

Interleukin-8 wurde als entzündliches Zytokin entdeckt, das einen potent aktivierenden und chemotaktischen Faktor der Neutrophilen darstellt (Mukaida et al. 1989, Yuo 1991). Neutrophile Granulozyten sind fähig, IL-8 als Antwort auf verschiedene Arten von Stimuli zu produzieren (Strieter et al. 1990, Bazzoni et al. 1991, Fujishima et al. 1993). In intranasalen Polypen sind die IL-8-Level ungeachtet der Gegenwart von Allergie höher im Vergleich zu biopsischen Proben der mittleren Nasenmuscheln von den gesunden Kontrollen (Ural et al. 2006), so dass man spekulieren kann, dass Interleukin-8 eine wichtige Rolle in der Pathogenese der nasalen Polypen spielt, eine Rolle, die nicht nur auf die frühe Phase der Entzündung beschränkt ist (Di Lorenzo et al. 2001). Naclerio vermutet, dass die IL-8-Synthese im späten Stadium der allergischen Reaktion auftritt und dass dies für die Regulation der allergischen Reaktion entscheidend ist (Naclerio 1997). Ural et al. fanden keine Konzentrationsunterschiede in den Polypen von Allergikern bzw. Nicht-Allergikern, was auf die eventuelle Bedeutung von IL-8 in der Pathogenese der intranasalen Polypen durch einen Mechanismus hinweist, der sich von der Funktion in der Spätantwort unterscheidet. IL-8 unterdrückt die IgE-Produktion, was vermuten lässt, dass die Polypenbildung über einen nicht-IgE-vermittelten Mechanismus geschieht (Suzuki et al. 1996, Ural et al. 2006). Dass Eosinophile in der Sinusmukosa und in nasalen Polypen von Patienten mit nicht-allergischer Sinusitis wie auch allergischer Sinusitis gegenüber Neutrophilen dominieren, impliziert, dass die Neutrophilen von der Mukosa sofort nach der extravaskulären Transmigration in den



Erguss der Nasennebenhöhlen auswandern (Demoly et al. 1994, Hamilos et al. 1995). Die andere Möglichkeit für die Diskrepanz in der IL-8-Expression von Neutrophilen zwischen Mukosa und Sekret besteht darin, dass Neutrophile getriggert werden, IL-8 im paranasalen Sinuserguss zu produzieren, möglicherweise durch Lipopolysaccharide oder Zytokine wie IL-1 $\beta$  und TNF (Fujishima et al. 1993).

### **1.3.7 Stickstoffmonoxid**

Erstmals berichteten Furchgott und Zawadzki von der Existenz eines vom Endothel abstammenden relaxierenden Faktors (Furchgott und Zawadzki 1980). Weitere Untersuchungen identifizierten diesen Faktor als Stickstoffmonoxid (Palmer et al. 1987, Ignarro et al. 1988). Als biologischer Botenstoff weist er zahlreiche Funktionen auf, einschließlich Regulation des Blutflusses, der Plättchenfunktion, Immunität und Neurotransmission (Moncada und Higgs 1993, Belvisi et al. 1992), lokale Abwehr durch seine antimikrobielle Wirkung (MacMicking et al. 1995, Fang 1997), Regulation der ziliären Motilität (Runer et al. 1998, Alberty et al. 2006) und bronchialer Töne sowie des pulmonären Gefäßwiderstandes (Lundberg et al. 1996 b). Der Ursprung des in der Nasenatmungsluft messbaren Stickstoffmonoxids ist nicht endgültig geklärt. Die Hauptquelle des nasalen NO scheint einigen Studien zufolge die Mukosa der Nasennebenhöhlen zu sein (Lundberg et al. 1994 a, Lundberg et al. 1995, Lewandowski et al. 1998). In einer späteren Studie wurden alle Ostien der Nasennebenhöhlen geblockt, woraufhin das nasale NO-Output nur um zwölf Prozent fiel, was nahelegt, dass 88 % des nasalen NO in der nasalen Mukosa produziert werden (Haight et al. 1999). Den Grad, mit dem die Sinus zum nasalen Stickstoffmonoxid beitragen, gilt es weiter zu beleuchten (Lundberg und Weitzberg 1999).

Stickstoffmonoxid wird aus der Aminosäure L-Arginin durch drei Isotypen der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) gebildet (Moncada und Higgs 1993). Die induzierbare NOS, die calcium-calmodulin-abhängig ist, produziert nach Aktivierung durch proinflammatorische Zytokine und Endotoxine 1000 Mal mehr NO als die beiden konstitutiven Formen neuronale und endotheliale NOS (Djupestrand et al. 2001). Vermutlich wird die Transkription der induzierbaren NOS in Folge des anti-inflammatorischen Effektes der Glukokortikosteroide herunterreguliert (Baraldi et al. 1998). Die nasale NO-Produktion und -Absorption wird durch Veränderungen des nasalen Blutflusses und/ oder Volumens sowie Veränderungen des Nasennebenhöhlenvolumens modifiziert. Schwellung der Mukosa oder Sekretion kann die Passage des Stickstoffmonoxids von den Nebenhöhlen zur Nasenhaupthöhle blockieren und so die Messung beeinflussen. Auch das Alter,

physikalische Aktivität, Rauchen, bestimmte Medikamente, Umgebungs-NO, besonders wenn es eine Konzentration von 20 ppb übersteigt (Struben et al. 2005 a), die Messmethode, nasaler Luftstrom sowie Schwingung der Luft, die während eines Brummens auftritt, können die NO-Konzentration beeinflussen (Struben et al. 2005 b). Brummen bedeutet, die Luft in Vibration durch Phonation/ Ausatmung eines nasalen Tons als „m“ oder „n“ zu bringen (Struben et al. 2005). Nasales Brummen führt zu einem unmittelbaren Anstieg der nasalen NO-Konzentration zu Beginn der Messung (Weitzberg und Lundberg 2002). NO kann in allen Altersklassen gemessen werden und dient der Krankheits- und Therapie-Kontrolle (Lefevre et al. 2000). Erhöhte NO-Konzentrationen zeigen eine Entzündung auf, wie sie im Rahmen der allergischen Rhinitis auftritt (Arnal et al. 1996). Lundberg et al. und Henriksen et al. fanden keine Veränderungen in den nasalen NO-Konzentrationen in Patienten mit allergischer Rhinitis (Lundberg et al. 1996 c, Henriksen et al. 1999). Gründe für die Diskrepanz sind spekulativ. Eine Hochregulation der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase könnte zu höheren nasalen NO-Konzentrationen bei Rhinitis beitragen. Allerdings führt die Schleimhautschwellung bei Rhinitis zum Verschluss der Nebenhöhlen-Ostien, was zu einer reduzierten Passage des NO von den paranasalen Sinus zur Nasenhaupthöhle führt (Arnal et al. 1996). Die Studiengruppe um Arnal fand bei Patienten mit Symptomen niedrigere NO-Werte als bei den Patienten ohne Symptome, was in der reduzierten Verteilung des in den Nebenhöhlen produzierten NO als Ergebnis verschlossener Ostien begründet sein könnte (Arnal et al. 1996). Außerdem wurde gezeigt, dass nasales NO nach medikamentöser oder chirurgischer Therapie der CRS signifikant ansteigt. Dies scheint auf die Erholung des Flimmerepithels der Nebenhöhlen mit Wiedererlangung seiner Fähigkeit der induzierbaren NOS-Expression und NO-Produktion mit resultierendem NO-Anstieg zurückzuführen zu sein (Ragab et al. 2006). Niedrige NO-Level können für eine Blockade der Öffnung der Nasennebenhöhle zur -haupthöhle, zum Beispiel durch nasale Polypen im Rahmen der chronischen Rhinosinusitis, sprechen (Colantonio et al. 2002). Aber auch hier beeinflusst der Grad der allergischen Komorbidität die Konzentrationshöhe letztendlich mit (Arnal et al. 1999). Besonders niedrige NO-Level finden sich bei Patienten mit zystischer Fibrose (Dötsch et al. 1996, Lundberg et al. 1996 a) sowie mit primär ziliärer Dyskinesie (Lundberg et al. 1994 b, Arnal et al. 1999, Karadag et al. 1999). Die Konzentrationsbestimmung des nasalen NO in einigen oberen Atemwegserkrankungen könnte zur Erleichterung der Diagnosestellung beitragen. Die nasale NO-Messung als Screening-Test für die primär ziliäre Dyskinesie scheint ein leicht durchführbares, nicht-invasives Verfahren mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 % zu sein (Wodehouse et al. 2003).

Verschiedene Messgeräte dienen der Bestimmung der Stickstoffmonoxid-Konzentration in der Ausatemluft mittels Chemilumineszenz basierend auf der Reaktion von NO mit O<sub>3</sub>, was in der Emission von Licht resultiert (Corbelli und Hammer 2007). Ein neueres NO-Analysegerät mit elektrochemischer Sensortechnik wurde an gesunden Probanden und Patienten mit unteren Atemwegserkrankungen getestet, wobei eine hohe Reproduzierbarkeit und eine gute Korrelation mit anderen Techniken festgestellt werden konnte (Alving et al. 2006, Gill et al. 2006, Menzies et al. 2007). Die Messung von exhalierendem NO mittels NIOX-MINO® (Aerocrine, Solna, Schweden) als relativ neue Methode wird bereits von zahlreichen Pneumologen verwendet. Maniscalco et al. verglichen den bisherigen Goldstandard der Chemilumineszenz mit der elektrochemischen Analyse, was eine gute Übereinstimmung der Werte für nasales NO zwischen beiden Verfahren bei Gesunden und allergischen Rhinitispatienten ergab (Maniscalco et al. 2008).

#### **1.4 Glukokortikosteroide in der Behandlung der chronischen Rhinosinusitis**

Ziele der Behandlung der chronischen Rhinosinusitis sind die Wiederherstellung des nasalen Atemweges und nasalen Atmens, Minimierung der Symptome, Verbesserung des Geruchssinns, Therapie begleitender Erkrankungen wie Asthma, Steigerung der Lebensqualität sowie Vorbeugung von Komplikationen (Scadding 2002). Vor Einleitung einer Behandlung ist es wichtig, den Patienten darüber zu informieren, dass nasale Polypen eine chronische Nebenhöhlenerkrankung darstellen, die nicht heilbar, aber mit verschiedenen Medikamenten stabilisierbar ist. Krankheitswiederkehr ist häufig, lässt sich aber mit der geeigneten Therapiekontrolle aufschieben.

Kortikosteroide werden auf Grund ihrer anti-entzündlichen Eigenschaften regelmäßig in der Behandlung der chronischen Rhinosinusitis sowohl mit als auch ohne Polypen eingesetzt. 70 % der allgemeinen HNO-Ärzte und 78 % der Fachärzte für Rhinologie nutzen sie als Teil der „medizinischen Maximaltherapie“ für die chronische Rhinosinusitis (Kaszuba und Stewart 2006, Dubin et al. 2007). Der Gebrauch oraler Kortikosteroide in Patienten mit CRS ohne Polypen ist optional und bedarf einer von Fall-zu-Fall-Entscheidung, was sich in einem niedrigen Evidenz- (Level IV) und Empfehlungsgrad (C oder D) ausdrückt. Kortikosteroide sind die Behandlung der 1. Wahl für eine eosinophile Polyposis, da sie viele Phasen des inflammatorischen Prozesses supprimieren, zum Beispiel die Freisetzung vasoaktiver Parameter, Vasodilatation, Flüssigkeits-Extravasation, Ödeme und lokale Ablagerung von Mediatoren (Eloy et al. 2011). Auch sprechen kurzfristige Symptomerleichterung und Krankheitskontrolle bei Patienten mit CRS mit Polypen für eine Therapie mit oralen

Kortikosteroiden, was mit dem Empfehlungsgrad A einhergeht (Fokkens et al. 2012). Kurzfristige subjektive und objektive Verbesserungen durch die systemische Kortikosteroidstoßtherapie wurden in fünf randomisierten, doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Versuchen gezeigt (Alobid et al. 2006, Hissaria et al. 2006, Van Zele et al. 2010, Kirtsreesakul et al. 2011, Vaidyanathan et al. 2011), jedoch fehlen bisher „high-level“-Evidenz-Studien über den längerfristigen Nutzen (Howard und Lal 2013). Auch ist der Therapieplan bisheriger Studien nicht einheitlich. Die Startdosen lagen zwischen 25 und 50 mg täglich, wobei mit Ausnahme der 20-tägigen Behandlung in der Studie von Van Zele et al. eine Reduktion bis zum 14. Therapietag angestrebt wurde. Maximal drei bis vier Stoßtherapien pro Jahr sind zu vertreten (Fokkens et al. 2012).

#### **1.4.1 Molekulare Mechanismen der Glukokortikosteroide**

Die Annahme, dass Glukokortikosteroide die Entzündung durch Stabilisierung der Lysosomen innerhalb der Neutrophilen kontrollieren, indem sie die Degranulation dieser Zellen vermindern, stammt aus den 60er Jahren und ist mittlerweile überholt (Weissman und Thomas 1962). Die Wirkung von GKS wird durch zytoplasmatische Rezeptoren vermittelt, welche in verschiedenen Zellen gefunden werden (Schwiebert et al. 1996, Pederson und O`Byrne 1997). Lipophile Steroide überqueren die Zellmembran, um im Zytoplasma die Dissoziation des Heterokomplexes aus Glukokortikoidrezeptor und Hitzeschockproteinen zu bewirken. Als Rezeptor-Ligand-Komplex transloziert der Glukokortikoidrezeptor in den Zellkern, wo er als Transkriptionsfaktor wirkt, indem er an eine spezifische Erkennungssequenz der DNA in der Promotor-Region GKS-empfindlicher Elemente, bezeichnet als „Glukokortikoid response elements“ (GREs), bindet (Barnes und Adock 1993, Scheinman et al. 1995). Veränderungen in der Gentranskription führen zu einem Abfall oder Anstieg der spezifischen messenger-RNA-Produktion und so zur Synthesesteigerung einiger Mediatoren und Proteine, einschließlich Lipocortin-1, Endonukleasen, neutraler Endopeptidasen und  $\beta$ -Adrenozeptoren, und zu einem Produktionsabfall anderer Mediatoren wie Zytokine (Pederson und O`Byrne 1997). Der aktivierte Glukokortikoidrezeptor bindet entweder an negative GREs oder interagiert mit Transkriptionsfaktoren, einschließlich Apolipoprotein 1 (Yang-Yen et al. 1990) oder nuclear factor kappa B (Ray und Prefontaine 1994), um die Genexpression herunterzuregulieren. Die direkte Interaktion des GKS-Rezeptor-Komplexes mit dem Transkriptionsfaktor NF $\kappa$ B und dem Aktivierungsprotein AP-1 wird durch Zytokine über Bindung an den Zytokinrezeptor vermittelt (Schwiebert et al. 1996). Glukokortikoide können auch die Expression des Inhibitors des nuclear factor kappa B, des

spezifischen NFκB-Inhibitors, hochregulieren, um die spezifische NFκB-Transkriptions-Fähigkeit zu senken (Auphan et al. 1995, Scheinman et al. 1995).

Bestimmte Wirkungen der Kortikosteroide können nicht durch Inhibitoren der Transkription und Translation gehemmt werden (Aktories et al. 2013). Auch treten diese so schnell ein, dass eine veränderte Gentranskription nicht ursächlich sein kann. Genauere Analysen der nicht-genomischen Wirkung der Glukokortikosteroide offenbarten verschiedene Wirkmechanismen (Lüllmann et al. 2006):

1. Die Bindung an der Zelloberfläche erfolgt über Glukokortikosteroid-Rezeptoren, die übliche Transduktionswege in Gang setzen, was schnelle Effekte direkt bewirkt.
2. Die Empfindlichkeit anderer spezifischer Rezeptoren wird durch die Steroide für ihre Agonisten moduliert.
3. Die Beeinflussung der Fluidität der Plasmamembran und der in die Membran eingebetteten Eiweiße wie Kanal- oder Rezeptorproteine lösen unspezifische Effekte wie die schnelle antiallergische Wirkung hochdosierter Glukokortikoide aus.

Obwohl die Mechanismen der Kortikosteroide auf die nasale Polyposis nicht endgültig geklärt sind, gibt es Hinweise, dass die Entzündungsreaktion in Polypen primär durch T-Lymphozyten und ihre Zytokine gesteuert wird. T-Zell-Aktivität und Zytokinproduktion reagieren hochsensitiv auf Steroide, weshalb ein wesentlicher Teil des klinischen Nutzens auf die Dämpfung der T-Zell-Funktion zurückzuführen zu sein scheint (Schwiebert et al. 1996, Rudack et al. 1999). Unter den Glukokortikoid-supprimierten Genen sind Kollagenase, Elastase, Plasminogen-Aktivator, NO-Synthase, Cyclooxygenase Typ II sowie die meisten Zytokin- und Chemokin-Gene (Schwiebert et al. 1996).

Steroide reduzieren die Eosinophilie im Gewebe auf verschiedene Weise. Zusätzlich zur Inhibierung der GM-CSF-, IL-3- und IL-5-Produktion (Culpepper und Lee 1985, Rolfe et al. 1992, Kato und Schleimer 1994) können Steroide auch direkt das Überleben der Eosinophilen hemmen (Lamas et al. 1989, Cox et al. 1991, Wallen et al. 1991). Dies erklärt, warum Steroide so effektiv in der Beseitigung von Eosinophilen bei Patienten mit allergischen Erkrankungen sind. Meltzer fasste an Hand der Betrachtung von sieben doppelblinden, plazebokontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studien zusammen, dass die Freisetzung diverser Mediatoren wie Histamin, Tryptase, plättchenaktivierendem Faktor, Arachidonsäuremetaboliten und eosinophiler Produkte wie major basic protein und eosinophilem Neurotoxin durch topische Steroide reduziert wird (Meltzer 1995). Auch diese

Wirkungen scheinen mehr indirekt als direkt durch Reduktion der Rekrutierung von Mediatorquellen ausgelöst zu sein. Auch Kanai et al. postulierten, dass der Erfolg der Glukokortikoid-Behandlung, zumindest teilweise, aus der Inhibition lokaler Zytokinsekretion in nasalen Polypen resultieren könnte. Die Polpen der Patienten, die mit topischem Budesonid behandelt wurden, enthielten nicht nur einen signifikant niedrigeren Anteil an aktivierten Eosinophilen (EG2+-Zellen) und Lymphozyten vom CD3-, CD4- und CD8-Subtyp, sondern auch eine, wenn auch nicht-signifikant, geringere Expression von ICAM-1 und HLA-DR (Kanai et al. 1994). Gewebszytokin-Analysen von Hekiart et al. ergaben, dass Patienten mit Kortikosteroidbehandlung ein anderes Immunprofil als steroid-naive Patienten aufweisen. In der steroid-naiven Gruppe fanden sich bei Biofilm-positiven Patienten signifikant höhere Level an IFN- $\gamma$ , G-CSF, MIP-1 $\beta$  und ein positiver Trend für erhöhtes IL-8 und IP-10, während die steroid-exponierten Patienten keine Unterschiede in den Zytokinen abhängig von der Präsenz der bakteriellen Biofilme aufwiesen (Hekiart et al 2009). Einen Abfall von IL-6 und Trends in Richtung Senkung von IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-8 und TNF $\alpha$  in CRS-Gewebe nach systemischer Kortikosteroidbehandlung beobachteten auch Lennard et al. (Lennard et al. 2000). Eine andere Gruppe sah eine Reduktion in Eotaxin, MCP-4, IL-5 und IL-13 in nasalen Polypen nach der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (Woodworth et al. 2004). Die Synthese von Interleukin-5 wird ebenfalls durch Glukokortikosteroide reduziert (Van Straaten 1994, Danzig und Cuss 1997). Nicht nur Makrolide, sondern auch Steroide supprimieren das von den Eosinophilen, humanen nasalen Epithelzellen und exsudativen Zellen produzierte Interleukin-8 (Wallwork et al. 2002).

Die Verbesserung nasaler Symptome mit topischen Steroiden geht mit der Erhöhung nasaler Stickstoffmonoxid-Werte einher, wobei offen bleibt, ob es sich dabei nur um einen Effekt in Folge der Verbesserung der zugrunde liegenden Ursache handelt (Elsherif et al. 2007) oder ob NO in einem Schritt des nasalen Entzündungsprozesses mit einbezogen ist. Ansteigende NO-Werte einhergehend mit reduzierter Gewebs eosinophilie und verbesserter Riechleistung sowie nasaler Verstopfung nach oraler und lokaler Steroidtherapie zeigten auch Alobid et al. (Alobid et al. 2014).

Die therapeutische Effektivität der Kortikosteroide variiert mit Ansprechraten zwischen 60 und 80 % (Fernandes et al. 2008). Diese Variationen resultieren vermutlich aus Unterschieden in der Expression der Glukokortikoidrezeptoren (Benson 2005). Diese Rezeptoren haben zwei Isoformen im Menschen,  $\alpha$  und  $\beta$ . Kortikosteroid-resistentes Asthma und nasale Polyposis zeigen erhöhte Expression der  $\beta$ -Isoform (Hamilos et al. 2001, Benson

2005). Bei Nicht-Ansprechen, fortwährenden und rezidivierenden Infekten oder Komplikationen der Sinusitis ist ein chirurgisches Vorgehen indiziert. Die funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenchirurgie zielt auf die Wiedereröffnung des osteomeatalen Komplexes, dessen Obstruktion die pathogenetischen Prozesse einleitet. Abhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie wird geschätzt, dass 85 % der Patienten, die sich der endoskopischen Chirurgie unterziehen, von der Intervention profitieren (Hox et al. 2012). Neben den chirurgischen Fähigkeiten können verschiedene Faktoren wie Rauchen, Allergie, Asthma und Aspirinintoleranz das Outcome nach endoskopischem Eingriff negativ beeinflussen.

#### **1.4.2 Glukokortikosteroidsynthese**

In der Zona fasciculata der Nebennierenrinde erfolgt die Bildung der Glukokortikosteroide, deren wichtigster Vertreter, das Kortisol, unter anderem in Leber und Fettgewebe durch die 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase (Typ 1) in das aktive Kortisol umgewandelt werden kann (Schmidt et al. 2010). Die renale 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase (Typ 2) inaktiviert Kortisol. Kortisol leitet sich vom Cholesterin ab. Dieses wird in den Mitochondrien in einem initialen Schritt, der bei der Biosynthese aller Steroidhormone identisch ist, durch das Enzym Cholesterin-Desmolase durch Abspaltung der Seitenkette zwischen den C-Atomen 20 und 22 des Steroidgerüsts mit Einführung einer Ketogruppe am C-Atom 20 in Pregnenolon umgewandelt (Löffler et al. 2007). Letzteres verlässt die Mitochondrien und wird im endoplasmatischen Retikulum über Progesteron, 17-Hydroxprogesteron und 11-Desoxykortisol in Kortisol umgewandelt (Löffler et al. 2007).

Die Bildung und Ausschüttung der Glukokortikosteroide ist hypothalamisch reguliert. Das Kortikotropin-releasing-Hormon (CRH) des Hypothalamus stimuliert in der Hypophyse die Freisetzung von adrenokortikotropem Hormon (ACTH). Die pulsatile Ausschüttung von CRH und ACTH erfolgt mit einer Frequenz von etwa vier pro Stunde (Schmidt et al. 2010). Gehemmt wird diese durch die Kortisolkonzentration im Blut im Rahmen eines negativen Feedback-Mechanismus. Die ACTH-Ausschüttung wird direkt oder über CRH durch Adiuretin, Noradrenalin, Angiotensin II, Atriopeptin, vasoaktives intestinales Peptid, Interleukine, Histamin, Serotonin und Cholezystokinin stimuliert sowie durch Endorphine inhibiert (Schmidt et al. 2010). Die Kortisolkonzentration im Blut ist in den frühen Morgenstunden (6 Uhr) am höchsten und fällt im Tagesverlauf ab. Stresssituationen, das heißt akute psychische (Wut, Angst) und physische (Arbeit, Infektionen, Blutverlust)

Belastung sowie Schmerzen, Blutdruckabfall und Hypoglykämie stellen die stärksten Auslöser für die CRH-, ACTH- und Kortisolausschüttung dar (Schmidt et al. 2010).

### **1.4.3 Wirkungen von Glukokortikosteroiden**

Glukokortikosteroide fördern Glukoneogenese und Glycogenolyse in der Leber und hemmen die Glucoseaufnahme sowie -utilisation im peripheren Gewebe wie Fettgewebe, Fibroblasten und Lymphozyten, was in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr und der antagonistischen Wirkung des Insulins in einer Hyperglykämie resultieren kann. Eine vermehrte Freisetzung von Aminosäuren wird durch Hemmung der Proteinbiosynthese und Stimulierung der Proteolyse in Muskeln, Fettgewebe und Lymphozyten bedingt.

Zahlreiche Studien zeigten, dass nach Entfernung der Nebennierendrüse entzündliche Reaktionen exazerbieren, was nahelegt, dass endogene Steroide Entzündungen dämpfen (Schwiebert et al. 1996). Erhöhte Kortisolkonzentrationen unterdrücken entzündliche und immunologische Vorgänge durch Hemmung der Zytokinproduktion, der Migration von Leukozyten in entzündete Gewebe über Adhäsionsmoleküle und der Funktion immunkompetenter Zellen sowie Beeinflussung der T- und in geringerem Maße der B-Lymphozytenfunktion. Glukokortikoide hemmen die Prostaglandinproduktion, die Cyclooxygenase 2 und die induzierbare NO-Synthase. Durch Umverteilung von Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen aus der Zirkulation in andere Kompartimente oder Apoptose sind diese Zellen nach Glukokortikoid-Gabe reduziert, hingegen Leukozyten erhöht. Durch Hemmung der Bildung von Kollagen und Glukosaminoglykanen in Fibroblasten durch Inhibierung der Transkription der entsprechenden Gene führen Glukokortikoide zu Wundheilungsstörungen. In Folge der Senkung der intestinalen Kalziumphosphatabsorption sowie Hemmung der Osteoblasten- und Förderung der Osteoklastentätigkeit steigern sie den Knochenabbau (Löffler et al. 2007).

Ein Glukokortikoidüberschuss entsteht entweder durch die gesteigerte autonome oder ACTH-induzierte Ausschüttung oder durch die therapeutische Verordnung von Glukokortikoiden durch den Arzt. Auch die Wirkungen des Hormons, die der Indikation nicht entsprechen, müssen bedacht werden. Deshalb ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung insbesondere bei länger andauernder Behandlung durchzuführen. Ein Überschuss an Glukokortikoiden bedingt durch gesteigerte Glukoneogenese und gehemmte Glykolyse eine Hyperglykämie, was die Ausschüttung von Insulin bewirkt. Am Rumpf lipogenetisch wirkendes Insulin und vor allem an den Extremitäten lipolytisch wirkende



Glukokortikosteroide sorgen für eine Umverteilung des Fettgewebes. Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Stiernacken sind die Folge. Auch ein Steroiddiabetes kann entstehen. Da Glukokortikoide an Herz und Gefäßen sensibilisierend für Katecholamine wirken, steigt mit der Herzkraft und dem peripheren Widerstand der Blutdruck. Magenzulera werden begünstigt durch die Imbalance von stimulierter Salzsäureproduktion und gehemmter Schleim- und Prostaglandinproduktion. Durch Verminderung bzw. Hemmung von Lymphozyten und gestörter Entzündungsmediatoren-Ausschüttung ist die Immunabwehr geschwächt. Beeinträchtigte Wundheilung und Knochenwachstum können ebenso auftreten.

Auch die Kortisonstoßtherapie im Rahmen der chronischen Rhinosinusitis kann transient zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. In den oben genannten Studien traten Schlaflosigkeit, Gewichtszunahme, gastrointestinale Beschwerden, adrenale Suppression, sinkende Osteoblastenaktivität, Aggressivität und steroid-induzierter Diabetes mellitus auf (Howard und Lal 2013). Das Risiko für Nebenwirkungen ist dosis- und zeitabhängig. Klagen, die sich aus einer Kortikosteroidtherapie ergeben, sind unverhältnismäßig kostspielig (Poetker und Smith 2012).

#### **1.4.4 Synthetische Kortikosteroide**

Das qualitative Wirkungsspektrum der synthetischen gegenüber den natürlichen Glukokortikoiden ist vergleichbar (Aktories et al. 2013). Ihre Affinität am Glukokortikoid-Rezeptor ist höher als die des Kortisols, was die Potenz steigert. Die mineralokortikoide Wirkung, die über andere Rezeptoren vermittelt wird, konnte gemindert werden. Bedingt durch den Wirkungsmechanismus ist die Wirkdauer von 18 bis 36 Stunden länger als die Verweilzeit der Glukokortikosteroide im Plasma von circa 2,5 Stunden. Eine hohe orale Bioverfügbarkeit von Cortisol, Prednisolon und Methylprednisolon mit resultierender Per-os-Gabe steht einer geringen oralen Bioverfügbarkeit auf Grund eines hohen First-Pass-Metabolismus von Verbindungen wie Budesonid gegenüber, was eine lokale Verabreichung begünstigt (Aktories et al. 2013). Eine hohe Clearance beim ersten Durchgang durch die Leber reduziert unerwünschte Nebenwirkungen durch geringere systemische Plasmakonzentrationen. Nur zehn Prozent des Cortisols im Blut zirkulieren frei, der Rest ist zu 75 % an Transcortin, auch als Corticoid-bindendes Globulin bezeichnet, und zu 15 % an Albumin gebunden. Nur die Bindung von Prednisolon unter den synthetischen Glukokortikoiden erfolgt an Corticoid-bindendes Globulin, die der anderen unspezifisch an Albumin (Aktories et al. 2013). Wenn die Plasmakonzentration höher ist, zirkuliert mehr freies synthetisches Glukokortikosteroid im Plasma.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Im Rahmen einer longitudinalen, klinisch-prospektiven Studie wurden vorliegende Daten von 117 Patienten erhoben, wobei sich 29 einer zweizeitigen Untersuchung unterzogen. Nach Antragsstellung und Genehmigung der Studie durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden wurden im Zeitraum Oktober 2010 bis Juni 2012 die Untersuchungen entsprechend der Deklaration von Helsinki zu den „Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen“ durchgeführt.

Einer umfassenden Aufklärung der Patienten in mündlicher und schriftlicher Form über Fragestellungen und Ziele der Studie folgte die Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Den Patienten wurde das Recht eingeräumt, jederzeit die Teilnahme an der klinischen Studie ohne Angabe von Gründen und ohne daraus entstehende Nachteile für die medizinische Versorgung zu beenden.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Alle Patienten mit Riechstörungen wurden aus der Riech- und Schmecksprechstunde der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden rekrutiert. Dabei wurden in die statistische Auswertung 60 Patienten mit Riechstörungen sinunasaler, von denen 29 eine systemische Prednisolonstoßtherapie erhielten, und 27 Patienten posttraumatischer Genese eingeschlossen. 30 Kontrollprobanden, die subjektiv unter keiner Beeinträchtigung des olfaktorischen Systems litten, wurden im Rahmen ihrer stationären Behandlung auf den Stationen S2 oder S3 auf Grund anderer Erkrankungen des HNO-Bereiches, die für die im Rahmen der Studie angestrebten Untersuchungen jedoch ohne Relevanz waren, für die freiwillige Versuchsteilnahme gewonnen.

Folgende Ausschlusskriterien wurden vor Studienbeginn festgelegt:

- Alter < 18 Jahre
- wesentlichen gesundheitliche, mit Störungen der Riechfunktion einhergehende Beeinträchtigungen (z. B. Diabetes mellitus, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Nierenfunktionsstörungen)

- relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich
- abnormal erhöhte Blutungsneigung
- Schwangerschaft/ Stillzeit

### **2.3 Ablauf der Untersuchung und Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden**

Nach einer ausführlichen Anamnese über Charakteristik, Dauer, Beginn, Veränderlichkeit, Intensität und Laienätiologie der Störung sowie Fragen zur Einschätzung des Riechvermögens, Nasendurchgängigkeit, Symptomen einer chronischen Rhinosinusitis, Par- und Phantosmien sowie qualitativen und quantitativen Störungen des Schmeckvermögens wurden den Patienten drei Fragebögen ausgehändigt, die sie im Wartebereich ausfüllen konnten.

Im Rahmen der sich anschließenden HNO-ärztlichen Untersuchung wurde auch eine nasale Endoskopie durchgeführt, mit derer Polypen und Septumdeviationen erfassbar waren. Die Riechtestung erfolgte mittels Sniffin`Sticks, bestehend aus drei Einzeltests, zur Bestimmung der Riechschwelle sowie der Fähigkeit zur Unterscheidung und Erkennung von Gerüchen.

Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege wurde mittels NIOX MINO® (Aerocrine, Solna, Schweden) gemessen. Eine nasale Lavage diente der Gewinnung von Nasenspülflüssigkeit, aus der mittels biochemischer Analysen, die im Leibniz-Institut in Dortmund unter der Leitung von Herrn PD Dr. rer. nat. Christoph van Thriel durchgeführt wurden, Immunglobulin E, Interleukin-5 und -8, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor sowie eosinophiles kationisches Protein erfasst wurden.

Im Abschlussgespräch mit Herrn Prof. Hummel wurden die Ergebnisse der HNO-ärztlichen Untersuchung sowie der psychophysischen Messung des Riechvermögens erläutert und das weitere Procedere besprochen. Patienten mit sinunasaler Riechstörung wurde das Behandlungskonzept des Prednisolonstoßes erklärt und bei in Frage kommen dieser Therapieform mögliche Kontraindikationen beleuchtet. Vor Einwilligung in die systemische Kortikosteroidgabe erfolgte eine ausführliche Aufklärung über dessen Nebenwirkungen. Ein Termin zur Wiedervorstellung am 16. Behandlungstag diente der Evaluierung des Therapieerfolges und der Wiederholung der aufgeführten Untersuchungsschritte.

## **2.4 Fragebögen**

Mittels dreier Fragebögen sollten nach ausführlicher Anamneseerhebung Scores zur Beurteilung der Symptomstärke der sinusitischen Symptome, der Lebensqualität und des emotionalen Befindens erstellt werden.

### **2.4.1 Beck-Depressions-Inventar**

Das Beck-Depressions-Inventar (Beck et al. 1961) dient der Erfassung der Schwere depressiver Symptome, wobei die Beschreibungen der affektiven, somatischen und kognitiven Symptomebene dominieren. In 21 Items werden folgende Beschwerden erfragt: Dysphorie, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, Rückzug und Isolation, Entschlussunfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie und Libidoverlust. Diese gilt es, mit der am besten den aktuellen bzw. den Gemütszustand der vergangenen Woche beschreibenden Aussage zu bewerten. Nicht vorhanden wird durch die Vergabe von null Punkten, leichte Ausprägung von einem Punkt, mäßige Ausprägung von zwei Punkten und starke Ausprägung von drei Punkten widerspiegelt. Durch Addition der Einzelergebnisse erhält man einen Summenwert zwischen 0 und 63 Punkten. Werte zwischen 11 und 17 sind bereits erhöht und deuten auf eine milde bis mäßig depressive Stimmungslage hin. Ein Punktwert ab 18 beschreibt eine Depression von klinischer Relevanz (Steer et al. 1999). Durchschnittlich werden für die Beantwortung der 21 Fragen zwischen fünf und zehn Minuten benötigt.

### **2.4.2 Sinonasal-Outcome-Test 22**

Durch Erweiterung des Vorgänger-Messinstrumentes Sino-Nasal Outcome Test-20 (Piccirillo et al. 2002) um zwei Fragen zu „nasaler Obstruktion“ und „Riechminderung“ bildet der SNOT 22 die Definition der chronischen Rhinosinusitis komplett ab. Durch die sechsstufige Bewertung von 22 Symptomen zwischen null (gar kein Problem) über drei (mittelmäßiges Problem) bis fünf Punkten (schlimmer kann das Problem nicht sein) können maximal 110 Punkte erreicht werden. Je höher die vergebene Gesamtpunktzahl, umso schlechter 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 (Gillett et al. 2009). Die 22 abgefragten 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 bedarf zwischen 5 und 10 Minuten.

### 2.4.3 Rhinosinusitis-Behinderungs-Index

Dieser für die Rhinosinusitis krankheitsspezifische Fragebogen wurde 1997 von Benninger und Senior entwickelt (Benninger und Senior 1997) und 1999 durch Maune et al. in eine deutsche Übersetzung überführt (Maune et al. 1999). Da im Rahmen der 30 Fragen auch eine Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgt, kann auf die Anwendung eines Messinstrumentes zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität verzichtet werden. Erfasst werden physische, psychische, emotionale, soziale und funktionelle Aspekte der Lebensqualität. Pro Aussage werden zwischen null Punkten für „sehr selten“ und vier Punkten für „sehr häufig“ vergeben. Die Addition der Punktwerte ergibt den Gesamtscore, welcher zwischen 0 und 120 Punkten liegt. Eine Zusammenfassung von Punktwerten zu fünf Klassen scheint sinnvoll (vgl. Tab. 1).

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

Tabelle 1: Einteilung des RSBI-Gesamtscores in Klassen

Analog einer visuellen Analogskala von null bis sieben wurden die Patienten im Anschluss an die 30 Einzelfragen um eine Einschätzung der Gesamtstärke ihrer Nasen- und Nasennebenhöhlen-Probleme gebeten. Ein bis zwei Punkte sprechen für geringe, drei bis fünf Punkte für mittelmäßige und sechs bis sieben Punkte für schwerwiegende Rhinosinusitis-Beschwerden.

## **2.5 HNO-ärztliche Untersuchung**

Der beidseitigen Otoskopie zur Beurteilung der Trommelfelle schloss sich zunächst eine Rhinoskopie anterior, das heißt eine Betrachtung des Naseninneren mit einem Spekulum an. Äußerlich kann bei Inspektion bereits ein Nasenschiefstand oder eine Subluxatio septi ersichtlich werden. Im Anschluss wurden die Nasenhaupthöhle und die Nasengänge mit einer starren 30°-Optik (Karl Storz-Endoskope, Kaltlicht-Fontäne 486) detaillierter untersucht, um das Vorhandensein von Polypen im Bereich der Ostien nicht zu übersehen.

Mundhöhle inklusive Tonsillen sowie Nasenrachenraum wurden inspiziert und der Kehlkopf im Rahmen einer Laryngoskopie beurteilt. Die Untersuchung von Kalotte und pneumatisierten Höhlen des Kopfes auf Druck- und Klopferschmerzhaftigkeit, der Nervenaustrittspunkte, der zervikalen Lymphknoten sowie des N. facialis ergänzten den HNO-Status.

## **2.6 Sniffin`Sticks-Test**

Da die Selbsteinschätzung des Riechvermögens keine zuverlässigen Rückschlüsse auf die tatsächliche Funktionsfähigkeit des olfaktorischen Systems erlaubt, stehen Testverfahren zur Bestimmung der Riechfunktion zur Verfügung (Landis et al. 2003). Die Riechstifte, sogenannte Sniffin`Sticks der Firma Burkhart Messtechnik GmbH, stellen ein reliables und validiertes Messinstrument dar (Kobal et al. 1996, Hummel et al. 1997), das im Sinne eines subjektiven Tests der Mitarbeit des Patienten bedarf. Die Durchführung sollte in entspannter Atmosphäre ungestört in einem gut belüfteten, geruchsneutralen Raum stattfinden. Um einer Beeinflussung des Ergebnisses durch geruchskontaminierte Untersucherhände vorzubeugen, sollten diese zu Beginn gründlich gewaschen werden oder geruchslose, dünne Baumwollhandschuhe Anwendung finden.

Bei den Sniffin`Sticks handelt es sich um mit Duftstoffen gefüllte Filzstifte. Den Patienten wird in einem Abstand von 2 cm zum Naseneingang für circa drei Sekunden der nach Absetzen der Stiftkappe freigesetzte Duftstoff präsentiert. Der Sniffin`Sticks-Test setzt sich aus drei Modulen zusammen, dem Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest, deren Ablauf im Folgenden näher erläutert werden soll.

### **2.6.1 Der Schwellentest**

Nach Erläuterung des Versuchsablaufs erhält der Patient zur visuellen Reizabschirmung eine blickdichte Schlafmaske. Der Schwellentest, bestehend aus 48 Riechstiften (vgl. Abb. 1), dient der Bestimmung der Konzentration, ab welcher der Patient einen Geruch wahrnehmen kann. Dem Patienten werden Tripletts präsentiert, das heißt jeweils drei Riechstifte in randomisierter Reihenfolge, von denen einer den Duftstoff Phenylethylalkohol, welches rosenartig riecht, enthält, die anderen beiden Stifte Propylenglykol, ein geruchsloses Lösungsmittel. Der Patient muss aus jeweils drei Riechstiften denjenigen mit dem enthaltenen Duftstoff wählen. Entsprechend der „forced-choice“-Methode werden die zu Untersuchenden jeweils dazu angehalten, sich für einen der drei Stifte zu entscheiden, auch bei vermeintlicher Fehlantwort. Eine Wiederholung eines Durchgangs oder der Präsentation eines einzelnen Riechstiftes ist nicht zulässig, was die Testobjektivität erhöht (Hummel et al. 2007). Es wird empfohlen, die Tripletts in einem zeitlichen Abstand von 20 bis 30 Sekunden anzubieten.

Zunächst wird dem Patienten die Geruchsqualität des gesuchten Duftstoffes präsentiert, indem er an dem Riechstift mit der höchsten Konzentration an Phenylethylalkohol (4 %) schnüffeln darf. Die Testung wird schließlich mit einem der beiden Tripletts begonnen, welche die Riechstifte mit den zwei geringsten Phenylethylalkohol-Konzentrationen (0,00012 % bzw. 0,00024 %) enthält. Bei falscher Antwort wird dem Patienten die übernächsthöhere Konzentrationsreihe angeboten. Dies geschieht solange, bis auf der Stufe eines Verdünnungstripletts zweimalig der richtige Riechstift erfasst wird. Dieser Start- bzw. Wendepunkt veranlasst nun zur Präsentation der nächsthöheren Verdünnungsstufe, bis eine falsche Entscheidung getroffen wird, was als neuer Wendepunkt nach einer geringeren Verdünnung verlangt. Man ermittelt insgesamt sieben Wendepunkte, wobei der Mittelwert der vier letzten die Riechschwelle darstellt. Tabelle 2 zeigt ein Beispiel einer Schwellentestung und ihrer Auswertung. Ein Kreuz (x) markiert eine richtige Antwort, ein Minus (-) eine Falschantwort, ein Ausrufezeichen einen Wendepunkt. Im Beispiel berechnet sich die Riechschwelle durch  $(8 + 7 + 8 + 7) : 4 = 7,5$ .



Abbildung 1: Versuchsaufbau Schwellen- und Diskriminationstest

1							
2							
3							
4							
5							
6	xx !		xx !				
7		xx	x-	xx	xx !		xx !
8	-	x- !		x- !		x-!	
9							
10	x-						
11							
12	-						
13							
14	-						
15							
16	-						
	6	8	6	8	7	8	7

Tabelle 2: Beispiel einer Schwellentestung



### 2.6.2 Der Diskriminationstest

Die Fähigkeit zur Unterscheidung von Gerüchen wird mit Hilfe des Diskriminationstests geprüft. Es gilt, aus jeweils drei nacheinander angebotenen Riechstiften denjenigen mit dem andersartigen Duft zu bestimmen. Tabelle 3 zeigt die die einzelnen Riechstifte enthaltenden Duftstoffe.

Triplett	Grüner Stift	Blauer und roter Stift
1	Octylacetat	Zimtaldehyd
2	n-Butanol	2-Phenylethanol
3	Isoamylacetat	Anethol
4	Anethol	Eugenol
5	Geraniol	Octylacetat
6	2-Phenylethanol	Isoamylacetat
7	(+)-Limonen	(+)-Fenchon
8	(-)-Carvon	(+)-Carvon
9	(-)-Limonen	Citronellal
10	2-Phenylethanol	(+)-Menthol
11	(+)-Carvon	Geraniol
12	n-Butanol	(-)-Fenchon
13	Citronellal	Linalool
14	Pyridin	(-)-Limonen
15	Eugenol	Zimtaldehyd
16	Eucalyptol	$\alpha$ -Ionon

Tabelle 3: Inhaltsstoffe der Riechstifte des Diskriminationstests (Quelle: Firma Burkhart Messtechnik GmbH)

Auch während des Diskriminationstests trugen die Patienten eine Augenmaske, um die Konzentration auf die olfaktorische Information zu erhöhen. Die Entscheidung für den jeweils unterschiedlich duftenden Riechstift entspricht dem „three alternative forced-choice“-Prinzip. Der Untersucher variiert die Reihenfolge der angebotenen Riechstifte zufällig und lässt eine wiederholte Präsentation eines Riechstiftes bzw. Triplets nicht zu. Die Summe der richtig erkannten, unterschiedlich duftenden Riechstifte ergibt den Diskriminationswert, der zwischen 0 und 16 Punkten liegt.

### 2.6.3 Der Identifikationstest

Mit dem Identifikationstest (vgl. Abb. 2) soll die Fähigkeit zur Erkennung von Gerüchen, die dem Patienten aus dem Alltag vertraut sein dürften, geprüft werden. In standardisierter Reihenfolge wurden dem Patienten insgesamt 16 Riechstifte angeboten, zu denen er jeweils aus vier Antwortmöglichkeiten den Begriff auszuwählen gebeten wurde, der den Duft am ehesten charakterisiert. In Tabelle 4 sind die Antwortmöglichkeiten des Identifikationstestes dargestellt, wobei die richtige Lösung grau hinterlegt ist.

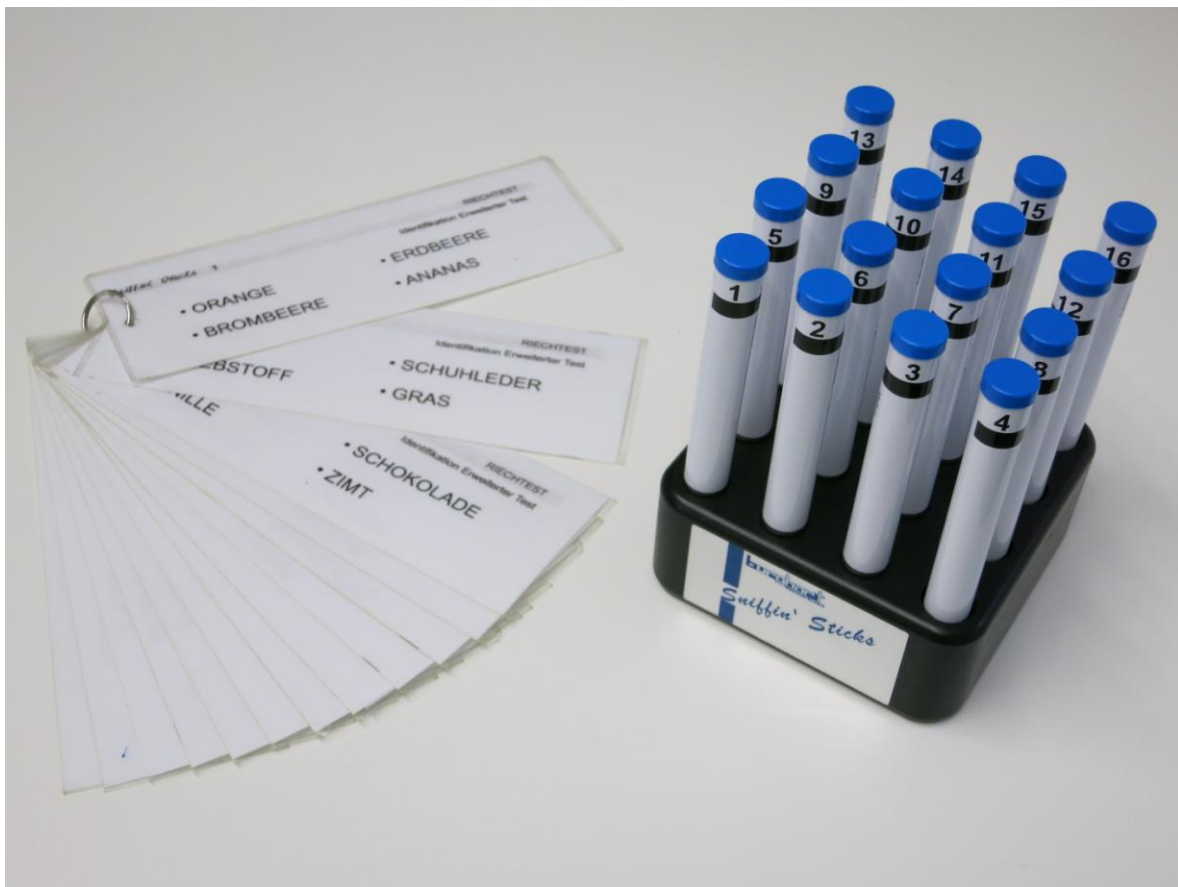


Abbildung 2: Identifikationstest

Stiftnummer	Antwortmöglichkeiten			
1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Schuhleder	Klebstoff	Gras
3	Honig	Vanille	Zimt	Schokolade
4	Schittlauch	Zwiebel	Fichte	Pfefferminz
5	Kokos	Kirsche	Walnuss	Banane
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Gummibär	Lakritz	Kaugummi	Kekse
8	Terpentin	Gummi	Menthol	Senf
9	Knoblauch	Zwiebel	Sauerkraut	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Apfel	Orange
12	Senf	Pfeffer	Zimt	Gewürnelke
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Rum	Anis	Honig	Fichte
16	Fisch	Brot	Käse	Schinken

Tabelle 4: Auswahlmöglichkeiten des Identifikationstestes und Markierung der richtigen Antwort

Im Gegensatz zu den anderen beiden Untertests ist im Identifikationstest die wiederholte Präsentation eines Riechstiftes erlaubt. Eine Antwort muss auch gegeben werden, wenn der Patient vermeintlich nichts gerochen hat. Alle richtig erkannten Duftstoffe werden summiert, so dass im Identifikationstest eine Maximalpunktzahl von 16 erreicht werden kann.

### 2.6.4 Der SDI-Wert

Durch Addition der drei Einzeltests wird der Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert bestimmt, der im Bereich zwischen 1 und 48 Punkten liegen kann und eine Einteilung der Riechleistung in funktionelle Anosmie, Hyposmie und Normosmie ermöglicht. Da die Geruchsempfindlichkeit altersabhängigen Veränderungen unterliegt (Doty et al. 1984, Murphy et al. 2002), erfolgt die Zuordnung zu den quantitativen Gruppen entsprechend des Alters (vgl. Tab. 5).

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

Tabelle 5: SDI-Normwerte mit altersabhängiger Einteilung entsprechend der quantitativen Riechleistung in An-, Hyp- und Normosmie

### 2.7 Stickstoffmonoxid-Messung mittels NIOX MINO®

Mittels dem NIOX MINO® Airway Inflammation Monitor der Firma Aerocrine (Solna, Schweden), einem kompakten, tragbaren Gerät, wurde Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege gemessen. Der Patient atmet während der Untersuchung, die für beide Nasenhöhlen getrennt durchgeführt wurde, ruhig durch den Mund sowohl ein als auch aus. Zur Sicherstellung und Vermeidung einer Beeinflussung der Probe durch Luft aus den unteren Atemwegen atmet die Versuchsperson durch einen Mundstück-Filter. Eine Nasenolive wird in den Naseneingang eingeführt, wobei sich der größere Teil der Olive außerhalb des Nasenlochs befindet (vgl. Abb. 3). Die Öffnung, durch welche die Probe eingesogen wird, sollte die Nasen(scheidewand) nicht berühren. Bei einer nasalen Flussrate von 5 ml/s dauert die Probenentnahme 45 Sekunden, wobei mit der angesaugten Luft der ersten 15 Sekunden der Totraum des Gerätes ausgespült wird, um die Luft der letzten 30 Sekunden in der Pufferkammer zu sammeln und zwischenzuspeichern. Die Analyse erfolgt mittels elektrochemischem Sensor und liefert Ergebnisse im Bereich zwischen 5 und 1700 parts per billion (ppb).

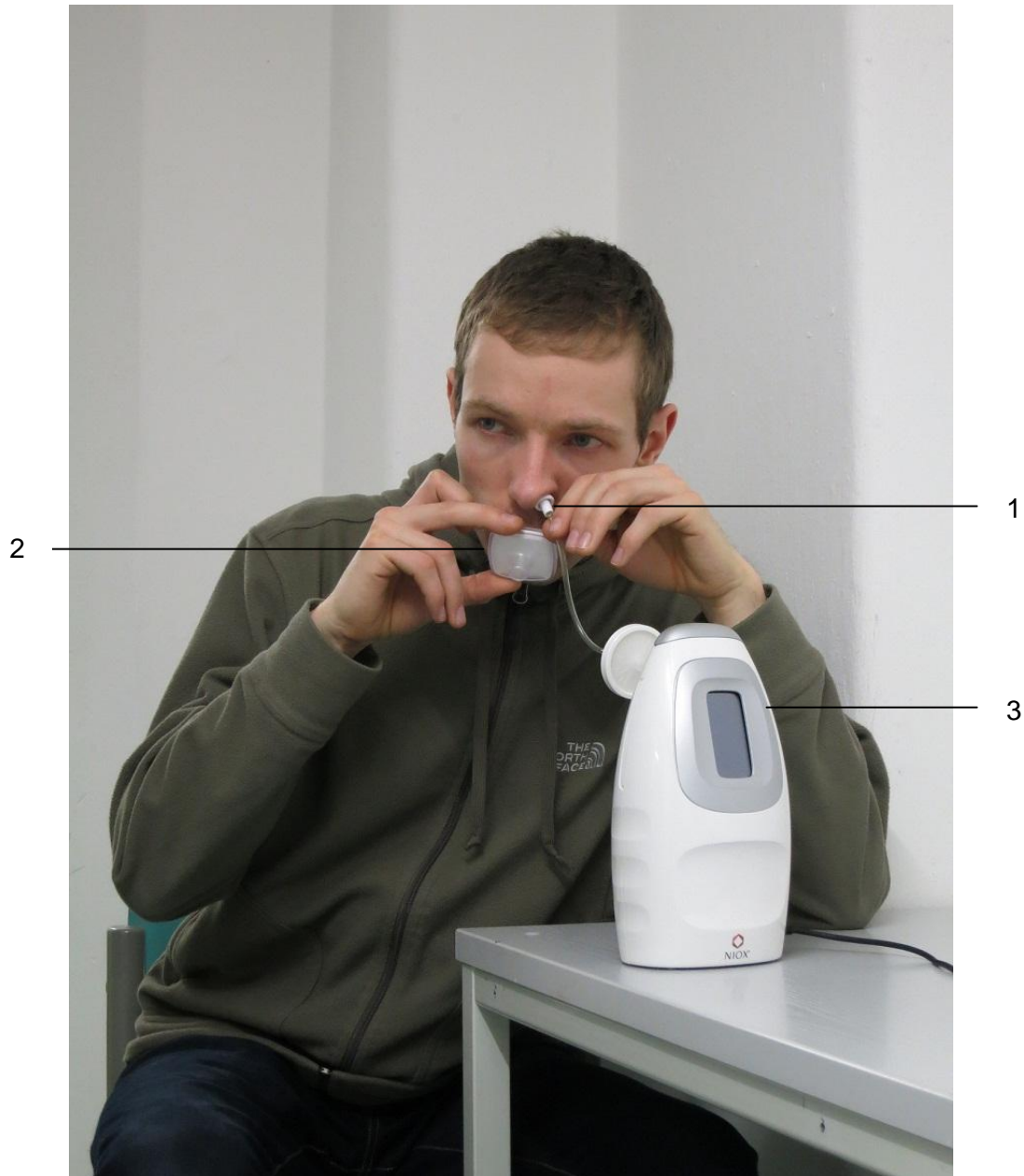


Abbildung 3: Durchführung der seitengetretenen Messung von Stickstoffmonoxid mittels NIOX MINO® (1- Nasenolive, 2- Mundstück-Filter, 3- NIOX MINO®-Messgerät)

## 2.8 Nasale Lavage

Aus einer Nasenspülflüssigkeit sollen mittels biochemischer Analysen Immunglobulin E, Interleukin-5 und -8, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor und eosinophiles kationisches Protein bestimmt werden. Vor der nasalen Lavage wird der Patient gebeten, die Nase zu putzen. Er wird mit einem sterilen 15ml-PE-Zentrifugenröhrchen, in welchem sich ein Trichter mit Nylon-Filtergefäß einer Maschenweite von 150 µm befindetet, und

Papiertüchern ausgestattet. Die Versuchsperson wird angeleitet, den Kopf in den Nacken zu legen, tief einzuatmen, die Luft anzuhalten und den Nasenrachenraum abzudichten, indem die Zunge an den Gaumen gelegt wird. Mit einer sterilen Kunststoffmesspipette werden unter Zuhilfenahme eines Peleusballs als Pipettierhilfe jeweils 5 ml eines sterilen, vorgewärmten PBS-Puffers in das rechte und linke Nasenloch gegeben (vgl. Abb. 4). Nach zehn Sekunden beugt der Patient den Kopf nach vorn, lässt die Flüssigkeit über den Trichter in das Zentrifugenröhrchen auslaufen und atmet durch den Mund. Die Proben wurden direkt in Eis gestellt und gekühlt zwischengelagert, um spätestens innerhalb von vier Stunden weiterverarbeitet zu werden. Bei 1300 Upm (circa 340 g) wurden die Proben bei 4°C zehn Minuten zentrifugiert, das Volumen abgelesen und protokolliert. Jeweils 1,5 ml des Überstandes wurden in PP-Schraubröhrchen pipettiert. Ein kleiner Rest im Zentrifugenröhrchen hätten Zellanalysen zugeführt werden können, auf die im Rahmen dieser Studie jedoch verzichtet wurde. Bis zum Transport wurden die Proben bei -35°C gelagert.

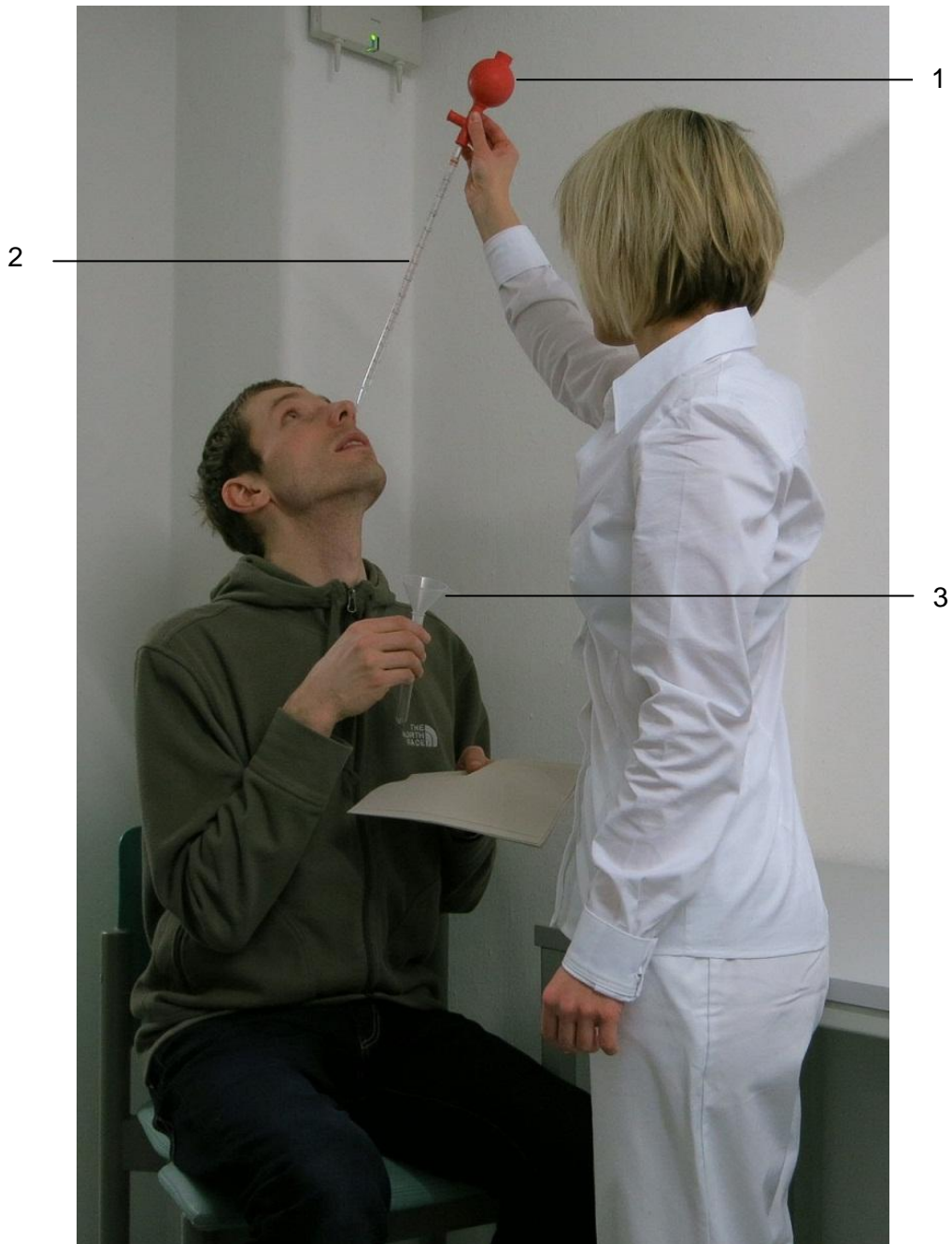


Abbildung 4: Durchführung der nasalen Lavage (1- Peleusball, 2- Messpipette, 3- Trichter mit Zentrifugenröhrchen)

## 2.9 Biochemische Analysen der Nasenspülflüssigkeit

Die Proben mit Nasenspülflüssigkeit wurden schließlich an das Leibniz-Institut für Arbeitsforschung der TU Dortmund (IfADo) gesendet und in der „Analytischen Chemie“ mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA) verschiedener Hersteller (vgl. Tab. 6) analysiert. Alle Proben wurden aufgeteilt, um zwei Messungen vorzunehmen und die Analysen in Doppelbestimmung durchzuführen, was eine anschließende Mittelung der Werte

verlangte. Bei großen Unterschieden zwischen beiden Messwerten wurde eine weitere Doppelbestimmung durchgeführt, der Ausreißer identifiziert und aus der Mittelwertbildung ausgeschlossen. Proteine und andere niedermolekulare Verbindungen (z. B. Hormone) in biologischem Material (z. B. Blut, Urin) können mit dem Immunassay-Verfahren nachgewiesen werden. Durch spezifische, an den nachzuweisenden Stoff, das Antigen, zum Beispiel Immunglobulin E, bindende Antikörper kann die Konzentration des Antigens bestimmt werden. In vorliegender Studie wurden Antikörper für fünf mit allergischen und immunologischen Reaktionen assoziierte Parameter verwendet. Diese Antikörper sind mit einem Enzym markiert, welches durch ein Reporterenzym (horseradish peroxidase, HRP) einen Farbumschlag auslöst, der mittels Chemilumineszenz detektierbar ist. Die aufbereiteten Proben wurden in 96-Well-Platten (Sarstedt) pipettiert und die Reaktion mit einem TECAN GENios Microplate Reader (Tecan Deutschland GmbH, Crailsheim) quantifiziert. Die resultierenden Fluoreszenzwerte wurden als Tabelle exportiert und mit Microsoft Excel weiterverarbeitet. Durch interne Standards erfolgte die Umrechnung der Intensität der Chemilumineszenz in Konzentrationen.

Parameter	Hersteller	Bestellnummer	Nachweisgrenze
Immunglobulin E (IgE)	IBL	# 59061	0,8 U/l
Interleukin-5 (IL-5)	Gen-Probe	# 850025096	2,5 pg/ml
Interleukin-8 (IL-8)	Ray Biotech	# EHL-IL8-001	1 pg/ml
Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)	IBL	# 27131	1,23 pg/ml
Eosinophil cationic protein (ECP)	CusabioBiotech	# CSB-E11729h	0,39 ng/mL

Tabelle 6: Analyse der Entzündungsparameter mittels ELISA verschiedener Hersteller

## 2.10 Prednisolonstoßtherapie

Eine dreiwöchige systemische Applikation von Glukokortikosteroiden besserte das Riechvermögen von Patienten mit postviralen, sinusalen oder idiopathischen Riechstörungen (Heilmann et al. 2004). Dass die alleinige Gabe von GKS in Form eines Nasensprays über drei Monate das Riechvermögen der Patienten, die an postviralen, sinusalen oder idiopathischen Riechstörungen litten, nicht besserte, offenbarten die Untersuchungen von Heilmann et al. jedoch auch.



Der Gedanke, dass eine erfolgreiche Glukokortikoid-Behandlung nasaler Polypen aus der Inhibition lokaler Zytokinsekretion in den Polypen resultiert, wurde bereits in den 90er Jahren formuliert (Kanai et al. 1994). Van Camp und Clement wiesen in ihrer Studie subjektive und objektive Besserungen sowie einen Rückgang nasaler Polypen in Folge einer hochdosierten oralen Prednisolonstoßtherapie, beginnend mit einer Dosis von 60 mg Deltacortril für vier Tage und anschließender Reduktion um 5 mg pro Tag, nach (Van Camp und Clement 1994). Im Rahmen vorliegender Studie wurde ein 16-tägiges Therapieregime gewählt, wobei die Startdosis von 40 mg alle zwei Tage um 5 mg reduziert wurde.

## **2.11 Statistik**

Für die statistische Auswertung der Daten und deren graphische Darstellung fanden die Software SPSS® (Statistical Packages for the Sciences, Version 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) sowie Microsoft® Office Excel 2007 Verwendung.

Mittels t-Tests bei gepaarten Stichproben wurden die Unterschiede der Entzündungsparameter und der Riechtest-Ergebnisse bei Patienten mit sinunasaler RS vor und nach Gabe von systemischen Kortikosteroiden auf Signifikanz geprüft. T-Tests bei unverbundenen Stichproben analysierten Abhängigkeiten vom Geschlecht bzw. vom Vorhandensein von Polypen.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson diente der Bestimmung des Grades des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen. Veränderungen im Riechtest und dazugehörige ordinalskalierte subjektive Urteile wurden mittels Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman untersucht.

Varianzanalysen ermöglichen den Vergleich mehrerer Fallgruppen. Zwischen den ätiologischen Gruppen der Riechstörung, zwischen Gruppen nach Veränderungen im SDI-Summenwert nach Kortisonstoß sowie zwischen Gruppen an Hand der Einteilung der quantitativen Riechleistung in funktionelle An-, Hyp- und Normosmie sollte die Hypothese beleuchtet werden, dass alle Gruppenmittelwerte der betrachteten Variablen in der Grundgesamtheit identisch sind. Durch paarweise Mittelwertvergleiche erlauben Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Tests Aussagen darüber, welche Mittelwerte sich signifikant unterscheiden.

Das Signifikanzniveau  $\alpha$  lag für alle Analysen bei 0,05.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden 117 Patienten im Rahmen der Studie untersucht, davon 55 männliche (47,0 %) und 62 weibliche (53,0 %). Sie waren zwischen 19 und 80 Jahren alt, im Mittel 51,2 Jahre. Die 60 Patienten mit sinunasaler Riechstörung litten seit durchschnittlich 5,9 Jahren (0,75-30,0; SD 6,7; SEM 0,9) an einer Beeinträchtigung des olfaktorischen Systems. Die Erkrankungsdauer der Patienten mit einer Riechstörung posttraumatischer Genese lag im Mittel bei 2,8 Jahren (0,25-20,00; SD 4,2; SEM 0,8).

27 der insgesamt 60 Patienten mit sinunasaler Riechstörung waren zum ersten Untersuchungszeitpunkt an- (45,0 %), 25 hyp- (41,7 %) und acht normosmisch (13,3 %). Unter den Patienten mit einer Riechstörung posttraumatischer Genese fanden sich zwölf Anosmiker (44,4 %), elf Hyposmiker (40,7 %) und vier Normosmiker (14,8 %). Von den gesunden Kontrollprobanden wies lediglich ein Patient mit 26,5 Punkten im SDI eine Riechminderung auf, bei allen anderen war das Riechen nicht eingeschränkt.

Die im Rahmen des Rhinosinusitis-Behinderungs-Index erfragte Einschätzung zur Gesamtstärke der Nasen- und Nasennebenhöhlen-Probleme ergab für 23,3 % der Patienten mit sinunasaler Riechstörung eine schwerwiegende Beeinträchtigung, über die nur ein Patient mit posttraumatischer Riechstörung klagte (3,7 %). Patienten mit Riechstörungen posttraumatischer Genese bemerkten häufiger Par- und Phantosmien. Hingegen dominierten bei Patienten mit sinunasaler RS die schlechte und sehr schlechte Nasendurchgängigkeit sowie das Auftreten von Polypen (vgl. Abb. 5 bis 8).

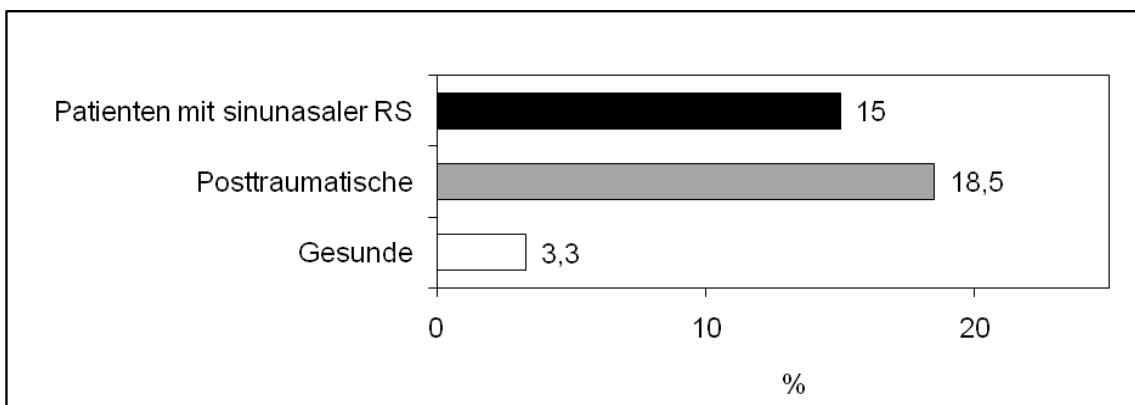


Abbildung 5: Häufigkeit von Parosmie in den ätiologischen Gruppen

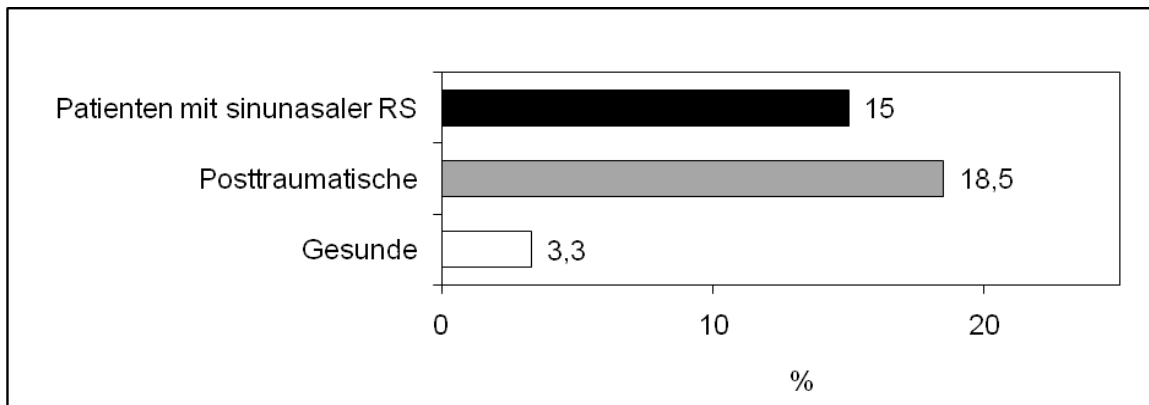


Abbildung 6: Häufigkeit von Parosmie in den ätiologischen Gruppen

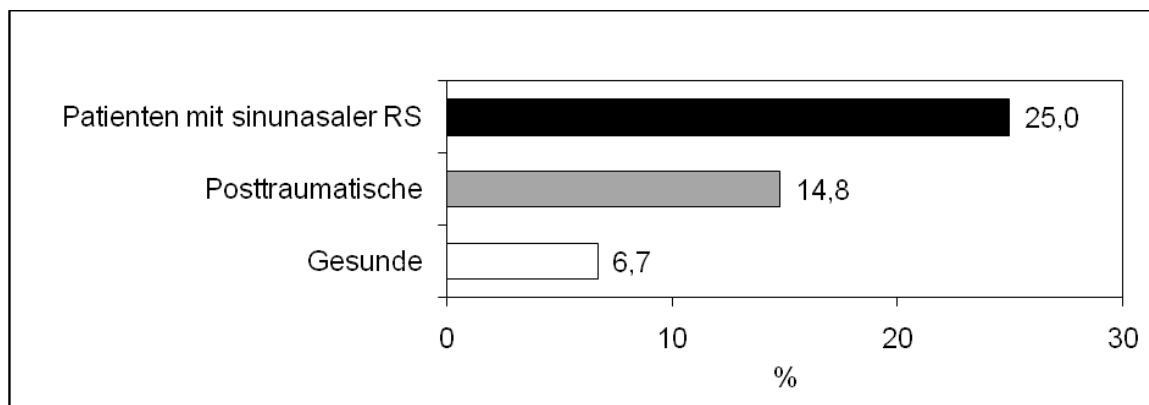


Abbildung 7: Häufigkeit von schlechter und sehr schlechter Nasendurchgängigkeit in den ätiologischen Gruppen

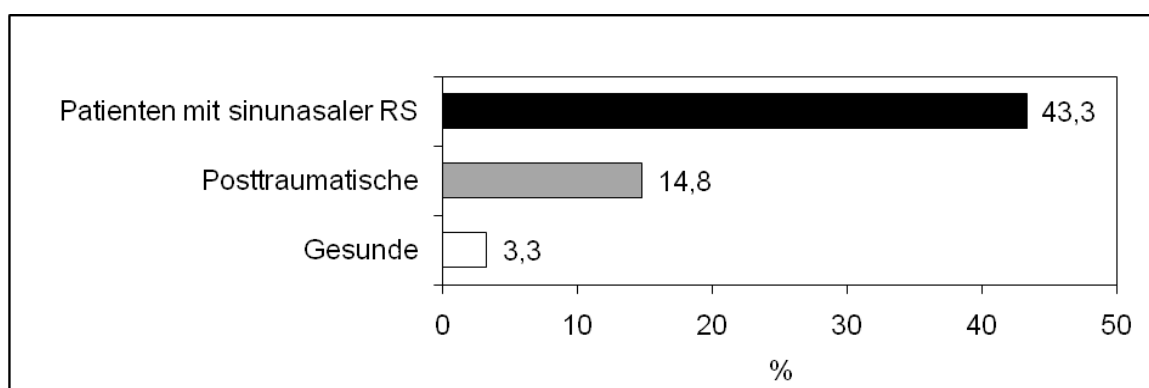


Abbildung 8: Häufigkeit von Polypen in den ätiologischen Gruppen

### 3.2 Datenvergleich vor und nach Kortisonstoß

29 Patienten mit sinunasaler Riechstörung erhielten einen Kortisonstoß. Unter der Therapie nahmen Par- und Phantosmien zu. Das Gefühl von schlechter bzw. sehr schlechter Nasendurchgängigkeit sowie das Auftreten von Polypen hingegen gingen zurück (vgl. Abb. 9).

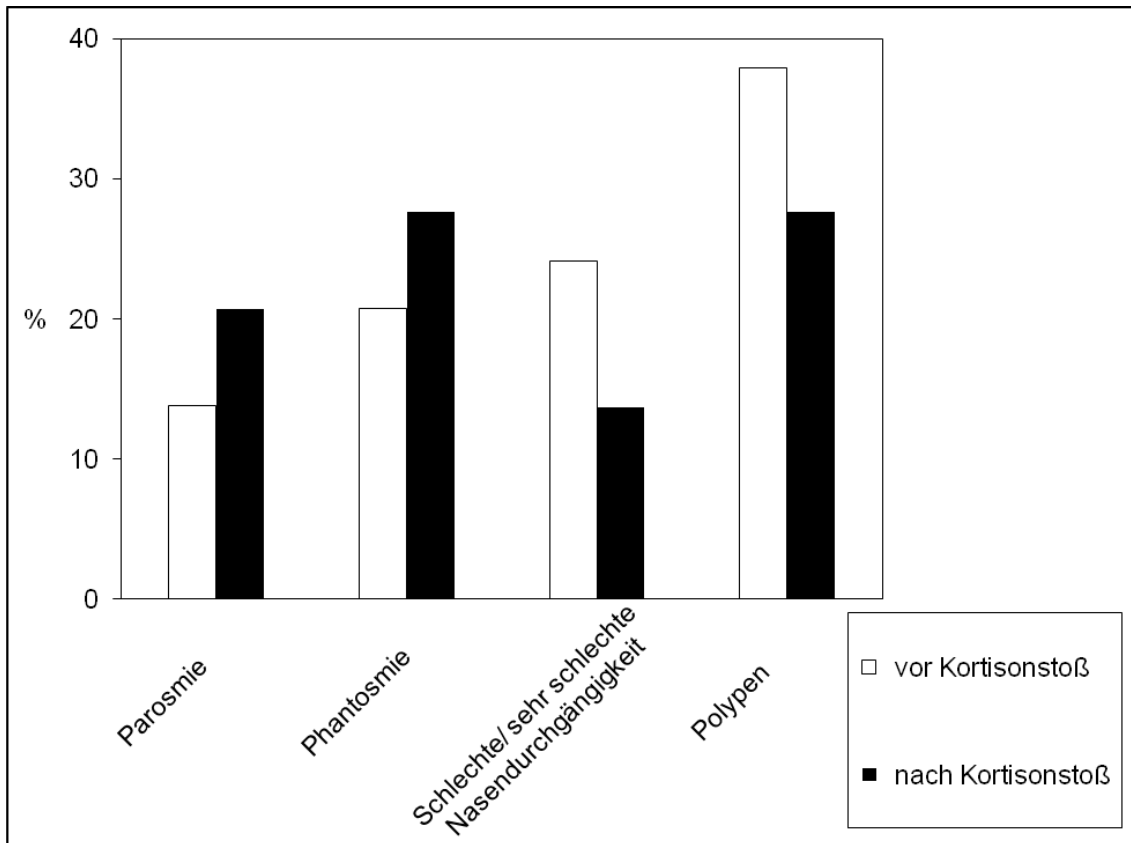


Abbildung 9: Häufigkeit qualitativer Riechstörungen, schlechter und sehr schlechter Nasendurchgängigkeit sowie von Polypen in Prozent vor und nach Kortisonstoß

#### 3.2.1 Psychophysische Messung mittels Sniffin`Sticks vor und nach Kortisonstoß

34,5 % der Patienten verbesserten sich nach Kortisonstoß in der Riechtestung mittels Sniffin`Sticks signifikant, das heißt um mindestens sechs Punkte; 17,2 % verbesserten sich nicht signifikant, das heißt um mehr als drei, aber um weniger als sechs Punkte. Bei 48,3 % der Therapierten war keine Verbesserung im SDI zu verzeichnen.

Die Zahl der Anosmiker reduzierte sich von siebzehn (58,6 %) auf acht (27,6 %). Nach Kortisonstoß erreichten zehn Patienten (34,5 %) normosmische Werte, wovon drei Patienten (10,3 %) diese bereits zur Erstuntersuchung aufwiesen.

		vor Kortisonstoß	nach Kortisonstoß
S	n	29	29
	MW (SD)	2,69 (2,44)	3,71 (2,35)
	Median (Min...Max)	1,25 (1...8,25)	4 (1...7,75)
D	n	29	29
	MW (SD)	7,55 (3,20)	10,21 (2,87)
	Median (Min...Max)	7 (3...13)	11 (3...16)
I	n	29	29
	MW (SD)	6,76 (4,04)	9,34 (4,55)
	Median (Min...Max)	5 (1...15)	10 (2...15)
SDI	n	29	29
	MW (SD)	17,0 (8,34)	23,26 (8,43)
	Median (Min...Max)	15 (6...33,75)	25,75 (8...34,75)

Tabelle 7: Ergebnisse der Riechtestung mittels Sniffin`Sticks vor und nach Kortison

Sowohl der SDI-Mittelwert als auch die Mittelwerte der drei Einzeltests unterschieden sich nach Kortison signifikant von denen vor Stoßtherapie (t-Test bei gepaarten Stichproben:  $p < 0,05$ ; vgl. Tab. 7 und 8, Abb. 10). Es kam zu einem signifikanten Anstieg der im Riechtest erreichten Mittelwerte.

	MW	SD	95%-KI der MW-Differenz		t	df	p (2-seitig)
			untere Grenze	obere Grenze			
S t1 - S t0	1,02	2,28	-1,89	-0,15	-2,4	28	0,023
D t1 - D t0	2,66	3,52	-3,99	-1,32	-4,06	28	0,00
I t1 - I t0	2,59	4,13	-4,16	-1,02	-3,37	28	0,002
SDI t1 - SDI t0	6,26	8,39	-9,45	-3,07	-4,02	28	0,00

Tabelle 8: t-Test bei gepaarten Stichproben für die Mittelwertdifferenzen (Zeitpunkt t1 - t0) der Riechtest-Ergebnisse der beiden Sitzungen

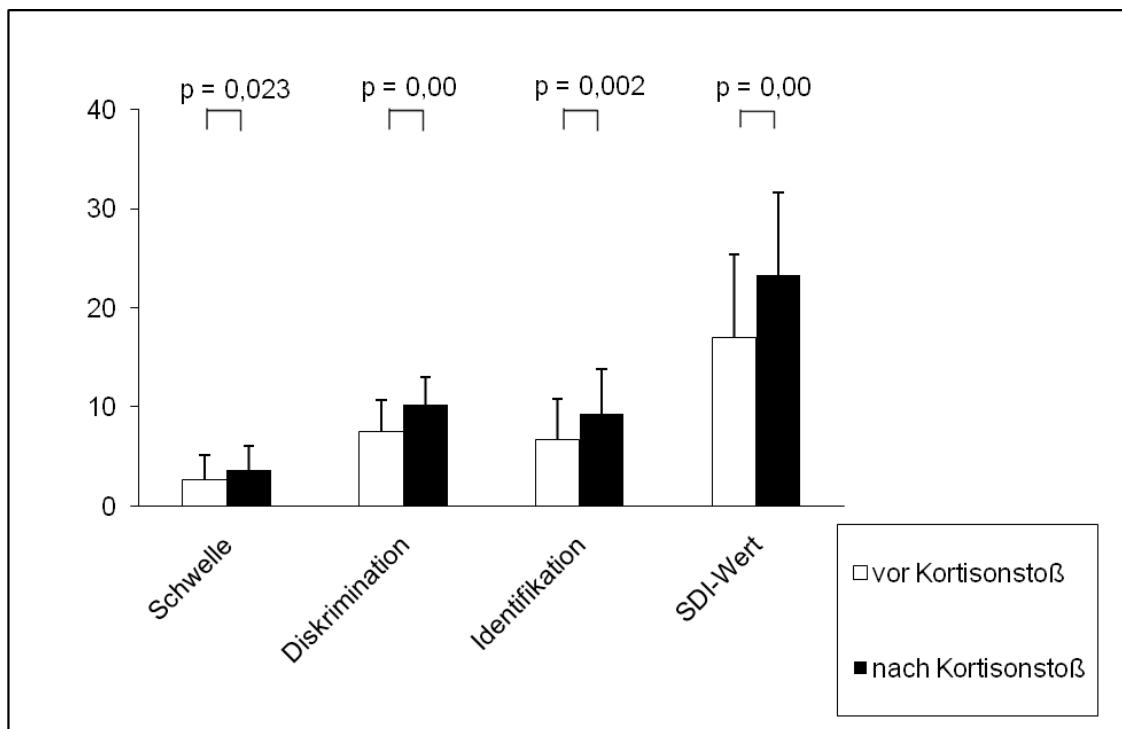


Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der im Riechtest vor und nach Kortisonstoß erreichten Punkte unter Angabe der Signifikanz im t-Test bei gepaarten Stichproben

### 3.2.2 Entzündungsparameter aus der nasalen Lavage sowie Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege vor und nach Kortisonstoß

Die Mittelwerte der Entzündungsparameter vor Kortisonstoß unterschieden sich nicht signifikant von denen danach (t-Test bei gepaarten Stichproben,  $p > 0,05$ , vgl. Tab. 9 und

10), obwohl, ausgenommen für das Immunglobulin E, ein Abfall der anderen Mediatoren in der nasalen Lavage nach Therapie zu verzeichnen war. Bei Betrachtung der gesamten Stichprobe fanden sich für Interleukin-5 nur bei drei der insgesamt 117 Patienten Werte über der Nachweisgrenze von 2,5 pg/ml. Zwei der drei Untersuchten mit einem höheren IL-5 erhielten auf Grund der sinunasalen Genese ihrer Riechstörung einen Kortisonstoß, welcher den Wert des Entzündungsparameters unter die Nachweisgrenze senkte bzw. unter dieser hielt.

		vor Kortisonstoß	nach Kortisonstoß
	n	27	27
IgE	MW (SD)	1,32 (1,43)	1,6 (3,02)
(U/l)	Median (Min...Max)	0,8 (0,8...7,3)	0,8 (0,8...16,25)
	n	29	29
IL-5	MW (SD)	2,67 (0,66)	2,5 (0)
(pg/ml)	Median (Min...Max)	2,5 (2,5...5,6)	2,5 (2,5...2,5)
	n	29	29
IL-8	MW (SD)	681,34 (598,81)	610,83 (384,23)
(pg/ml)	Median (Min...Max)	445 (142...3050)	555 (81...1820)
	n	27	27
G-CSF	MW (SD)	64,26 (138,28)	36,57 (57,66)
(pg/ml)	Median (Min...Max)	11 (1,23...535)	12 (1,23...214)
	n	29	29
ECP	MW (SD)	1,99 (3,40)	1,08 (1,24)
(ng/ml)	Median (Min...Max)	0,5 (0,39...17,63)	0,43 (0,39...5,36)

Tabelle 9: Entzündungsparameter aus der Nasenspülflüssigkeit vor und nach Kortison

	MW	SD	95 %-KI der MW-Differenz		t	df	p 2-seitig
			untere Grenze	obere Grenze			
IgE t1-IgE t0	0,28	2,67	-1,34	0,78	0,54	26	0,59
IL-5 t1-IL-5 t0	-0,17	0,66	-0,08	0,42	1,39	28	0,18
IL8 t1-IL8 t0	70,52	592,46	-154,84	295,88	0,64	28	0,53
G-CSF t1- G-CSF t0	27,69	128,2	-23,02	78,41	1,12	26	0,27
ECP t1-ECP t0	0,91	3,71	-0,51	2,32	1,32	28	0,20

Tabelle 10: t-Test bei gepaarten Stichproben für die Mittelwertdifferenzen (Zeitpunkt t1 - t0) der Entzündungsparameter der beiden Sitzungen

Stickstoffmonoxid, welches seitengetrent mittels NIOX-MINO® untersucht wurde, stieg nach Kortisonstoßtherapie signifikant an (t-Test bei gepaarten Stichproben,  $p < 0,05$ , vgl. Tab. 11 und 12, Abb. 11 a und b).

		vor Kortisonstoß	nach Kortisonstoß
	n	24	24
NO (ppb)	MW (SD)	266,29 (292,13)	377,38 (219,86)
rechts	Median (Min...Max)	165 (8...1171)	401 (19...832)
	n	24	24
NO (ppb)	MW (SD)	312,21 (310,33)	413,21 (268,35)
links	Median (Min...Max)	247 (8...1237)	411 (15...1045)

Tabelle 11: Stickstoffmonoxid seitengetrent vor und nach Kortison



	MW	SD	95 %-KI der MW-Differenz		t	df	p 2-seitig
			untere Grenze	obere Grenze			
NO re t1-NO re t0	111,08	208,05	-198,93	-23,23	-2,62	23	0,015
NO li t1-NO li t0	101,00	227,79	-197,19	-4,81	-2,17	23	0,040

Tabelle 12: t-Test bei gepaarten Stichproben für die Mittelwertdifferenzen (Zeitpunkt t1 - t0) des Stickstoffmonoxids der beiden Sitzungen

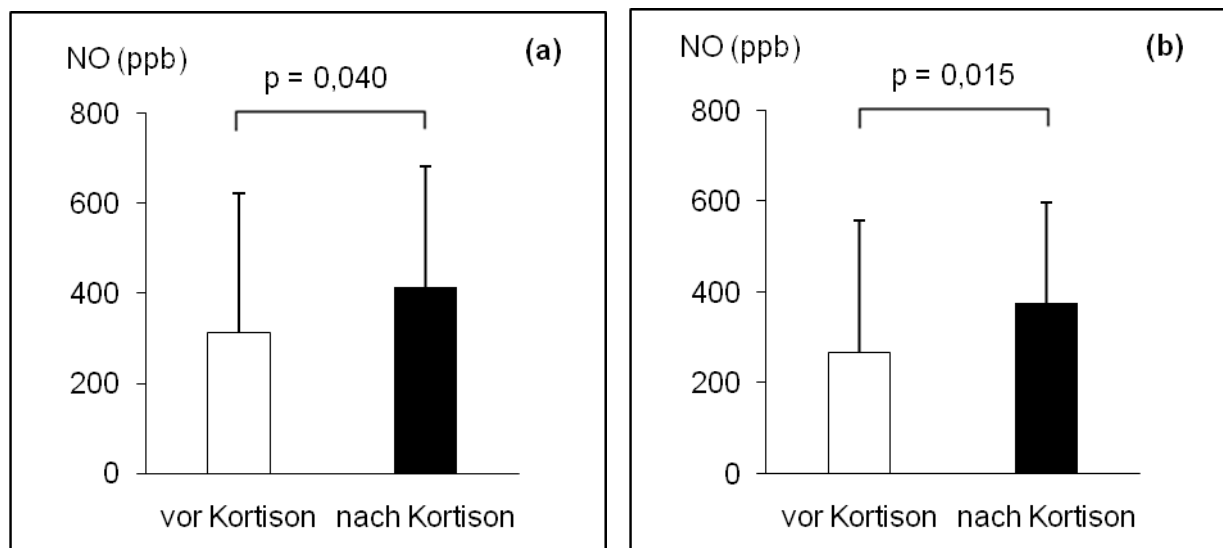


Abbildung 11: Mittelwert und Standardabweichung des Stickstoffmonoxids vor und nach Kortison unter Angabe der Signifikanz im t-Test bei gepaarten Stichproben für die linke (Abb. 11a) und rechte (Abb. 11b) Nasenseite

### 3.2.3 Geschlechtsabhängigkeit des Ansprechens auf Kortison

Zwischen den weiblichen und männlichen Patienten mit RS sinunasaler Genese ließ sich in Bezug auf das Ansprechen auf Kortison mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben kein Unterschied eruieren, das heißt, die Mittelwerte der im Riechtest mittels Sniffin`Sticks ermittelten Punkte ergaben keine statistisch signifikanten Differenzen. Auch die Entzündungsparameter zeigten kein geschlechtsspezifisches Verhalten (vgl. Tab. 13). Die Veränderung des G-CSF-Wertes ( $T(25) = 1,982$ ;  $p = 0,06$ ) weist jedoch eine Tendenz für einen geschlechtsabhängigen Unterschied auf (vgl. Tab. 13 und 14).

	t	df	p (2-seitig)
IgE-Differenz	1,13	25	0,27
IL-8-Differenz	0,72	27	0,48
G-CSF-Differenz	1,98	25	0,06
ECP-Differenz	-0,21	27	0,84
S-Differenz	0,65	27	0,52
D-Differenz	-0,12	27	0,90
I-Differenz	-0,11	27	0,92
SDI-Differenz	0,07	27	0,94
NO-Differenz rechts	-0,03	22	0,98
NO-Differenz links	-0,1	22	0,92

Tabelle 13: t-Test bei unabhängigen Stichproben (Geschlechtsabhängigkeit der Mittelwertdifferenzen)

		n	MW	SD	SEM
G-CSF-Differenz	Frauen	14	16,91	53,06	14,18
	Männer	13	-75,85	166,49	46,18

Tabelle 14: Geschlechtsabhängige Mittelwertdifferenz für G-CSF

### 3.2.4 Ansprechen auf Kortison in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Schließlich gilt es noch, den Einfluss einer Polyposis nasi auf das Riechvermögen und das Ansprechen auf die Kortisonstoßtherapie zu beleuchten. Dabei lässt sich zunächst feststellen, dass bestimmte Wertausprägungen der Variablen ätiologische Gruppe und endoskopischer Befund überproportional häufig gemeinsam auftreten (Pearson Chi-Quadrat  $X^2 = 42,387$ ;  $df = 6$ ;  $p = 0,00$ ). So zeigten sich bei 48,3 % der insgesamt 60 Patienten mit sinuonaler Riechstörung Polypen. Unter der Therapie mit systemischen Kortikosteroiden reduzierte sich die Zahl der Patienten mit Polypen von elf (37,9 %) auf acht (27,6 %). Die Höhe der Entzündungsparameter vor Kortisonstoßtherapie bei Patienten mit Polypen unterschied sich nicht signifikant von derer ohne Polypen (vgl. Tab. 15 und 16).

	t	df	p (2-seitig)
IgE t0	0,15	27	0,88
IL-5 t0	0,03	27	0,97
IL-8 t0	0,49	27	0,63
G-CSF t0	-0,92	27	0,36
ECP t0	0,35	27	0,73
NO re t0	0,36	22	0,73
NO li t0	0,21	22	0,84

Tabelle 15: t-Test bei unabhängigen Stichproben für die Ausgangswerte der Entzündungsparameter in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

		n	MW	SD	SEM
IgE t0	keine Polypen	18	1,48	1,14	0,27
	Polypen	11	1,39	1,96	0,59
IL-5 t0	keine Polypen	18	2,67	0,73	0,17
	Polypen	11	2,66	0,54	0,16
IL-8 t0	keine Polypen	18	724,67	725,30	170,95
	Polypen	11	610,46	317,50	95,73
G-CSF t0	keine Polypen	18	42,01	117,26	27,64
	Polypen	11	89,57	159,67	48,14
ECP t0	keine Polypen	18	2,17	4,05	0,95
	Polypen	11	1,70	2,08	0,63
NO re t0	keine Polypen	14	284,57	263,68	70,47
	Polypen	10	240,70	341,20	107,90
NO li t0	keine Polypen	14	323,71	281,11	75,13
	Polypen	10	296,10	362,59	114,66

Tabelle 16: Mittelwerte der Entzündungsparameter vor Kortisonstoß in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Patienten ohne Polypen erreichten signifikant höhere Ergebnisse in den einzelnen Riech-Subtests und im Gesamt-SDI als Patienten mit Polypen (vgl. Tab. 17 und 18, Abb. 12).

		n	MW	SD	SEM
S t0	keine Polypen	18	3,4	2,68	0,63
	Polypen	11	1,52	1,42	0,43
D t0	keine Polypen	18	8,72	3,43	0,81
	Polypen	11	5,64	1,5	0,45
I t0	keine Polypen	18	8,17	4,29	1,01
	Polypen	11	4,46	2,25	0,68
SDI t0	keine Polypen	18	20,29	8,56	2,02
	Polypen	11	11,61	4,3	1,3

Tabelle 17: Mittelwerte der Riechtest-Ergebnisse zum ersten Untersuchungstermin (Zeitpunkt t0) in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

	t	df	p (2-seitig)
S t0	2,46	26,64	0,021
D t0	3,33	25,14	0,003
I t0	2,65	27	0,013
SDI t0	3,62	26,31	0,001

Tabelle 18: t-Test bei unabhängigen Stichproben für die Riechtest-Ergebnisse vor Kortison in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

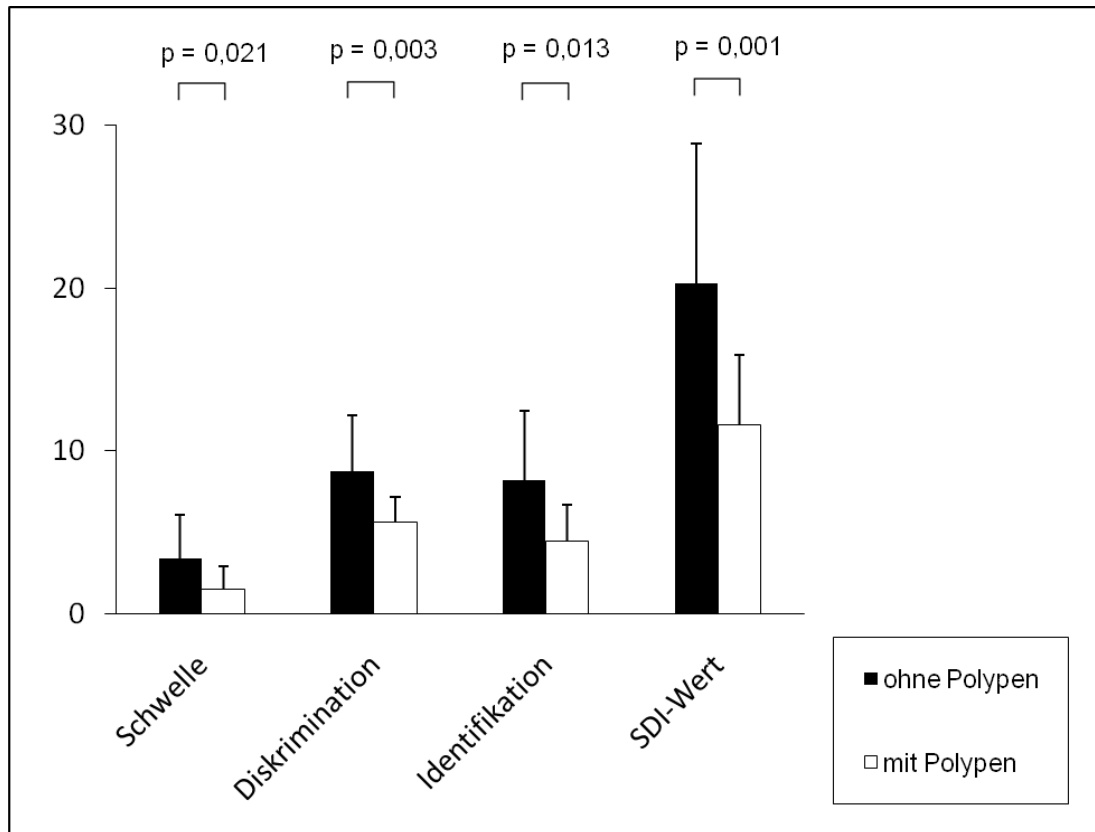


Abbildung 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der im Riechtest erreichten Punkte sinusnasaler Patienten ohne und mit Polypen unter Angabe der Signifikanz im t-Test bei unabhängigen Stichproben

Die Entzündungsparameter aus der nasalen Lavage und das Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege zeigten in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen keine statistisch signifikanten Unterschiede nach Kortisonstoß (vgl. Tab. 19 und 20).

	T	df	p (2-seitig)
IgE-Differenz	0,88	25	0,39
IL-8-Differenz	-0,52	27	0,61
G-CSF-Differenz	0,88	25	0,39
ECP-Differenz	0,09	27	0,93
NO re-Differenz	-0,58	22	0,57
NO li-Differenz	-1,1	22	0,28

Tabelle 19: t-Test bei unabhängigen Stichproben für die Mittelwertdifferenzen der Entzündungsparameter in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

		n	MW	SD	SEM
IgE-Differenz	keine Polypen	16	0,66	3,35	0,84
	Polypen	11	-0,27	1,08	0,33
IL-8-Differenz	keine Polypen	18	-115,44	722,37	170,26
	Polypen	11	3	293,52	88,5
G-CSF-Differenz	keine Polypen	17	-11,03	109,52	26,56
	Polypen	10	-56,19	157,23	49,72
ECP-Differenz	keine Polypen	18	-0,86	4,39	1,03
	Polypen	11	-0,98	2,42	0,73
NO re-Differenz	keine Polypen	14	89,86	181,61	48,54
	Polypen	10	140,8	247,57	78,29
NO li-Differenz	keine Polypen	14	57,93	206,78	55,27
	Polypen	10	161,3	252,81	79,94

Tabelle 20: Mittelwertdifferenzen der Entzündungsparameter in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Patienten mit Polypen sprachen jedoch signifikant besser auf die systemischen Kortikosteroide an als Patienten ohne Polypen, was sich in einer höheren Mittelwertdifferenz ausdrückt (vgl. Abb. 13, Tab. 21).

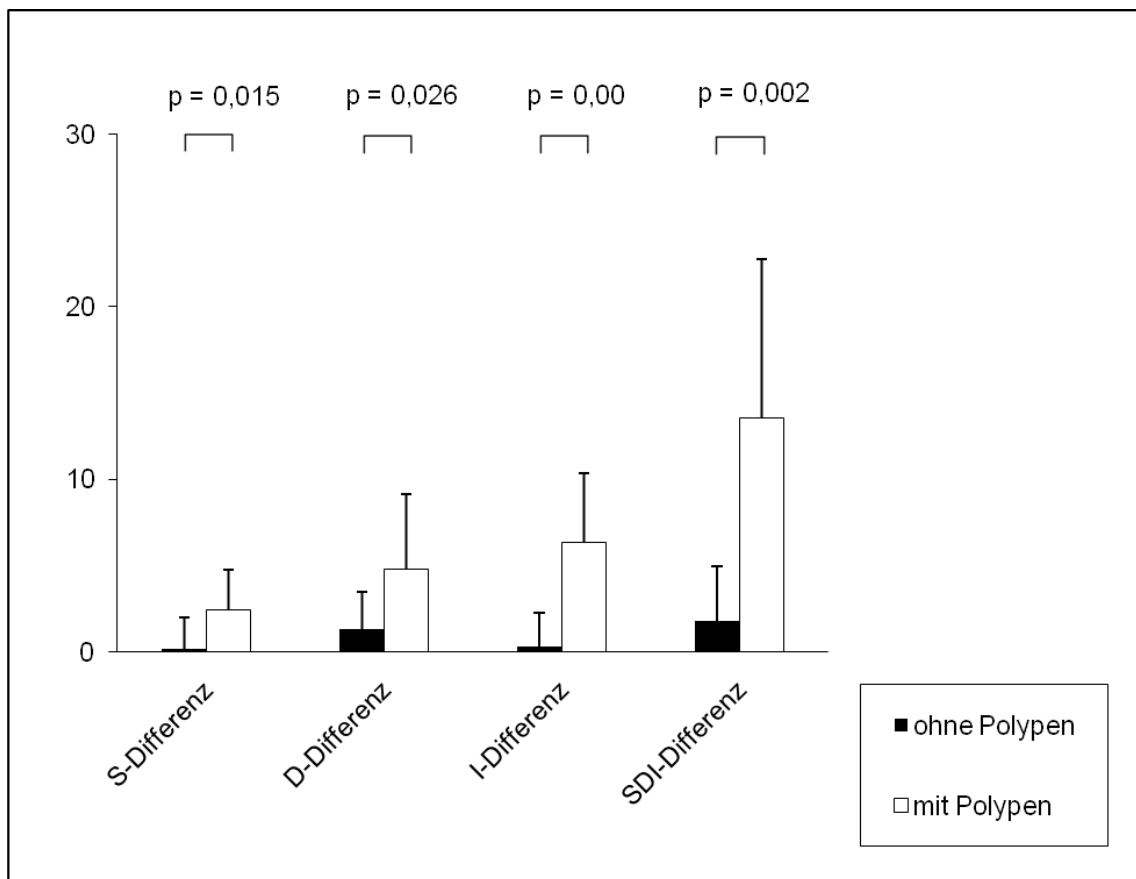


Abbildung 13: Mittelwertdifferenzen der im Riechtest erreichten Punkte und Standardabweichungen zwischen den beiden Sitzungen in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen unter Angabe der Signifikanz im t-Test für unabhängige Stichproben

		n	MW	SD	SEM
S-Differenz	Keine Polypen	18	0,17	1,83	0,43
	Polypen	11	2,41	2,34	0,71
D-Differenz	Keine Polypen	18	1,33	2,17	0,51
	Polypen	11	4,82	4,29	1,29
I-Differenz	Keine Polypen	18	0,28	1,96	0,46
	Polypen	11	6,36	3,98	1,20
SDI-Differenz	Keine Polypen	18	1,78	3,20	0,76
	Polypen	11	13,59	9,20	2,77

Tabelle 21: Mittelwertdifferenzen der Riechtest-Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

### 3.2.5 Korrelation nach Pearson

Die Zusammenhänge zwischen den Entzündungsparametern aus der nasalen Lavage bzw. aus der Testung mittels NIOX-MINO®, den vor Kortisonstoß erreichten Punkten im Riechtest mittels Sniffin`Sticks, dem Alter der Patienten und der Dauer der Riechstörung wurden durch Korrelationsanalysen nach Pearson (vgl. Tab. 22 und 23) untersucht. Dem schlossen sich die Korrelation der Mittelwertdifferenzen sowie die Betrachtung dieser Änderungen im Zusammenhang mit dem Alter und der Dauer der Riechstörung an (vgl. Tab. 24 und 25).

		IgE t0	IL-8 t0	G-CSF t0	ECP t0	NO re t0	NO li t0
IgE t0	r (n.Pearson)		0,10	-0,09	0,17	-0,18	-0,23
	p (2-seitig)		0,61	0,64	0,38	0,41	0,29
	n		29	29	29	24	24
IL-8 t0	r (n.Pearson)			0,01	-0,03	-0,18	-0,18
	p (2-seitig)			0,95	0,89	0,40	0,41
	n			29	29	24	24
G-CSF t0	r (n.Pearson)				0,08	-0,16	-0,18
	p (2-seitig)				0,68	0,45	0,41
	n				29	29	24
ECP t0	r (n.Pearson)					0,09	0,02
	p (2-seitig)					0,67	0,93
	n					24	24
NO re t0	r (n.Pearson)						0,96**
	p (2-seitig)						0,00
	n						24

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 22: Korrelation nach Pearson zwischen den Entzündungsparametern vor Kortisonstoß (Zeitpunkt t0)



		Alter	Dauer	S t0	D t0	I t0	SDI t0
IgE t0	r (n.Pearson)	0,10	0,02	-0,01	-0,10	-0,13	-0,11
	p (2-seitig)	0,62	0,94	0,97	0,59	0,49	0,58
	n	29	29	29	29	29	29
IL-8 t0	r (n.Pearson)	0,09	0,02	-0,21	0,12	0,25	0,10
	p (2-seitig)	0,64	0,94	0,28	0,55	0,20	0,59
	n	29	29	29	29	29	29
G-CSF t0	r (n.Pearson)	0,07	-0,11	0,24	-0,22	-0,15	-0,09
	p (2-seitig)	0,71	0,56	0,21	0,25	0,44	0,66
	n	29	29	29	29	29	29
ECP t0	r (n.Pearson)	0,36	-0,15	-0,14	-0,20	-0,14	-0,18
	p (2-seitig)	0,06	0,43	0,48	0,29	0,48	0,34
	n	29	29	29	29	29	29
NO re t0	r (n.Pearson)	-0,47*	0,17	0,33	0,29	0,33	0,35
	p (2-seitig)	0,020	0,42	0,12	0,17	0,12	0,09
	n	24	24	24	24	24	24
NO li t0	r (n.Pearson)	-0,44*	0,19	0,28	0,27	0,26	0,30
	p (2-seitig)	0,033	0,37	0,18	0,21	0,23	0,16
	n	24	24	24	24	24	24

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 23: Korrelation nach Pearson zwischen den Entzündungsparametern vor Kortisonstoß (Zeitpunkt t0) und dem Alter der Patienten, der Dauer der Riechstörung und den im Riechtest mittels Sniffin`Sticks erreichten Punkten vor Kortisonstoß (Zeitpunkt t0)

Es ließ sich lediglich ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Stickstoffmonoxid, welches seitengetreunt untersucht wurde, finden, welcher in Abb. 14 a und b grafisch dargestellt ist.

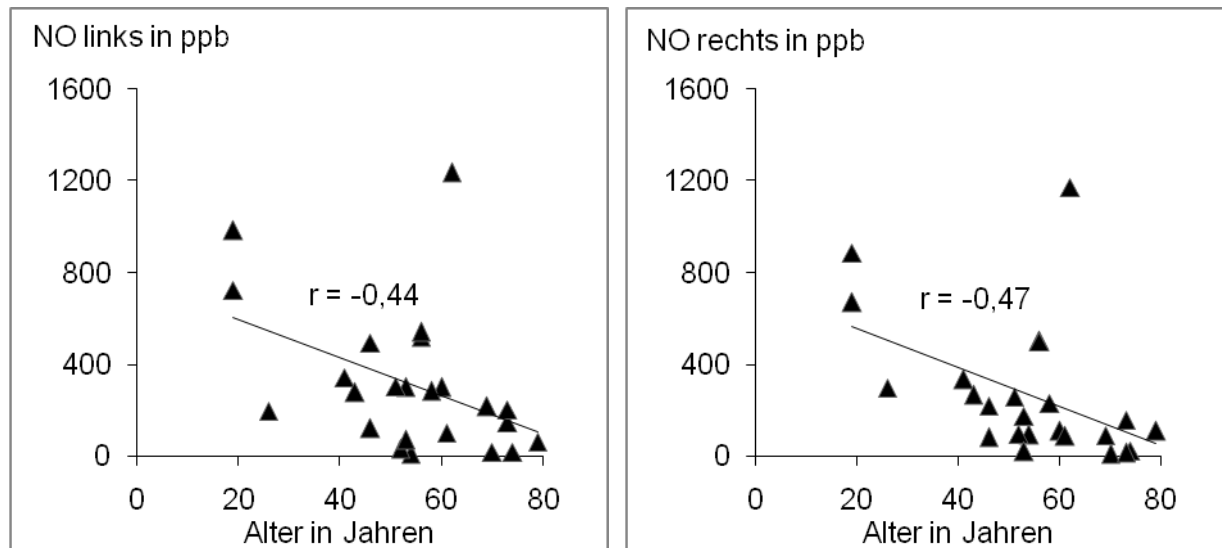


Abb. 14: Korrelation zwischen Alter und Stickstoffmonoxid der linken und rechten Nasenseite

		IgE-Diff	IL-8-Diff	G-CSF-Diff	ECP-Diff	NO-Diff re	NO-Diff li
IgE t0	r (n.Pearson)	0,00	0,23	0,03	-0,04	-0,08	-0,09
	p (2-seitig)	0,99	0,23	0,90	0,86	0,73	0,68
	n	27	29	27	29	24	24
IL-8 t0	r (n.Pearson)	-0,24	-0,79	0,01	-0,03	0,09	0,07
	p (2-seitig)	0,23	0,00	0,96	0,87	0,68	0,75
	n	27	29	27	29	24	24
G-CSF t0	r (n.Pearson)	-0,03	-0,08	-0,91	-0,14	-0,13	-0,14
	p (2-seitig)	0,87	0,67	0,00	0,48	0,54	0,53
	n	27	29	27	29	24	24
ECP t0	r (n.Pearson)	0,83	-0,02	-0,09	-0,94	-0,26	-0,18
	p (2-seitig)	0,00	0,94	0,66	0,00	0,21	0,41
	n	27	29	27	29	24	24
NO re t0	r (n.Pearson)	-0,09	0,06	0,18	-0,09	-0,66	-0,50
	p (2-seitig)	0,68	0,80	0,43	0,67	0,00	0,013
	n	24	24	22	24	24	24
NO li t0	r (n.Pearson)	-0,14	0,07	0,20	-0,04	-0,57	-0,54
	p (2-seitig)	0,51	0,74	0,37	0,85	0,004	0,007
	n	24	24	22	24	24	24

Tabelle 24: Korrelation nach Pearson zwischen den Entzündungsparametern vor Kortisonstoß (Zeitpunkt t0) und den Differenzwerten der beiden Sitzungen

		S-Diff	D-Diff	I-Diff	SDI-Diff
IgE t0	r (n.Pearson)	0,18	0,27	0,24	0,28
	p (2-seitig)	0,34	0,16	0,21	0,14
	n	29	29	29	29
IL-8 t0	r (n.Pearson)	0,00	-0,03	-0,06	-0,04
	p (2-seitig)	0,98	0,90	0,75	0,84
	n	29	29	29	29
G-CSF t0	r (n.Pearson)	-0,34	0,14	0,00	-0,03
	p (2-seitig)	0,08	0,48	0,99	0,86
	n	29	29	29	29
ECP t0	r (n.Pearson)	-0,05	0,10	-0,10	-0,02
	p (2-seitig)	0,80	0,60	0,60	0,91
	n	29	29	29	29
NO re t0	r (n.Pearson)	-0,68	-0,13	-0,24	-0,20
	p (2-seitig)	0,75	0,54	0,25	0,36
	n	24	24	24	24
NO li t0	r (n.Pearson)	0,00	-0,19	-0,17	-0,17
	p (2-seitig)	1,00	0,37	0,43	0,44
	n	24	24	24	24

Tabelle 25: Korrelation nach Pearson zwischen den Entzündungsparametern einschließlich Stickstoffmonoxid vor Kortisonstoß (Zeitpunkt t0) und den Differenzwerten der im Riechtest mittels Sniffin`Sticks erreichten Punkten zwischen den beiden Sitzungen

### 3.3 Varianzanalysen

#### 3.3.1 Zwischen den ätiologischen Gruppen

Mittels univariater Varianzanalyse wurde die Hypothese untersucht, dass alle Gruppenmittelwerte der einzelnen Variablen (IgE, IL-5, usw.) in der Grundgesamtheit identisch sind. Die verschiedenen Untersuchungsgruppen umfassen nach der Ätiologie gesunde Kontrollprobanden (Gruppe 0), Patienten mit posttraumatischer RS (Gruppe 1), Patienten mit sinuassaler RS entweder ohne (Gruppe 2) oder mit Indikation zum Kortisonstoß (Gruppe 3).

Für IL-8 ( $F(3; 113) = 3,26$ ;  $p = 0,024$ ) und ECP ( $F(3; 113) = 3,18$ ;  $p = 0,027$ ) weisen die

ätiologischen Gruppen auch in der Grundgesamtheit unterschiedlich hohe Mittelwerte auf. Ein nicht signifikanter Trend findet sich für IgE ( $F(3; 111) = 2,52$ ;  $p = 0,06$ ) sowie für G-CSF ( $F(3; 113) = 2,46$ ;  $p = 0,07$ ). Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege lässt keine Unterscheidung zwischen den ätiologischen Gruppen zu (vgl. Tab. 26).

	Gruppe	n	MW	SD	df	F	p
IgE	0	30	0,91	0,43	3;111	2,52	0,06
	1	25	1,59	1,09			
	2	31	1,56	1,07			
	3	29	1,45	1,47			
IL-8	0	30	1537,4	2413,7	3;113	3,26	0,024
	1	27	601,7	607,55			
	2	31	632,55	822,14			
	3	29	681,34	598,81			
G-CSF	0	30	8,59	16,4	3;113	2,46	0,07
	1	27	18,63	40,85			
	2	31	33,39	61,7			
	3	29	60,05	134,18			
ECP	0	30	0,57	0,57	3;113	3,18	0,027
	1	27	0,76	1,01			
	2	31	1,38	1,52			
	3	29	1,99	3,4			
NO rechts	0	30	377,63	240,07	3;86	1,29	0,28
	1	15	265,87	142,35			
	2	21	327,71	204,66			
	3	24	266,29	292,13			
NO links	0	30	418,37	279,14	3;86	1,23	0,30
	1	15	273,27	176,39			
	2	21	341,90	248,17			
	3	24	312,21	310,33			

Tabelle 26: Varianzanalyse zwischen den ätiologischen Gruppen bezüglich der Entzündungsparameter

Die Patientengruppen weisen auch in der Grundgesamtheit einen unterschiedlich hohen durchschnittlichen Schwellenwert ( $F(3; 113) = 21,19$ ;  $p = 0,00$ ), Diskriminationswert ( $F(3; 113) = 25,88$ ;  $p = 0,00$ ), Identifikationswert ( $F(3; 113) = 32,29$ ;  $p = 0,00$ ), SDI-Wert ( $F(3; 113) = 38,03$ ;  $p = 0,00$ ) und Geschmacksspray-Wert ( $F(3; 113) = 3,27$ ;  $p = 0,024$ ) auf (vgl. Tab. 27).

	Gruppe	n	MW	SD	df	F	p
S	0	30	7,73	2,39	3;113	21,19	0,00
	1	27	3,23	2,71			
	2	31	3,49	3,3			
	3	29	2,69	2,44			
D	0	30	13,5	1,59	3;113	25,88	0,00
	1	27	8,22	3,55			
	2	31	8,81	2,93			
	3	29	7,55	3,2			
I	0	30	14,37	1,27	3;113	32,29	0,00
	1	27	6,52	3,95			
	2	31	8,29	4,00			
	3	29	6,76	4,04			
SDI	0	30	35,59	3,62	3;113	38,03	0,00
	1	27	17,97	9,07			
	2	31	20,59	8,43			
	3	29	17,00	8,34			
Geschmacks- spray	0	30	4,00	0,00	3;112	3,27	0,024
	1	27	3,67	0,68			
	2	31	3,93	0,25			
	3	29	3,76	0,58			

Tabelle 27: Varianzanalyse zwischen den ätiologischen Gruppen bezüglich der Riech- und Geschmackstest-Ergebnisse

Für den SNOT 22 ( $F(3; 112) = 5,71$ ;  $p = 0,001$ ) und RSBI ( $F(3; 112) = 5,19$ ;  $p = 0,002$ ) weisen die ätiologischen Gruppen auch in der Grundgesamtheit unterschiedlich hohe Mittelwerte auf (vgl. Tab. 28).

	Gruppe	n	MW	SD	df	F	p
BDI	0	30	3,83	4,29	3;113	0,64	0,59
	1	27	4,52	4,73			
	2	31	5,42	5,28			
	3	29	5,66	7,87			
SNOT 22	0	30	12,23	11,65	3;112	5,71	0,001
	1	27	19,33	10,67			
	2	30	26,73	17,4			
	3	29	23,24	15,82			
RSBI	0	30	6,5	10,75	3;112	5,19	0,002
	1	27	15,19	11,04			
	2	30	18,1	15,74			
	3	29	19,83	17,72			

Tabelle 28: Varianzanalyse zwischen den ätiologischen Gruppen bezüglich der Ergebnisse der Fragebögen

Mit der einfaktoriellen ANOVA ließ sich nur feststellen, dass es in einer Gruppe von Mittelwerten signifikante Unterschiede gibt. Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Tests ermöglichen durch paarweise Mittelwertvergleiche Aussagen darüber, welche Mittelwerte sich signifikant unterscheiden.

Das Ergebnis für Interleukin-8 beim Vergleich Gesunder mit Patienten posttraumatischer bzw. sinusalen Riechstörung ist ambivalent zu betrachten. Zieht man den Rückschluss, dass die Gesunden auch in der Grundgesamtheit einen höheren IL-8-Wert als die posttraumatischen und die sinusalen Patienten aufweisen, begeht man mit einer Wahrscheinlichkeit von 6,4 % einen Irrtum. Es ist auch möglich, dass der IL-8-Wert bei den Gesunden kleiner ist als bei denen mit posttraumatischer oder sinusalen Riechstörung (untere Grenze des 95 %-KI = - 32,83 bzw. -30,22). In vorliegender Stichprobe haben Gesunde im Durchschnitt einen um 935,70 pg/ml höheren IL-8-Wert als Posttraumatische bzw. einen um 904,85 pg/ml höheren als Patienten mit sinusalen RS. Bezüglich des

Interleukins-8 ist jedoch keine Unterscheidung zwischen den ätiologischen Gruppen von Riechstörungen möglich.

Signifikant niedrigere ECP-Werte finden sich für die Gesunden im Vergleich zu den sinunasalen Patienten vor Kortisonstoß, was so auch in der Grundgesamtheit anzunehmen ist. Mit 95 %-iger Wahrscheinlichkeit liegt der Mittelwert der Sinunasalen vor Kortisonstoß zwischen 0,59 ng/ml bis 2,78 ng/ml höher (vgl. Tab. 29).

	Gruppe		Mittlere Differenz I-J	Standard- fehler	p*	95%-KI	
	I	J				untere Grenze	obere Grenze
IL-8	0	1	935,70	360,65	0,064	-32,83	1904,24
		2	904,85	348,19	0,064	-30,22	1839,92
		3	856,06	354,05	0,10	-94,74	1806,85
	1	0	-935,70	360,65	0,064	-1904,24	32,83
		2	-30,85	357,89	1,00	-991,96	930,26
		3	-79,65	363,59	1,00	1056,06	896,76
	2	0	-904,85	348,19	0,064	-1839,92	30,22
		1	30,85	357,89	1,00	-930,26	991,96
		3	-48,80	351,23	1,00	-992,02	894,43
	3	0	-856,06	354,05	0,10	-1806,85	94,74
		1	79,65	363,59	1,00	896,76	1056,06
		2	48,80	351,23	1,00	894,43	992,02
ECP	0	1	-0,20	0,52	1,00	-1,58	1,19
		2	-0,82	0,50	0,63	-2,16	0,52
		3	-1,42	0,51	0,036	-2,78	-0,06
	1	0	0,20	0,52	1,00	-1,19	1,58
		2	-0,62	0,51	1,00	-2,00	0,76
		3	-1,22	0,52	0,12	-2,62	0,17
	2	0	0,82	0,50	0,63	-0,52	2,16
		1	0,62	0,51	1,00	-0,76	2,00
		3	-0,60	0,50	1,00	-1,95	0,75
	3	0	1,42	0,51	0,036	0,06	2,78
		1	1,22	0,52	0,12	-0,17	2,62
		2	0,60	0,50	1,00	-0,75	1,95

\* Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche

Tabelle 29: Paarweise Vergleiche der Mittelwertdifferenz für IL-8 und ECP innerhalb der Gruppen



Post-hoc-Mehrfachvergleiche ergaben weiterhin signifikante Unterschiede in den Riechtest-Einzel- und -Gesamt-Ergebnissen zwischen den Gesunden und den verschiedenen Riechstörungen. Eine Differenzierung zwischen den einzelnen ätiologischen Gruppen ist allerdings nicht möglich (vgl. Tab. 30).

	Gruppe		Mittlere Differenz I-J	Standard- fehler	p*	95%-KI	
	I	J				untere Grenze	obere Grenze
S	0	1	4,49	0,73	0,00	2,54	6,45
		2	4,23	0,70	0,00	2,35	6,12
		3	5,04	0,71	0,00	3,12	6,95
D	0	1	5,28	0,77	0,00	3,22	7,34
		2	4,69	0,74	0,00	2,71	6,68
		3	5,95	0,75	0,00	3,93	7,97
I	0	1	7,85	0,93	0,00	5,35	10,35
		2	6,08	0,90	0,00	3,66	8,49
		3	7,61	0,91	0,00	5,16	10,06
SDI	0	1	17,62	2,03	0,00	12,18	23,06
		2	15,00	1,96	0,00	9,75	20,26
		3	18,59	1,99	0,00	13,25	23,94

\* Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche

Tabelle 30: Paarweise Vergleiche der Mittelwertdifferenz für das Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations- sowie SDI-Testergebnis zwischen den Gesunden und den verschiedenen ätiologischen Gruppen von Riechstörungen

Ebenfalls signifikant unterschied sich das Ergebnis des Geschmacksspray-Tests der Gesunden von dem der Patienten mit posttraumatischer Riechstörung ( $p = 0,004$ ). Gesunde haben im SNOT 22 und im RSBI signifikant niedrigere Mittelwerte als Patienten mit sinunasaler RS, was so auch in der Grundgesamtheit angenommen werden kann (vgl. Tab. 31).

	Gruppe		Mittlere Differenz I-J	Standard- fehler	p*	95%-KI	
	I	J				untere Grenze	obere Grenze
Geschmacks- spray	0	1	0,33	0,12	0,040	0,01	0,66
SNOT 22	0	2	-14,5	3,68	0,001	-24,37	-4,63
		3	-11	3,71	0,022	-20,96	-1,05
RSBI	0	2	-11,6	3,66	0,012	-21,43	-1,77
		3	13,33	3,69	0,003	-23,24	-3,41

\* Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche

Tabelle 31: Paarweise Vergleiche der Mittelwertdifferenz für den Geschmacksspray-Test und die zwei Fragebögen

### 3.3.2 Nach Veränderung des SDI-Summenwertes

Die 29 Patienten mit sinuasaler Riechstörung, die einen Kortisonstoß erhielten, wurden nun entsprechend der Veränderung ihres Riechtestergebnisses Gruppen zugeordnet, die mittels Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede untersucht wurden. Eine signifikante Verbesserung um mindestens sechs Punkte veranlasst die Zuordnung zur Gruppe 1, eine nicht-signifikante Veränderung zwischen drei und sechs Punkten zur Gruppe 0 sowie eine fehlende Veränderung ( $-3 < x \leq 3$ ) zur Gruppe -1. Abbildung 15 zeigt die Häufigkeitsverteilung entsprechend der Gruppenzuordnung.

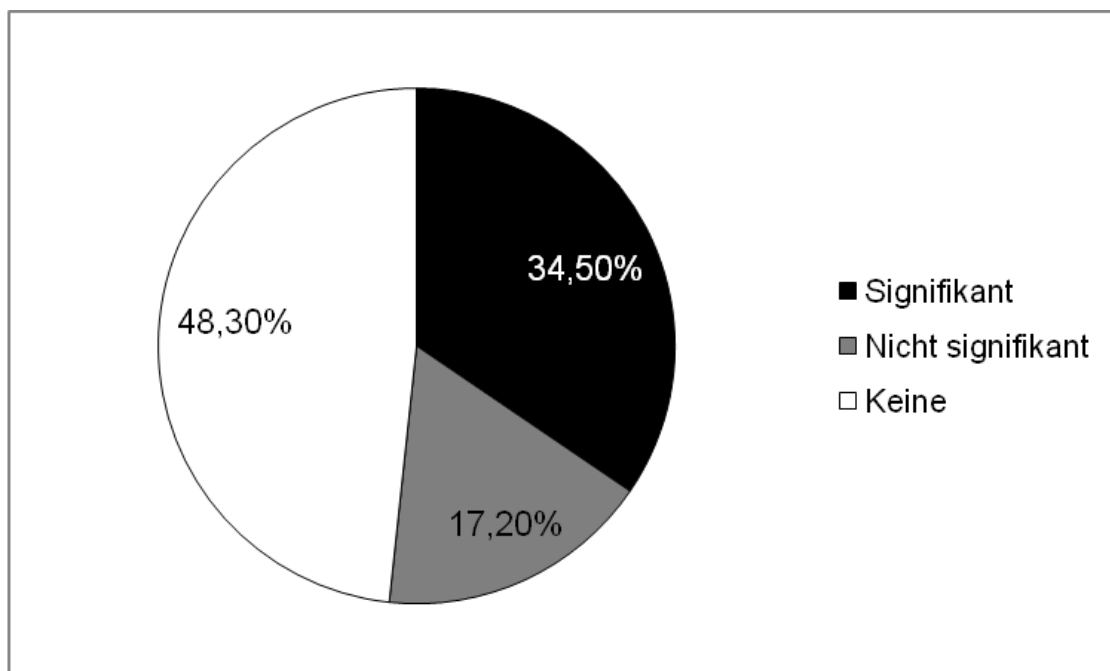


Abbildung 15: Einteilung der Patienten in Gruppen nach Verbesserung im SDI

Für die Entzündungsparameter aus der nasalen Lavage und das Stickstoffmonoxid aus den oberen Atemwegen zeigten sich zwischen den zugewiesenen Gruppen keine signifikant unterschiedlichen Änderungen zwischen den Sitzungen (vgl. Tab. 32).

	Gruppe	n	MW	SD	df	F	p
IgE-Diff	-1	14	0,05	0,39	2;24	0,17	0,84
	0	3	0	0			
	1	10	0,69	4,48			
IL-8-Diff	-1	14	-4,14	418,11	2;26	0,82	0,45
	0	5	116,6	237,44			
	1	10	-257	865,74			
G-CSF-Diff	-1	13	-27,81	110,36	2;24	1,16	0,33
	0	5	41,82	87,04			
	1	9	-66,33	163,24			
ECP-Diff	-1	14	-0,43	2,68	2;26	0,93	0,41
	0	5	0,27	1,67			
	1	10	-2,16	5,33			
NO-Diff rechts	-1	12	92,33	255,79	2;21	0,23	0,80
	0	3	74	155,64			
	1	9	148,44	160,64			
NO-Diff links	-1	12	93,42	269,03	2;21	0,24	0,79
	0	3	29,33	144,43			
	1	9	135	202,8			

Tabelle 32: Varianzanalyse zwischen den Gruppen nach Veränderung im SDI bezüglich der Änderung der Entzündungsparameter

Da die Gruppeneinteilung die Verbesserung im Sniffin`Sticks-Test bereits enthält, bedeutet die Signifikanz der Einzel- und Gesamtergebnisse keinen Zugewinn an Information. Auch für die drei Fragebögen ergeben sich keine signifikanten Änderungen in Abhängigkeit von der Gruppe, wobei auch nur acht der 29 Patienten bereit waren, die Fragebögen ein zweites Mal auszufüllen.

### 3.3.3 Zwischen An-, Hyp- und Normosmikern

Die 117 Patienten wurden entsprechend ihrer Riechleistung altersabhängig in An- (Gruppe 0), Hyp- (Gruppe 1) und Normosmiker (Gruppe 2) eingeteilt, um Unterschiede der Entzündungsparameter in Abhängigkeit von der Funktionsfähigkeit des olfaktorischen Systems festzustellen. In der Altersklasse 36 bis 53 Jahre werden Patienten mit einem Gesamt-SDI von über 29 Punkten als normosmisch, von unter 16 Punkten als anosmisch beurteilt. Zwischen 16 und 29 Punkten spricht man von einer verminderten Riechleistung (Hyposmie). Bei über 53-Jährigen reichen 28 Punkte aus, um eine normale Riechfunktion anzunehmen. Patienten zwischen 16 und 35 Jahren benötigen hingegen 32 Punkte. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Entzündungsparameter in Abhängigkeit von der Einteilung in An-, Hyp- und Normosmiker feststellen (vgl. Tab. 33). Ein nicht-signifikanter Trend zeigt sich für Interleukin-8 ( $F(2; 112) = 2,90; p = 0,06$ ) und Stickstoffmonoxid ( $F(2; 87) = 2,84; p = 0,06$ ) bzw.  $F(2; 87) = 2,54; p = 0,08$ ). Je besser das Riechvermögen, desto höher Interleukin-8 und Stickstoffmonoxid.

	Gruppe	n	MW	SD	df	F	p
IgE	0	39	1,59	1,36	2;112	1,58	0,21
	1	36	1,37	1,03			
	2	40	1,15	0,82			
IL-8	0	39	616,28	615,43	2;112	2,90	0,06
	1	37	675,91	823,37			
	2	41	1285,17	2104,66			
G-CSF	0	39	30,41	88,71	2;112	0,20	0,82
	1	37	36,06	88,80			
	2	41	24,80	56,56			
ECP	0	39	1,45	2,96	2;112	0,58	0,56
	1	37	0,97	1,19			
	2	41	1,12	1,38			
NO rechts	0	29	256,83	232,99	2;87	2,84	0,06
	1	26	289,73	216,91			
	2	35	388,83	240,60			
NO links	0	29	295,79	262,77	2;87	2,54	0,08
	1	26	300,54	241,12			
	2	35	426,60	279,98			

Tabelle 33: Varianzanalyse zwischen den Gruppen nach Einteilung der Riechleistung bezüglich der Entzündungsparameter

### 3.4 Geschlechtsabhängige Betrachtungen der Entzündungsparameter

Mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben wurde untersucht, ob die Entzündungsparameter geschlechtsabhängig verschieden unabhängig von der ätiologischen Gruppe sind. Dabei ließen sich lediglich für den Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor Unterschiede feststellen. Man kann auch in der Grundgesamtheit davon ausgehen, dass bei Männern G-CSF höher als bei Frauen ist. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % ist G-CSF bei Männern zwischen 6,66 und 66,86 pg/ml höher als bei Frauen (vgl. Tab. 34 und 35, Abb. 16).

		n	MW	SD	SEM
G-CSF	Frauen	62	12,95	16,04	2,04
	Männer	55	49,71	110,4	14,89

Tabelle 34: Geschlechtsabhängige Gruppenstatistik für G-CSF

t	df	p (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler	95 %-KI	
					untere Grenze	obere Grenze
G-CSF	-2,45	56,02	0,018	-36,76	15,03	-66,86   -6,66

Tabelle 35: t-Test bei unabhängigen Stichproben für G-CSF in Abhängigkeit vom Geschlecht

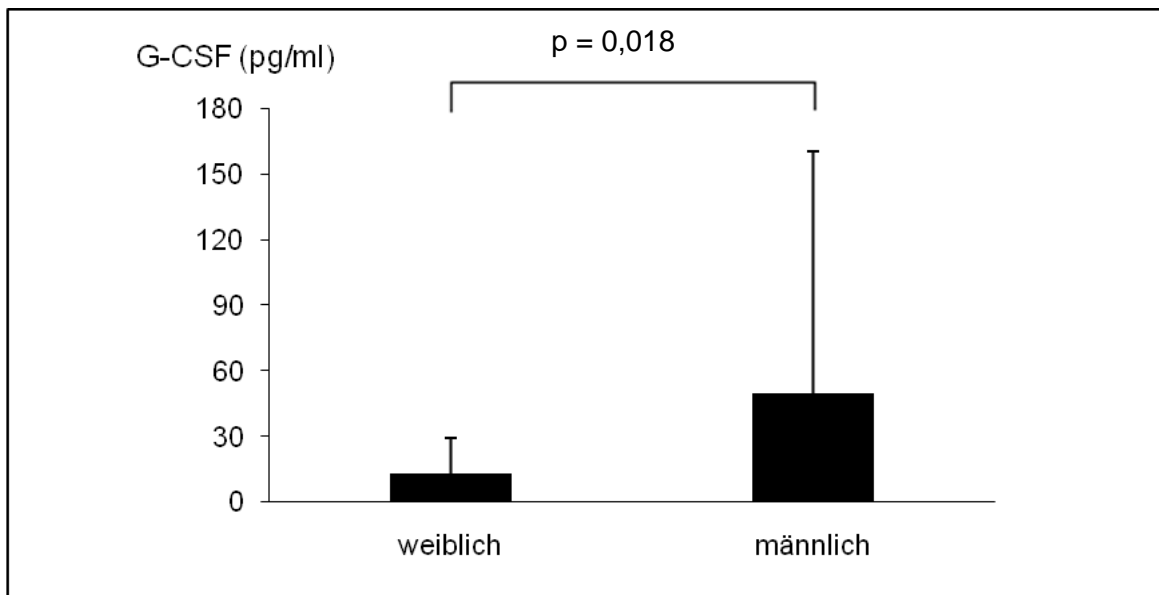


Abbildung 16: Vergleich der Mittelwerte von G-CSF für Frauen und Männer der gesamten Stichprobe

Bei Betrachtung der 30 gesunden Kontrollprobanden ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Höhe der Entzündungsparameter zwischen Männern und Frauen finden, jedoch ein signifikant höherer SDI-Wert bei den gesunden Frauen im Vergleich zu den gesunden Männern und ein nicht-signifikanter Trend für den Schwellenwert (vgl. Tab. 36 und 37).

		n	MW	SD	SEM
SDI	Frauen	18	36,64	3,86	0,91
	Männer	12	34,02	2,64	0,76
Schwellenwert	Frauen	18	8,42	2,71	0,64
	Männer	12	6,69	1,32	0,38

Tabelle 36: Vergleich von SDI- und Schwellenwert für gesunde Männer und Frauen

	t	df	p (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler	95 %-KI	
						untere Grenze	obere Grenze
SDI	2,05	28	0,050	2,62	1,28	0	5,24
Schwelle	2,04	28	0,051	1,73	0,85	0	3,46

Tabelle 37: t-Test bei unabhängigen Stichproben für SDI- und Schwellenwert der gesunden Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Geschlecht

### 3.5 Korrelationsanalysen nach Pearson für die gesamte Stichprobe

Die Dauer der Riechstörung korreliert schwach negativ mit dem SDI-Wert ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,026$ ), das heißt, dass das Riechtestergebnis umso schlechter ausfällt, je länger die Riechstörung besteht. Schwach negative Korrelationen bestehen auch für das Alter der Patienten mit dem Diskriminations-, Identifikations- und SDI-Wert. Wie bereits für die Patienten mit sinu-asaler Riechstörung vor Kortisonstoß festgestellt, findet sich auch in der gesamten Stichprobe der negative Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege. Letzteres korreliert außerdem positiv mit den Ergebnissen des Diskriminations-, Identifikations- und Gesamt-SDI-Tests. Weitere, allenfalls schwache Korrelationen zwischen den Entzündungsparametern IgE und IL-8 mit Ergebnissen des Sniffin`Sticks-Test sind der Tab. 38 zu entnehmen.

		IgE	IL-8	G-CSF	ECP	NO re	NO li	Alter	Dauer
S	r Pearson)	0,00	0,14	0,01	-0,08	-0,05	-0,04	-0,18	-0,23
	p (2-seitig)	0,97	0,14	0,89	0,41	0,62	0,71	0,05	0,01
	n	115	117	117	117	90	90	117	117
D	r (Pearson)	-0,20*	0,17	-0,14	-0,10	0,32**	0,31**	-0,21*	-0,17
	p (2-seitig)	0,031	0,07	0,14	0,27	0,002	0,004	0,021	0,07
	n	115	117	117	117	90	90	117	117
I	r (Pearson)	-0,23*	0,20*	-0,12	-0,07	0,28**	0,23*	-0,21*	-0,16
	p (2-seitig)	0,014	0,028	0,21	0,48	0,007	0,028	0,026	0,08
	n	115	117	117	117	90	90	117	117
SDI	r (Pearson)	-0,17	0,19*	-0,09	-0,09	0,29**	0,25*	-0,22*	-0,21*
	p (2-seitig)	0,07	0,039	0,31	0,34	0,006	0,019	0,017	0,026
	n	115	117	117	117	90	90	117	117
BDI	r (Pearson)	0,03	-0,14	0,00	-0,09	-0,05	-0,04	0,15	0,11
	p (2-seitig)	0,74	0,12	1,00	0,36	0,62	0,71	0,11	0,26
	n	115	117	117	117	90	90	117	117
SNOT 22	r (Pearson)	0,11	-0,20*	0,08	0,05	-0,11	-0,06	-0,02	0,12
	p (2-seitig)	0,23	0,030	0,38	0,60	0,29	0,60	0,84	0,22
	n	114	116	116	116	90	90	116	116
RSBI	r (Pearson)	0,06	-0,15	0,02	0,03	-0,17	-0,14	0,02	0,11
	p (2-seitig)	0,562	0,119	0,858	0,721	0,111	0,201	0,854	0,26
	n	114	116	116	116	90	90	116	116
Alter	r (Pearson)	0,13	-0,01	0,04	0,10	-0,37**	-0,36**		0,11
	p (2-seitig)	0,16	0,95	0,71	0,29	0,00	0,00		0,26
	n	115	117	117	117	90	90		117
Dauer	r (Pearson)	0,12	-0,10	-0,02	0,03	0,09	0,07	0,11	
	p (2-seitig)	0,21	0,28	0,81	0,78	0,42	0,50	0,26	
	n	115	117	117	117	90	90	117	

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 38: Korrelation zwischen den Entzündungsparametern, Alter der Patienten, Dauer der Riechstörung und den SDI-Werten sowie Ergebnissen der Fragebögen

### 3.6 Auswertungen der Fragebögen

#### 3.6.1 Beck-Depressions-Inventar

Alle Patienten füllten den Fragebogen vollständig aus. 21 Fragen mit einer Vergabe von jeweils zwischen 0 und 3 Punkten ergeben im Summenwert zwischen 0 und 63 Punkten. In der weltweiten Depressions-Fachliteratur wird ein Cut-off von 10 Punkten empfohlen, das heißt, BDI-Summenwerte von kleiner als 11 sprechen für eine nicht-depressive Stimmungslage, solche von größer 10 für eine depressive. Ab einer Punktzahl von 18 wird eine klinische Relevanz angenommen. In Tab. 39 sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für die gesamte Stichprobe und die einzelnen ätiologischen Gruppen zusammengefasst, wobei Varianzanalysen zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen ließen.

	n	MW	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamte Stichprobe	117	4,86	5,68	3	0	28
Gesunde	30	3,83	4,29	3	0	14
Posttraumatische	27	4,52	4,73	4	0	17
Sinunasale ohne Kortison	29	5,42	5,28	3	0	15
Sinunasale mit Kortison	31	5,66	7,87	3	0	28

Tabelle 39: Deskriptive Statistik für das Beck-Depressions-Inventar

#### 3.6.2 Sinonasal-Outcome-Test 22

Ein Patient aus der Gruppe der sinunasalen RS ohne Indikation zum Kortisonstoß war nicht zur Beantwortung des Fragebogens bereit, so dass die Ergebnisse von 116 (99,15 %) Patienten zur Auswertung zur Verfügung standen. Diese sind in Tab. 40 dargestellt. Das Ergebnis der Fragebögen ergibt sich aus der Addition der 22 Einzelfragen, die ein Symptom mit 0 bis 5 Punkten bewerten, so dass die zu vergebenden Resultate von 0 bis 110 reichen.



	n	MW	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamte Stichprobe	116	20,39	15,08	19,5	0	83
Gesunde	30	12,23	11,66	16	0	42
Posttraumatische	27	19,33	10,67	20,5	5	44
Sinunasale ohne Kortison	29	26,73	17,4	20	0	83
Sinunasale mit Kortison	31	23,24	15,82	20	3	76

Tabelle 40: Deskriptive Statistik für den Sinusal-Outcome-Test 22

Varianzanalysen zwischen den ätiologischen Gruppen ergaben, dass Gesunde im SNOT 22 signifikant niedrigere Punktzahlen als Patienten mit sinusalen RS erreichten (vgl. Abb. 17).

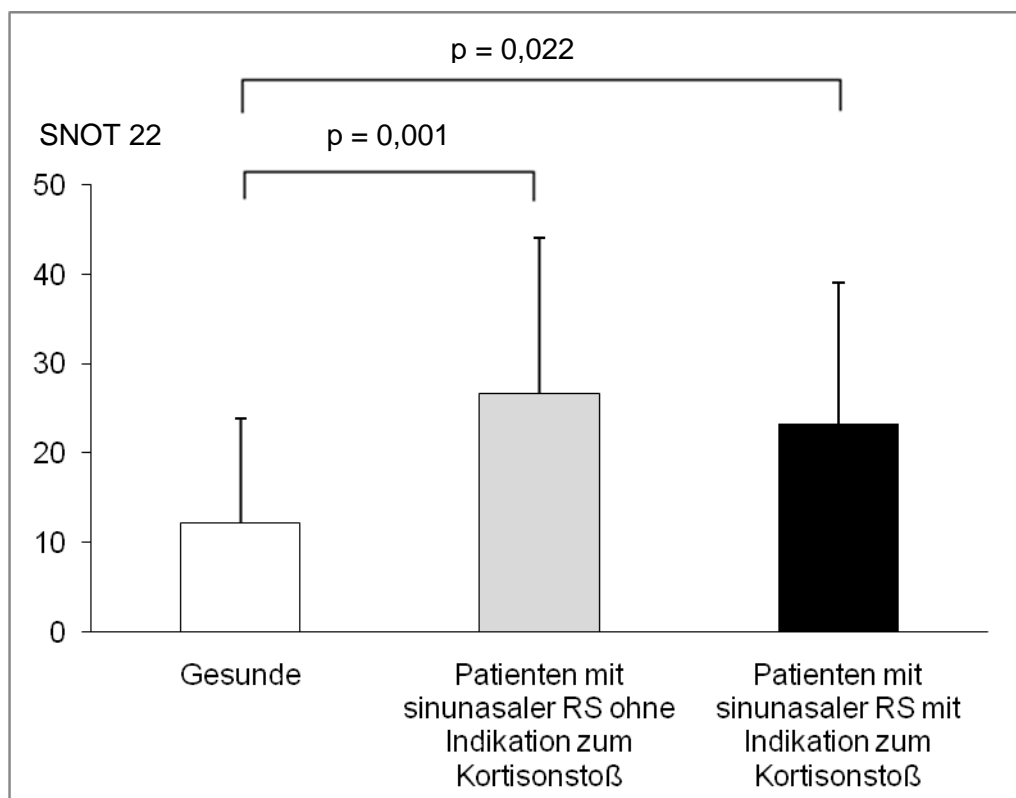


Abbildung 17: Signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Gesunden und den Patienten mit sinusalen Riechstörungen der im SNOT 22 erreichten Punkte

### 3.6.3 Rhinosinusitis-Behinderungs-Index

116 (99,15 %) der 117 Patienten beantworteten den RSBI. Dabei sind jeweils zwischen 0 und 4 Punkten bei den insgesamt 30 Fragen zu vergeben, so dass sich die Gesamtpunktzahl im Bereich zwischen 0 und 120 befindet. Für die Gesamt- und Einzelgruppe(n) vorliegender Datenerhebung sind die Ergebnisse in Tab. 41 aufgeführt.

	n	MW	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamte Stichprobe	116	14,85	14,93	11	0	74
Gesunde	30	6,5	10,75	10	0	57
Posttraumatische	27	15,19	11,04	13	0	47
Sinunasale ohne Kortison	29	18,1	15,74	12	0	66
Sinunasale mit Kortison	31	19,83	17,72	12	0	74

Tabelle 41: Deskriptive Statistik des Rhinosinusitis-Behinderungs-Index

Varianzanalysen zwischen den ätiologischen Gruppen ergaben, dass Gesunde im RSBI signifikant niedrigere Punktzahlen als Patienten mit sinunasaler Riechstörung erreichten (vgl. Abb. 18).

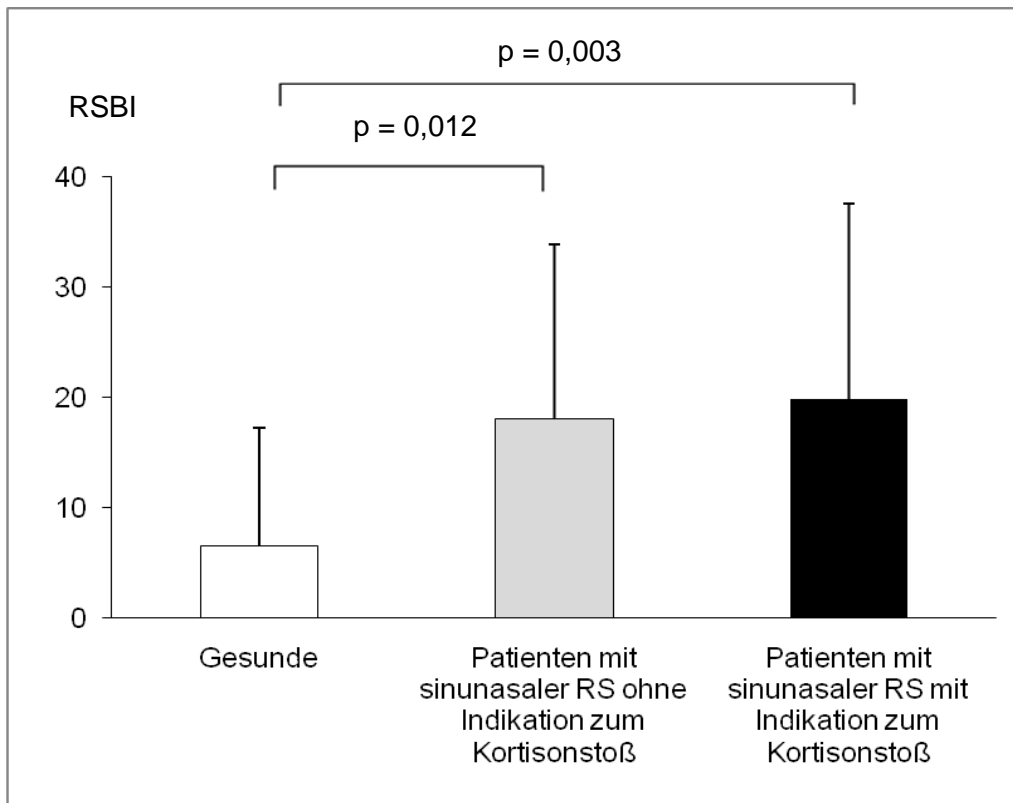


Abbildung 18: Signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Gesunden und den Patienten mit sinunasaler Riechstörung der im RSBI erreichten Punkte

Der Rhinosinusitis-Behinderungs-Index schließt mit einer siebenstufigen Symptomskala, mit Hilfe derer die Gesamtstärke der Nasen- und Nasennebenhöhlen-Probleme eingeschätzt werden soll. Ein bis zwei Punkte sprechen für geringe, drei bis fünf Punkte für mittelgradige und sechs bis sieben Punkte für schwerwiegende Einschränkungen (vgl. Tab. 42).

	n	MW	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamte Stichprobe	117	2,62	2,23	2	0	7
Gesunde	30	1,17	0,7	1	0	4
Posttraumatische	27	1,11	1,85	0	0	6
Sinunasale ohne Kortison	29	4,06	2,02	4	0	7
Sinunasale mit Kortison	31	4	1,96	4	0	7

Tabelle 42: Deskriptive Statistik der Gesamtstärke der Nasen- und Nasennebenhöhlen-Probleme

Den Gesamtscore des Rhinosinusitis-Behinderungs-Indexes kann man in fünf Schweregrad-Klassen einteilen (siehe 2. 4. 3, Tab. 1), deren Zuordnung abhängig von der Ätiologie der olfaktorischen Einbußen in Tab. 43 dargestellt ist. Die Klassenhäufigkeiten zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

	Gesunde	Posttraumatische	Sinunasale ohne Indikation zum	Sinunasale mit Kortisonstoß
Klasse 1	29	21	23	21
Klasse 2	0	6	5	5
Klasse 3	1	0	2	2
Klasse 4	0	0	0	1
Klasse 5	0	0	0	0

Tabelle 43: Anzahl der vertretenen Patienten pro ätiologischer Gruppe bei Einteilung in Schweregrad-Klassen an Hand des RSBI-Gesamtscores

### 3.6.4 Weiterführende Betrachtungen zu den Fragebögen

Geschlechtsabhängig fanden sich keine signifikanten Unterschiede der errechneten Gesamtpunktzahlen der Fragebögen. Bei der Betrachtung nach dem Vorhandensein von Polypen zeigte die im Rahmen des Rhinosinusitis-Behinderungs-Index gestellte Frage nach der Gesamtstärke der Nasen- und Nasennebenhöhlen-Probleme einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Polypen (vgl. Tab. 44 und 45).

		n	MW	SD	SEM
BDI	keine Polypen	18	5,50	7,91	1,86
	Polypen	11	5,91	8,18	2,47
SNOT 22	keine Polypen	18	20,28	11,69	2,76
	Polypen	11	28,09	20,66	6,23
RSBI	keine Polypen	18	15,78	13,25	3,12
	Polypen	11	26,46	22,43	6,76
VAS	keine Polypen	18	3,39	1,85	0,44
	Polypen	11	5,00	1,79	0,54

Tabelle 44: Ergebnisse der Fragebögen in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

	t	df	p (2-seitig)
BDI	-0,13	27	0,90
SNOT 22	-1,31	27	0,20
RSBI	-1,62	27	0,12
VAS	-2,3	27	0,029

Tabelle 45: t-Test bei unabhängigen Stichproben für die Fragebogen-Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Korrelationsanalysen nach Pearson ergaben, dass die Ergebnisse aller drei Fragebögen einen signifikanten, deutlich linearen Zusammenhang aufweisen (vgl. Tab. 46, Abb. 19, 20 und 21).

		BDI	SNOT 22	RSBI
BDI	r (n.Pearson)		0,60**	0,64**
	p (2-seitig)		0,00	0,00
	n		116	116
SNOT 22	r (n.Pearson)	0,60**		0,77**
	p (2-seitig)	0,00		0,00
	n	116		116
RSBI	r (n.Pearson)	0,64**	0,77**	
	p (2-seitig)	0,00	0,00	
	n	116	116	

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 46: Korrelation zwischen den Fragebögen

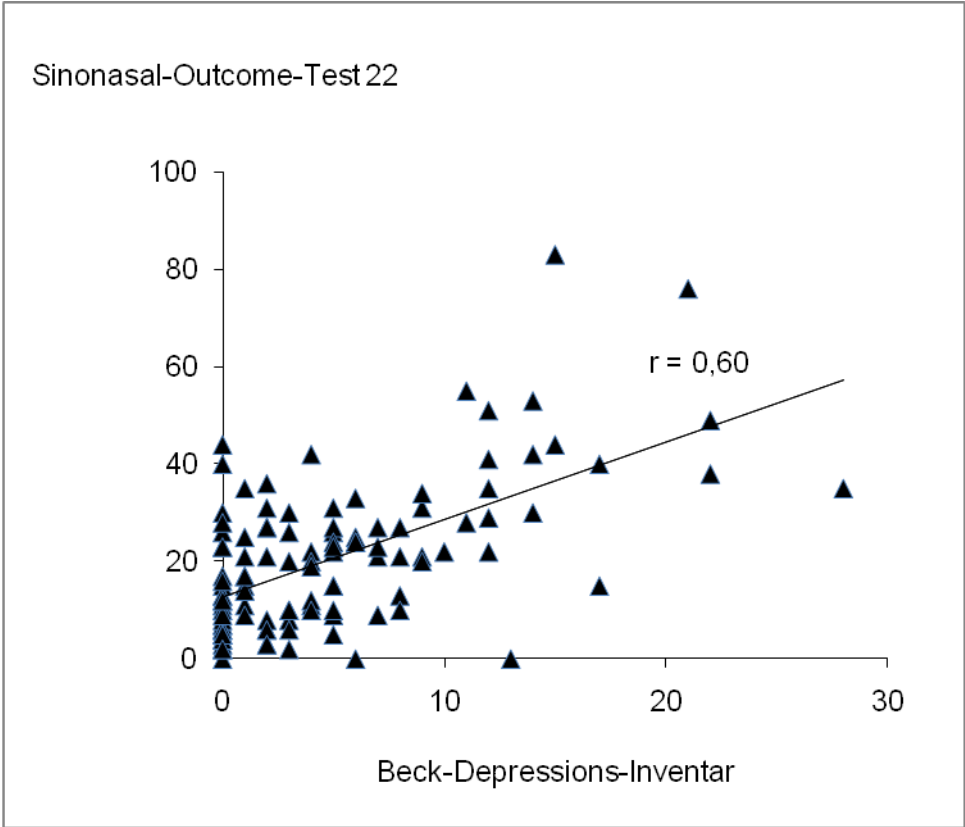


Abbildung 19: Korrelation zwischen dem Beck-Depressions-Inventar und dem Sinonasal-Outcome-Test 22 (Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,60$ ;  $p = 0,00$ )

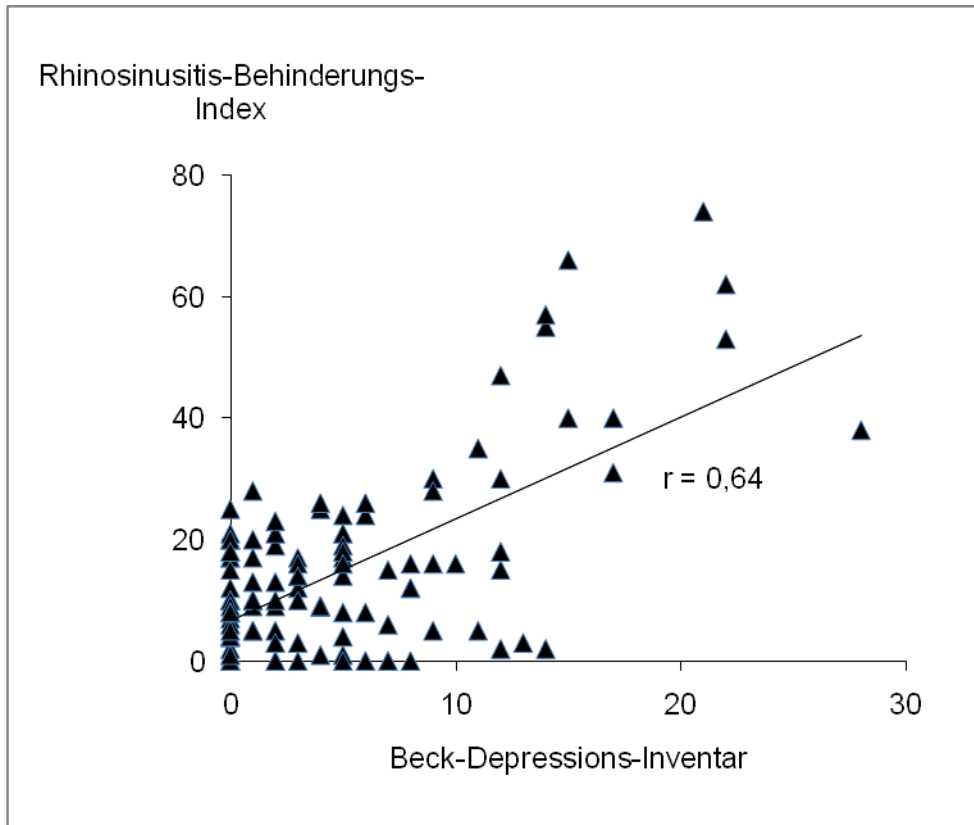


Abbildung 20: Korrelation zwischen dem Beck-Depressions-Inventar und dem Rhinosinusitis-Behinderungs-Index (Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,64$ ;  $p = 0,00$ )

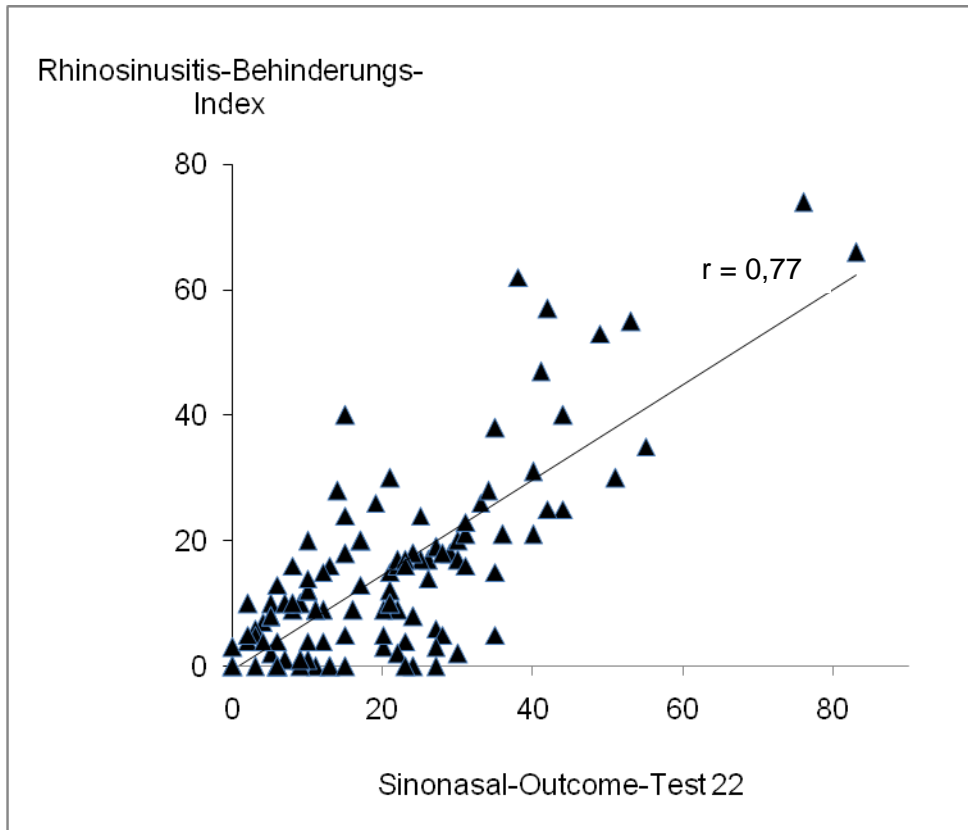


Abbildung 21: Korrelation zwischen dem Sinonasal-Outcome-Test 22 und dem Rhinosinusitis-Behinderungs-Index (Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,77$ ;  $p = 0,00$ )

### 3.7 Subjektive Einschätzungen des olfaktorischen Systems nach Kortison

Nur acht der insgesamt 29 Patienten mit sinuvasaler Riechstörung, die einen Kortisonstoß erhielten, füllten die Fragebögen auch ein zweites Mal aus (27,6 %), weshalb alle Patienten zur Abgabe eines subjektiven Urteils gebeten wurden, welches ordinalskaliert mit den Kategorien „subjektiv deutliche“, „leichte“ bzw. „keine Verbesserung“ der olfaktorischen Funktion eingeteilt wurde.

Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen den Veränderungen im Riechtest und dem ordinalskalierten subjektiven Urteil mittels nichtparametrischer Korrelation ergibt sich ein Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman von 0,64 ( $p$  (2-seitig) = 0,00, vgl. Abb. 22).



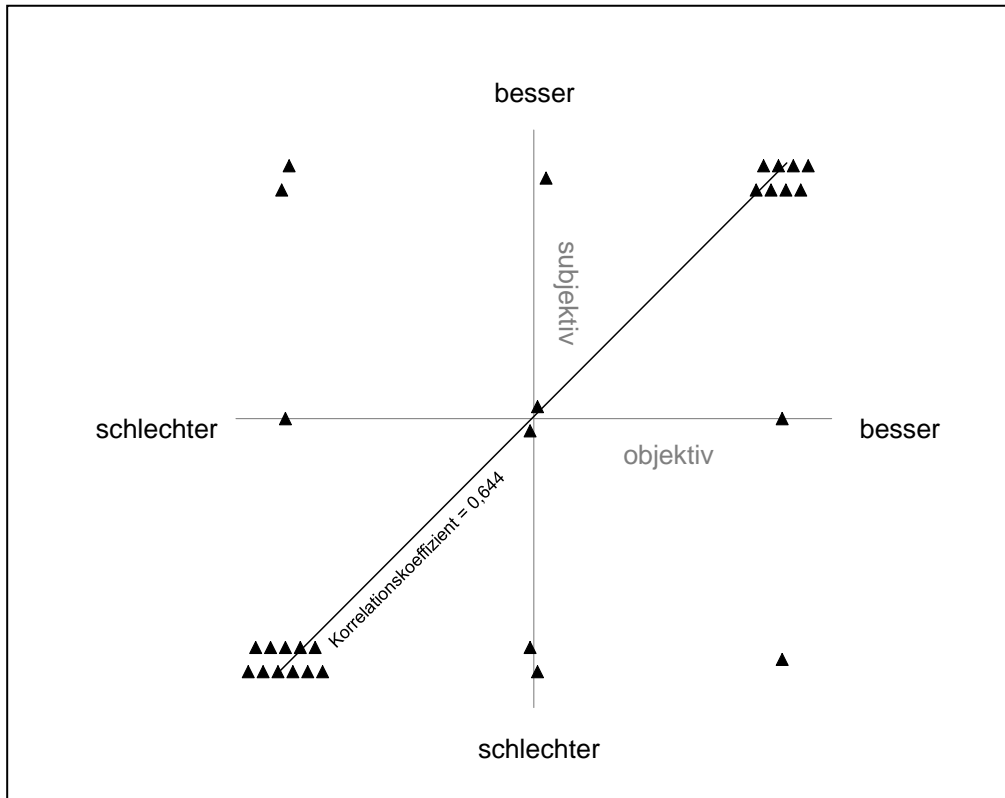


Abbildung 22: Korrelation der objektiven und subjektiven Riechfähigkeit ( $r_s = 0,64$ )

### 3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Unter der Kortisonstoß-Therapie nahmen Par- und Phantosmien zu, hingegen das Gefühl von schlechter bzw. sehr schlechter Nasendurchgängigkeit sowie das Auftreten von Polypen ab. Der SDI-Mittelwert sowie die Mittelwerte der drei Einzeltests stiegen nach Kortison signifikant an.

Nach Kortisonstoß kam es, Immunglobulin E ausgenommen, zu einem nicht signifikanten Abfall der Mediatoren in der nasalen Lavage, wohingegen Stickstoffmonoxid nach Kortisonstoßtherapie signifikant anstieg. Das Ansprechen auf Kortison ist nicht geschlechts-, aber polypenabhängig. Patienten mit Polypen sprachen signifikant besser auf die systemischen Kortikosteroide an als Patienten ohne Polypen. Die Entzündungsparameter aus der nasalen Lavage und das Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege zeigten jedoch kein geschlechts- und kein polypenabhängiges Verhalten. Weiterhin ließ sich feststellen, dass die NO-Level mit dem Alter sinken- bei den Patienten mit sinunasaler Riechstörung vor Kortisonstoß und auch in der gesamten Stichprobe. Nasales Stickstoffmonoxid korreliert außerdem positiv mit den Ergebnissen des Diskriminations-, Identifikations- und Gesamt-SDI-Tests.

Sowohl das Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege als auch die Entzündungsparameter aus der nasalen Lavage lassen keine Unterscheidung zwischen den ätiologischen Gruppen von Riechstörungen zu. Während sich signifikant niedrigere ECP-Werte für die Gesunden im Vergleich zu den sinunasalen Patienten vor Kortisonstoß finden, bleibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 6,4 % bei der Feststellung, dass Gesunde auch in der Grundgesamtheit einen höheren IL-8-Wert als die posttraumatischen und die sinunasalen Patienten aufweisen.

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Entzündungsparameter in Abhängigkeit von der Einteilung in An-, Hyp- und Normosmiker feststellen. Mittels univariater Varianzanalyse zeigten sich Interleukin-8 und Stickstoffmonoxid jedoch höher, je besser das Riechvermögen war. Signifikante Änderungen der Entzündungsparameter aus der nasalen Lavage und des Stickstoffmonoxids aus den oberen Atemwegen fanden sich in Abhängigkeit von der Verbesserung des Riechvermögens zwischen den Sitzungen nicht.

## 4 Diskussion

In dieser Studie wurde der Effekt eines systemischen Prednisolonstoßes auf das Entzündungsmediatoren-Profil in nasalen Lavageproben bzw. auf das mittels NIOX MINO® bestimmte nasale Stickstoffmonoxid von Patienten mit CRS sinunasaler Genese untersucht. Vorliegende Befunde lassen vermuten, dass der Einfluss oraler Kortikosteroide auf die in der Nasenspülflüssigkeit ermittelten Parameter unter gegebenen Studienbedingungen nur unzureichend detektiert werden kann. Nasales Stickstoffmonoxid stieg nach Therapie signifikant an. Die Veränderung der Entzündungsparameter nach Kortisonstoß zeigte sich nicht abhängig von der Verbesserung des Riechvermögens.

### 4.1 Bedeutung systemischer Kortikosteroide

Unter den Patienten mit sinunasaler Riechstörung, die im Rahmen vorliegender Studie einer Kortisonstoßtherapie unterzogen wurden, wiesen 37,9 % Polypen auf. Es ließ sich eine Verbesserung der Nasendurchgängigkeit sowie eine Verminderung der Polypenhäufigkeit verzeichnen. Dies entspricht auch den Befunden von fünf randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Versuchen, die die subjektiven und objektiven Veränderungen systemischer Kortikosteroide bei Patienten mit CRSwNP analysierten (Alobid et al. 2006, Hissaria et al. 2006, Van Zele et al. 2010, Kirtsreesakul et al. 2011, Vaidyanathan et al. 2011). Van Zele et al. konnten ein nachlassendes Gefühl von Nasenobstruktion eine, zwei und vier Woche(n) nach 20-tägigem Methylprednisolonstoß mit 32 mg und Reduktion um 8 mg aller fünf Tage beobachten. Allerdings verschlechterte sich nach vier Wochen das Verstopfungs-Gefühl wieder, was in einer Rückkehr zu den Ausgangswerten resultierte. Eine maximale Reduktion der Polypengröße war nach zwei Wochen nachweisbar. Nach drei Monaten zeigten sich keine signifikanten Effekte des Methylprednisolons in Bezug auf Polypengröße verglichen mit Placebo bzw. Ausgangswerten mehr (Van Zele et al. 2010).

Im Rahmen vorliegender Studie ließen sich anamnestisch keine Nebenwirkungen durch das gewählte Regime eines 14-tägigen Prednisolonstoßes mit einer Anfangsdosis von 40 mg verzeichnen. Eine transiente Suppression der adrenalen Funktion und ein Abfalls des Knochenumsatzes (Vaidyanathan et al. 2011), gastrointestinale Verstimmung und Dyspepsie (Kirtsreesakul et al. 2011) sowie Schlaflosigkeit (Hissaria et al. 2006) traten hingegen in anderen Studien auf. Seltene Nebenwirkung kurzzeitiger Therapien mit oralen Kortikosteroiden sind avaskuläre Nekrosen, Varizella-Zoster-Infektionen bei immunkompetenten Patienten sowie Stimmungsschwankungen und psychotische

Reaktionen (Richards 2008). Auch erfahren einige Patienten einen Rebound-Effekt nach systemischen Kortikosteroiden (Van Camp und Clement 1994).

In unserer Studie nahmen qualitative Riechstörungen nach Kortisonstoß zu. Zeigten vor der Therapie 13,8 % der Patienten Par- und 20,7 % Phantosmien, waren es danach 20,7 % bzw. 27,6 %. Eine Studie, die diesen Zusammenhang ebenfalls beschreibt, ließ sich nicht finden. Eine zumindest temporäre toxische Schädigung des Riechepithels als Ursache für Dysosmien ist denkbar. Bonfils et al. untersuchten 56 Patienten mit Parosmien bezüglich Dauer des Bestehens zum Untersuchungszeitpunkt, Assoziation mit und zeitliches Auftreten zu quantitativen Riechstörungen, Triggerfaktoren, Einfluss auf die Lebensqualität sowie ätiologischer Faktoren. Letztere beschreiben am häufigsten obere Atemwegsinfekte, aber auch Nasen- und Nasennebenhöhlenerkrankungen, chemisch-toxische Expositionen, neurologische Abnormalitäten, Kopftraumen, Nasenchirurgie, physiologisches Altern und idiopathische Ursachen (Bonfils et al. 2005).

Der Kortisonstoß führte in vorliegender Studie bei 34,5 % der Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Riechleistung in der Riechtestung mittels Sniffin`Sticks, das heißt um mindestens sechs Punkte. 48,3 % der Therapierten verbesserten sich nicht und 17,2 % nicht signifikant, das heißt um mehr als drei, aber um weniger als sechs Punkte. Auch Bülbül et al. verzeichneten eine Nonresponder-Quote von 60 % (Bülbül et al. 2013), womit das Ansprechen auf Steroide unter dem in vorangegangenen Studien lag. Van Camp und Clement beobachteten eine Erfolgsrate der systemischen Kortikosteroide von 72 %, Fernandes et al. eine zwischen 60 und 80 % (Van Camp und Clement 1994, Fernandes et al. 2008). Im European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps von 2012 wird die schwer behandelbare CRS als separate Krankheitsentität vorgeschlagen (Fokkens et al. 2012). Schätzungsweise können 20 % der CRS-Patienten trotz guideline-gerechter Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden. Wie auch bei Asthma bronchiale wird bei Patienten mit allergischer Rhinitis und chronischer Rhinosinusitis von einer Steroidresistenz berichtet und eventuell als Grund für die fehlende Kontrolle unter Therapie angesehen (Ishida et al. 2010, Takeda et al. 2010). Hamilos et al. untersuchten, ob die Überexpression einer Splicing-Variante des Glukokortikoid-Rezeptors, bezeichnet als GR $\beta$ , mit dem fehlenden Ansprechen auf das potente topische Steroid Fluticasonpropionat assoziiert ist. Nasale Polypen, die fluticasonpropionat-insensitiv in Bezug auf Supprimierung der Eosinophilenzahl waren, wiesen signifikant höhere Prozentsätze GR $\beta$ -positiver Entzündungszellen, eine höhere GR $\beta$ -positive/ GR $\alpha$ -positive Zell-Ratio sowie erhöhte Zahlen GR $\beta$ -positiver Eosinophiler und Makrophagen im Vergleich zu den auf das topische Steroid ansprechenden Patienten auf

(Hamilos et al. 2001). Die GR $\beta$ -Expression scheint ein Marker für fehlendes Ansprechen auf Steroide in nasalen Polypen zu sein, was auch eine Studie von Pujols et al. ergab (Pujols et al. 2003). Auch physikalische Barrieremechanismen wie bakterielle Biofilmbildung tragen zur Resistenzbildung gegen Steroide bei. Diese Biofilme sind in Proben von medikamenten- und/oder chirurgie-resistenter CRS repräsentativ (Cryer et al. 2004, Ferguson und Stolz 2005).

Auch in der chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen hat sich keine alleinige chirurgische Therapie als kurativ erwiesen. Oft sind wiederholte Behandlungen und langfristige Medikamententherapien erforderlich. Fünf bis zehn Prozent der Patienten leiden an rezidivierenden schweren Erkrankungsphasen (Drake-Lee 2004). 60 % der Patienten unterziehen sich innerhalb einer 5-Jahres-Periode einer weiteren Polypektomie (Larsen und Tos 1997). Die Reduktion systemischer Marker, konkret für die eosinophile Aktivierung des Eosinophilen-abgeleiteten Neurotoxins und für den Entzündungsprozess des hochsensitiven CRPs durch systemische, aber nicht durch lokale Steroidtherapie, unterstützt die Hypothese, dass die Reduktion der Polypengröße und die Verbesserung des Riechens weniger eine Folge der lokalen antiinflammatorischen Effekte als Folge der systemischen Steroide ist (Vaidyanathan et al. 2011).

Man könnte den Einsatz von Kortikoiden in Fällen, in denen der Effekt der Steroide nur von kurzer Dauer bzw. das Intervall zum chirurgischen Eingriff klein ist, als überflüssig ansehen. Ein nicht-kontrollierter Versuch lehnte diese Annahme jedoch ab, da der präoperative Gebrauch von Steroiden den chirurgischen Eingriff durch Reduktion der Blutung und des Traumas erleichtert (Van Camp und Clement 1994). Eine randomisierte, doppel-blinde, plazebo-kontrollierte Studie von Wright und Agrawal unterstützte die perioperative Gabe von systemischen Steroiden bei CRSwNP-Patienten, die einer endoskopischen Nasennebenhöhlen-Operation zugeführt wurden. Präoperativ mit systemischen Steroiden behandelte Patienten wiesen eine signifikant geringgradiger entzündete Sinusmukosa auf, was den chirurgischen Eingriff technisch vereinfachte. Über sechs Monate postoperativ mit Steroiden behandelte Patienten präsentierten in der endoskopischen Beurteilung gesündere Nasen- und Nasennebenhöhlen (Wright und Agrawal 2007).

Das Ansprechen auf Kortison zeigte in vorliegender Studie keine Abhängigkeit vom Geschlecht. Patienten mit Polypen sprachen signifikant besser auf die systemischen Kortikosteroide an als Patienten ohne Polypen, was sich in einer höheren Mittelwertdifferenz in den Riech-Subtest- und -Gesamt-Ergebnissen ausdrückt. Ursächlich für die höhere Erfolgsrate in den nasalen Polypen scheint die Wirkung an gleich zwei pathogenetischen Angriffspunkten. Der antiinflammatorische Effekt steigert die Leistung des Riechepithels und

die antiödematöse Eigenschaft des Prednisolons reduziert die Polypengröße. Kurzfristig bedingt die Beeinflussung beider Komponenten eine größere Wirkung.

## **4.2 Entzündungsparameter in der nasalen Lavage**

Nasales Sekret enthält kleine Mengen an Zytokinen und anderen entzündlichen Mediatoren, die durch verschiedene epitheliale und nicht-epitheliale Zellen exprimiert werden (Graham und Koren 1990, Devalia 1997, Bachert et al. 1998, Niehaus et al. 2000). Zytokine haben verschiedene regulatorische Funktionen und können leicht in nasalem Sekret ermittelt werden (Riechelmann et al. 2003). Die Bestimmung fünf solcher Zytokine erfolgte im Rahmen vorliegender Studie durch die Methode der nasalen Lavage.

### **4.2.1 Probengewinnungsmethoden**

Studien mit Nasensekret zur Bestimmung von Mediatoren haben den Vorteil, dass diese Methode im Gegensatz zu Biopsien einfach, nicht-invasiv, gut wiederholbar sowie reproduzierbar ist und die lokale Pathophysiologie wesentlich besser wiedergespiegelt wird als durch systemische Mediatoren (Klimek et al. 1996, Kramer et al. 2000). Sieben verschiedene Techniken zur Gewinnung von Nasensekret basierend auf vier Prinzipien wurden von Klimek und Rasp sowie von Riechelmann et al. beschrieben (Klimek und Rasp 1999, Riechelmann et al. 2003):

- (1) einfaches Ausputzen der Nase
- (2) Sog durch Vakuumpumpe oder Mikro-Sog
- (3) Absorption (kapillärer Sog) mit zwei verschiedenen Materialien (Baumwoll-Strips, Polyurethan-Schaum-Sampler)
- (4) nasale Auswaschmethoden (nasale Lavage, Nasenspray-Washing)

Die vier Prinzipien repräsentieren einen Kompromiss zwischen dem Wunsch, ein ausreichend großes Volumen an Proben zu erhalten und dem Wunsch, Störungen der Mukosa durch die Prozedur zu minimieren (Klimek und Rasp 1999). Alternativ-Technik-(3) zur Sammlung von Epithelflüssigkeit involviert die Nutzung eines Samplers mit absorptiven Eigenschaften, der in die Nasenhöhle platziert wird. Der Einsatz dieser Methode scheint sinnvoll, wenn nur kleine Mengen spontanen Sekrets verfügbar sind. Dennoch dachte man, dass diese Technik die nasale Mukosa traumatisiert und deshalb die Konzentrationen der Biomarker ändert (Klimek und Rasp 1999).

Riechelmann et al. untersuchten gesunde, nicht-rauchende, nicht-allergische Freiwillige zwischen 16 und 80 Jahren ohne akute und chronische Rhinosinusitis mittels vier verschiedener Probengewinnungsmethoden (nasale Lavage, Nasen-Spray-Blow-Technik, Filterpapiermethode und Polyurethan-Schaum-Sampler-Technik) auf verschiedene Proteine im Nasensekret (Riechelmann et al. 2003). Die Analysekonzentrationen in nasalen Lavage-Proben waren durchschnittlich zehnmal niedriger als in Proben, die durch die Polyurethan-Schaum-Sampler-Technik gewonnen wurden. IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  wurden auf niedrigem Konzentrationslevel produziert, während IL-6 und IL-8 in hohen Konzentrationen sezerniert wurden. ECP war auch in niedrigen Konzentrationen in normalen Individuen detektierbar, während Tryptase selten bestimmbar war (Riechelmann et al. 2003). Die Zytokinmuster, die in dieser Studie beurteilt wurden, legen nahe, dass die epitheliale Grenze die Hauptquelle der Proteine ist, die mit den vier Techniken untersucht wurden.

#### **4.2.2 Gründe für die unzureichende Nachweisbarkeit von Interleukin-5**

Interleukin-5 erreichte nur in drei der insgesamt 117 Patienten Werte über der Nachweisgrenze, was vermutlich auf die Probengewinnungsmethode zurückzuführen ist. Im Rahmen der nasalen Lavage als häufigstem Verdünnungsverfahren wird Flüssigkeit in die Nase instilliert, wobei eine Probe mit beigemischter Epithelialflüssigkeit gewonnen wird (Powell et al. 1977, Naclerio et al. 1983). Ein unbekannter Verdünnungsfaktor ist die Hauptsorge bei der Nutzung von Lavage-Techniken. Erreicht werden Verdünnungen von 1:3 oder 1:5 in nasalen Waschproben von Rhinitispatienten (Cohen et al. 1970, Linder et al. 1983). Bedingt durch die große Variation ist die Korrektur durch einen empirisch bestimmten Verdünnungsfaktor ausgeschlossen (Linder et al. 1983). Bei Gesunden können sogar Verdünnungen von 1:20 auftreten (Linder et al. 1983). Daten von Zytokinkonzentrationen, die durch verschiedene Techniken erhalten werden, unterscheiden sich. In einer Studie von Klimek und Rasp zur Untersuchung von ECP-Konzentrationen in nasalem Sekret von Gesunden mittels sieben verschiedener Methoden der Probensammlung, um Normwerte zu definieren und den klinischen Gebrauch der Methoden zu bewerten, präsentierten die Verfahren, die auf einer Lavage basieren, die niedrigsten Zahlen von fehlenden Werten auf Grund insuffizienter Volumengewinnung, aber die höchsten Zahlen von ECP-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze verglichen mit allen anderen Techniken (Klimek und Rasp 1999). Weil eine unbekannte Fraktion der Lavageflüssigkeit verschluckt werden kann, ist diese Technik mit substantieller und unvorhersehbarer Verdünnung des Nasensekrets verbunden (Heikkinen et al. 1999). Um das Problem der niedrigen

Analysekonzentrationen zu umgehen, kann die nasale Lavage durch Nutzung verschiedener Techniken aufkonzentriert werden (Proud et al. 1994, Raulf-Heimsoth et al. 2000). Auch müssen die Teilnehmer trainiert werden, die Proben vergleichbar wiederzugewinnen, was im Rahmen der Versuchsdurchführung vorliegender Studie problemlos gelang.

Gevaert et al. fanden, dass Einzelinjektionen von Reslizumab, einem Anti-IL-5-Antikörper, bis zu einer Dosis von 3 mg/kg sicher und gut tolerabel sind. Die Bluteosinophilenzahl und Konzentration von ECP sind bis zu acht Wochen nach der Therapie im Serum und nasalem Sekret reduziert. Die individuellen Polypenscores verbesserten sich jedoch nur bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten im Zeitfenster von vier Wochen. Responder haben zum Ausgangszeitpunkt erhöhte IL-5-Konzentrationen im nasalen Sekret verglichen mit Nonrespondern (Gevaert et al. 2006). Die Daten zeigen, dass bei mindestens 50 % der nasalen Polypen IL-5 und Eosinophile eine Schlüsselrolle (IL-5-abhängig) spielen, während in den Anderen die Eosinophilie von weiteren Faktoren abhängig sein könnte (IL-5-unabhängig) (Foster et al. 2002). Demzufolge ist IL-5 nicht das einzige Molekül, das für die Eosinophilen-Rekrutierung verantwortlich ist. In nicht-atopischen Patienten werden eosinophile Granulozyten auch durch den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor rekrutiert (Rinia et al. 2007).

Die Nachweisgrenze für Interleukin-5 lag in unserer Studie bei 2,5 ng/ml und wurde nur von drei Patienten überschritten. Auch Woodworth et al. stellten keine signifikant erhöhten Interleukin-5-Konzentrationen in unbehandelten nasalen Polypen-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen fest. Nach systemischer Kortikosteroidtherapie sanken diese jedoch um das Zehnfache (Woodworth et al. 2004). Andere Forschungsgruppen berichteten hingegen über erhöhte Konzentrationen dieses Th2-Zytokins in Polypen. Die mittlere Konzentration von Interleukin-5 in nasalen Polypenproben betrug bei Bachert et al. 11,45 pg/ml (Bachert et al. 1997). Im Unterschied zur Studie von Hamilos et al., in welcher mRNA untersucht wurde (Hamilos et al. 1998), fanden Bachert et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen Polypen von allergischen (MW 11,96 pg/ml) und nicht-allergischen Patienten (MW 10,73 pg/ml,  $p = 0,54$ ) in Bezug auf die IL-5-Proteinkonzentration (Bachert et al. 1997). Auch ergaben sich die IL-5-Level in aspirin-sensitiven Patienten (19,24 pg/ml) nicht-signifikant höher als in nicht-sensitiven Patienten (7,57 pg/ml,  $p = 0,10$ ). Dennoch waren die IL-5-Konzentrationen in Polypen von asthmatischen (19,23 pg/ml) signifikant höher als von nicht-asthmatischen Patienten (5,26 pg/ml,  $p = 0,037$ ). Die höchsten IL-5-Konzentrationen fanden sich bei Polypenpatienten mit Asthma bronchiale und Aspirin-Sensitivität (Bachert et al. 1997). Ähnliche Konzentrationen wurden auch im Nasensekret allergischer Patienten ohne



Polypen und in nicht-allergischen Polypen ermittelt (Kramer et al. 2000). Im Nasensekret fanden sich fünffach erhöhte Konzentrationen von IL-5 in Patienten mit nasalen Polypen im Vergleich zu Kontrollen und Patienten mit chronisch nicht-allergischer Sinusitis. Die erhöhten IL-5-Werte bei Patienten mit nicht-allergischen Polypen erreichten Konzentrationen ähnlich derer bei allergischer Rhinitis, was die Bedeutung dieses Th2-Zytokins in der Bildung von Polypen unterstreicht (Kramer et al. 2000).

#### **4.2.3 Definition von Normwerten am Beispiel des eosinophilen kationischen Proteins**

Entsprechend Vorstudien sollten Normwerte im Nasensekret aus Techniken kalkuliert werden, die mehr als zwei Drittel suffiziente Proben liefern. Dies traf in der Studie von Klimek und Rasp für das eosinophile kationische Protein für die Baumwoll-Strips- (5-46 ng/ml), Gummi-Schaum-Gewinnung (7-41 ng/ml) und die zwei nasalen Auswaschmethoden (nasale Lavage (3-31 ng/ml) und Nasenspray-Washing (4-51 ng/ml)) zu (Klimek und Rasp 1999). Im Mittel betrug ECP in den gesunden Kontrollen im Rahmen vorliegender Studie 0,57 ng/ml, minimal 0,39 ng/ml und maximal 2,58 ng/ml. Damit lagen unter gegebenen Studienbedingungen die Werte unter denen von Gesunden bei Klimek und Rasp. Im Vergleich mit Serumanalysen reflektieren ECP-Konzentrationen in lokalen Körperflüssigkeiten den Entzündungsprozess direkter (Venge 1994). Die Konzentrationen in nasalem Sekret sind zehn- bis sechzigmal höher als die Serumkonzentrationen (Klimek et al. 1994, Rasp et al. 1994), weshalb Erstere der Krankheitsaktivität und den klinischen Symptomen besser entsprechen und deshalb gegenüber ECP-Serum-Konzentrationen zu bevorzugen sind (Klimek et al. 1994). Kramer et al. bestimmten ECP im Nasensekret mittels Cotton-wool-Methode bei 1710 Patienten, wobei sich ein 95 %-Konfidenzintervall für Normwerte von 84,4 bis 102,6 ng/ml ergab (Kramer et al. 2004) und dieses damit höher ist als die zuvor veröffentlichten ECP-Normwerte auf Grundlage von 156 Patienten (Klimek und Rasp 1999).

#### **4.2.4 Entzündungsparameter in CRSwNP versus CRSsNP vor Kortisonstoßtherapie**

Die Konzentrationen der Entzündungsparameter in den nasalen Lavage-Proben von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Polypen unterschieden sich in vorliegender Studie nicht signifikant von denen ohne Polypen. Differenzen im Zytokinprofil reflektieren auch Unterschiede in den Einteilungskriterien für die CRS mit und ohne Polypen. Die Untersuchung von sinunasalem Mukosa-Gewebe bei Patienten mit nasalen Polypen

offenbarte signifikant höhere Konzentrationen von Interleukin-5, eosinophilem kationischen Protein und Immunglobulin E gegenüber CRS-Patienten ohne Polypen und Kontrollen (Van Zele et al. 2006). Diese Mediatoren charakterisieren die CRSwNP als eine Th2-polarisierte Erkrankung (Bachert et al. 1998). In Gewebehomogenaten von nasalen Polypen-Patienten war in einer früheren Studie die ECP- und Total-IgE-Produktion ebenfalls signifikant hochreguliert verglichen mit Kontrollen und CRS ohne Polypen (Van Zele et al. 2004). Weiterhin ergaben sich signifikant höhere ECP- und Total-IgE-Konzentrationen in Polypenproben mit IgE-Antikörpern gegen Staphylokokken-Enterotoxin (SAE) versus derer ohne IgE-Antikörper gegen SAE. Dies legt einen streng proinflammatorischen und IgE-induzierenden Effekt von Staphylococcus aureus-Enterotoxin in nasalem Gewebe nahe.

Nasale Polypen werden wiederholt durch eosinophile Entzündung charakterisiert mit hohen Konzentrationen von ECP als Marker für eosinophile Aktivität und Eotaxin, welches mit IL-5 kooperiert, um Eosinophile zu rekrutieren und aktivieren (Bachert et al. 2000). Eosinophile und dazugehörige inflammatorische Produkte wie IL-5, ECP und IgE sind das Kennzeichen von polypen-assoziierte Entzündung verglichen mit CRS ohne Polypen oder Polypen im Rahmen der zystischen Fibrose, was frühere Studien bestätigt (Bachert et al. 1998, Bachert et al. 2000, Riechelmann et al. 2005). Bachert et al. fanden in den aus Gewebshomogenaten präparierten Überständen von Polypen-Gewebe signifikant höhere Total-IgE-, IL-5- und ECP-Konzentrationen als in nicht-polypösem Gewebe (Bachert et al. 2001). In nasalen Polypen ist IL-5 signifikant hochreguliert, welches deutlich mit ECP korreliert (Bachert et al. 1997, Simon et al. 1997, Bachert et al. 1998, Rudack et al. 1999, Bachert et al. 2000). Im Gegensatz zu anderen Studien (Hamilos et al. 1998) fanden Bachert et al. keinen Effekt von Atopie auf einen Mediator oder ein Zytokin in der Polypengruppe. Dies stellt die Rolle von Allergenen in der Pathophysiologie von nasalen Polypen in Frage (Bachert et al. 2001). Auch wurde im Rahmen der Studie zum ersten Mal gezeigt, dass Total-IgE mit IL-5 und ECP verwandt ist und somit möglicherweise auch mit eosinophiler Entzündung. Die hohen IgE-Konzentrationen könnten vom Serum kommen, weil eine Extravasation, das heißt ein Austritt von Blut aus einem Gefäß, und Ablagerung von Serumproteinen in Polypengewebe festgestellt wurden (Cameron et al. 1998). Aber auch eine lokale IgE-Produktion in nasaler Mukosa scheint möglich im Sinne einer polyklonalen IgE-Aktivierung mit resultierender hoher IgE-Konzentration (Bachert et al. 2001). In nasalen Polypenproben mit hohen IgE-Konzentrationen lässt sich eine signifikant deutlichere eosinophile Infiltration feststellen (Bachert et al. 2001).

Hamilos et al. fanden in der Immunfärbung von Polypengewebe erhöhte Konzentrationen von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor und Interleukin-5, wobei in allergischen Polypen eine größere Zahl IL-5-immunreaktiver Zellen gefunden wurde, während in nicht-allergischen Polypen die Zahl GM-CSF-immunreaktiver Zellen dominierte. Für IL-5 fand sich auch eine gute Korrelation zwischen Immunreaktivität und In-situ-Hybridisierung (Hamilos et al. 1998).

Signifikant höhere ECP-Konzentrationen in der Nasenflüssigkeit von Patienten mit nasalen Polypen (38,1 ng/ml; 34,7-41,4 ng/ml) im Vergleich zu Patienten ohne Polypen (16,1 ng/ml; 10,1-22,1 ng/ml) sprechen für eine mehr oder minder große Beteiligung aktivierter Eosinophiler in dieser Krankheit (Di Lorenzo et al. 2001). In den Untersuchungen von Rasp et al. ließ sich kein Unterschied in den ECP-Konzentrationen zwischen den Polypengruppen mit und ohne Allergie feststellen, was unterstreicht, dass die Freisetzung von ECP von den das Gewebe infiltrierenden Eosinophilen im Fall der nasalen Polyposis unabhängig von einem allergischen Hintergrund ist (Rasp et al. 1994).

Im Rahmen einer Hauptkomponenten-Analyse differenziert in einer Studie von Riechelmann et al. ein Faktor zwischen CRS mit und ohne Polypen durch das Vorhandensein von IL-5 und nasalem IgE, während ECP und Tryptase nicht spezifisch für die CRSwNP waren. Die Varianz von IL-5 ist nur zu 34 % durch ECP erklärbar (Riechelmann et al. 2005), was darauf hindeutet, dass die zelluläre Quelle von IL-5 in der CRS mit Polypen nicht nur durch die eosinophilen Granulozyten repräsentiert wird, sondern auch durch T-Lymphozyten (Hamilos et al. 1998).

Die nasale Polyposis könnte aus einer Prädisposition zu Infektionen resultieren. Eine Erklärung für die hohen IL-8-Level in intranasalen Polypen scheint die erhöhte Tendenz zu Infektionen bei diesen Patienten zu sein (Ural et al. 2006). Zusammenfassend vermuten Ural et al., dass ein infektiöser Weg für die Pathogenese der nasalen Polypen, repräsentiert durch IL-8, wahrscheinlicher ist als eine allergie-basierte Theorie, repräsentiert durch IL-4 (Ural et al. 2006). Dass Bachert et al. in einer Studie an Sinus- und Nasenmuschelmukosa bei CRS-Patienten mit Polypen keine erhöhten IL-8-Konzentrationen fanden, lässt sich auf die unterschiedlichen Definitonskriterien und Techniken der Untersuchung zurückführen (Bachert et al. 1997).

#### **4.2.5 Einfluss des systemischen Kortisonstoßes auf die Entzündungsparameter**

Im Rahmen vorliegender Studie ließ sich ein Abfall der Entzündungsparameter, Immunglobulin E ausgenommen, in der nasalen Lavage nach Kortisonstoß feststellen. Dieser erreichte jedoch keine Signifikanz, was anderen Forschungsgruppen gelang. In einer Studie wurde ein signifikanter Abfall von ECP, IL-5 und IgE im Nasensekret unmittelbar nach 20-tägiger Methylprednisolon-Gabe verzeichnet, wobei kritisch hinterfragt wurde, ob diese Beobachtung nicht Effekt eines Anstiegs der Parameter in der Placebogruppe war, die vor Therapie die Behandlung mit lokalen Kortikosteroiden beenden mussten (Van Zele et al. 2010). Nur das IgE-Level war in der Nachbeobachtung stabil gesunken. Nach der ersten Woche stiegen ECP und IL-5 wieder an, was einer In-vitro-Studie widerspricht, die andeutet, dass Kortikosteroide signifikant ECP und Nasenpolypengröße senken können (Bachert et al. 2000). Dort war IL-5 in vier von fünf mit oralen Kortikosteroiden behandelten Patienten nicht nachweisbar. Die Synthese von IL-5 scheint durch Glukokortikosteroide reduzierbar (Van Straaten et al. 1994, Danzig und Cuss 1997).

Korrelationen zwischen dem Grad der Eosinophilie und dem Ansprechen auf Steroide ist auf den auf humanen Eosinophilen exprimierten Glukokortikoid-Rezeptor zurückzuführen (Corrigan et al. 1993, Butterfield et al. 1995). Inhibitorische Effekte auf das Überleben der Eosinophilen werden vermutlich über diese Rezeptoren vermittelt.

Der Erfolg der Glukokortikoid-Behandlung der nasalen Polypen könnte, zumindest teilweise, aus der Inhibition lokaler Zytokinsekretion in den Polypen resultieren (Kanai et al. 1994). Glukokortikosteroide wirken, indem sie die Transkription von Zytokin-mRNA zum Protein supprimieren (Brattsand und Selroos 1994). Auch werden nicht nur proinflammatorische Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF $\alpha$ , sondern auch atopie-verwandte Zytokine wie IL-3, IL-4, IL-5 und GM-CSF beeinflusst (Durham et al. 1992). Die Behandlung mit topischem Fluticasonpropionat inhibiert die Produktion bzw. Sekretion von IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, RANTES, MIP-1 $\alpha$  und GM-CSF, was verminderte Konzentrationen im Nasensekret messen lässt. Verschiedene Studien zeigten, dass die Konzentrationen von nasalen Eosinophilen, eosinophilen Produkten und eosinophilen-überlebenssteigernden Zytokinen (IL-5, IL-3 und GM-CSF) signifikant niedriger nach Therapie der allergischen Rhinitis mit topischen Steroiden wie Fluticasonpropionat, Budesonid und Beclomethason-Dipropionat ist (Rak et al. 1994, Meltzer 1995, Roca-Ferrer et al. 1997). Proinflammatorische Zytokine wie IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  und IL-8 bleiben durch die lokale Steroidtherapie unbeeinflusst (Hamilos et al. 1999).

Glukokortikoide sind dafür bekannt, die eosinophile Apoptose zu triggern, wobei nicht geklärt ist, ob dies auf dem direkten Effekt der Steroide auf das Überleben der Eosinophilen beruht oder sekundär auf die Suppression der Zytokinproduktion zurückzuführen ist (Rudack et al. 1999). Obwohl die Mechanismen der Kortikosteroide auf die nasale Polyposis weiter unklar sind, gibt es Hinweise, dass die Entzündungsreaktion in nasalen Polypen primär durch T-Lymphozyten und ihre Zytokine gesteuert wird. Da die T-Zell-Aktivität und Zytokinproduktion hochsensitiv auf Steroide reagiert, scheint es, dass die Dämpfung der T-Zell-Funktion wesentlich den klinischen Benefit begründet (Schwiebert et al. 1996). Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen von nasalen Polypen ergeben, dass die Aktivität der Eosinophilen durch Kortikosteroide reduziert wird (Kanai et al. 1994). Rudack et al. zeigten in vitro eine signifikante Reduktion der Zytokinsynthese von IL-5 und GM-CSF um circa 50 % in den Polypen-Überständen verglichen mit Kontrollen nach Zugabe von Prednisolon (Rudack et al. 1999). Vor dieser Intervention betrug die IL-5-Konzentration in den Überständen von Polypengewebe 68,9 pg/ml. Hingegen war bei Bolard et al. die topische Steroidtherapie nicht mit einem Abfall von Interleukin-5 im Nasensekret verbunden (Bolard et al. 2001). Eine ausbleibende signifikante Konzentrationsänderung nach systemischer Kortikosteroidgabe fanden auch Lennard et al. (Lennard et al. 2000). Eine andere Forschungsgruppe sah die Reduktion von Eotaxin, MCP-4, IL-5 und IL-13 in nasalen Polypen nach der Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (Woodworth et al. 2004).

Dass ein signifikanter Effekt des systemischen Kortisonstoßes in vorliegender Arbeit ausbleibt, könnte in dem geringen Zeitintervall zwischen Messung der Entzündungsparameter in der nasalen Lavage und Beendigung der Therapie begründet sein. Mit Abschluss der Prednisolongabe am 16. Tag erfolgte die Probengewinnung, wo eventuell das Ansprechen im Zytokinprofil noch nicht detektierbar war, was Van Zele et al. unmittelbar nach 20-tägigem Methylprednisolonstoß jedoch gelang (Van Zele et al. 2010). Auch die geringen Ausgangswerte könnten ursächlich sein.

Weiterhin fanden sich deutliche Korrelationen zwischen den Entzündungsparametern, IgE ausgenommen, vor Kortisonstoß und dem jeweils dazugehörigen Differenzwert zwischen den beiden Sitzungen. Das bedeutet, dass die Änderung im Vergleich zur ersten Messung geringer ausfiel, je niedriger der Ausgangswert war. Für Interleukin-5, Interleukin-8, Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor und eosinophiles kationisches Protein fielen die Konzentrationen nach Therapie ab; jedoch erreichten die Ergebnisse keine Signifikanz. Ein stärkerer Abfall scheint von höheren initialen Werten auszugehen.

#### **4.2.6 Interleukin-8, Immunglobulin E, eosinophiles kationisches Protein und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor**

Im nasalen Sekret erreichen einige Proteine höhere Konzentrationen als im Blutplasma. So ist die IL-8-Konzentration in nasalem Sekret 10 bis 100 Mal höher als in humanem Serum (Sylvester et al. 1992). IL-8-Protein ist regelhaft in nasalem Sekret und in homogenisierten unteren Nasenmuscheln messbar (Bachert et al. 1995 a, Bachert et al. 1995 b, Röseler et al. 1995). Die IL-8-Konzentration in Proben von Patienten mit chronischer Sinusitis präsentiert sich signifikant höher als die allergischer Rhinitis-Patienten in einer Studie, die auch Immunhistochemie und In-situ-Hybridisierung involviert (Suzuki et al. 1996). Dies bestätigten Ural et al. nicht, die zwar signifikant höhere IL-8-Level in allergischen und nicht-allergischen Polypen-Patienten als in gesunden Kontrollen detektierten, aber ähnliche in den allergischen und nicht-allergischen Gewebeproben (Ural et al. 2006). Im Mittel betrug IL-8 in unseren nasalen Lavageproben Gesunder 1537,40 pg/ml und lag damit deutlich über der durchschnittlichen Konzentration von 681,34 pg/ml sinunasaler Patienten, was unter dem Gliederungspunkt 5.4 näher erörtert wird.

Als möglicher Hinweis auf die Rolle von Interleukin-8 in der Pathogenese der intranasalen Polypen scheint ein Mechanismus im Vordergrund zu stehen, der sich von der Funktion in späten Stadien der allergischen Reaktion unterscheidet (Ural et al. 2006). IL-8 unterdrückt die IgE-Produktion und es kann angenommen werden, dass die Polypenbildung über einen nicht-IgE-vermittelten Mechanismus geschieht (Suzuki et al. 1996). In Patienten mit akuter und chronischer Rhinosinusitis sind die IL-8-Level hoch, was die Rekrutierung von Leukozyten, besonders von Neutrophilen steigert (Tanaka 2001). Neutrophile scheinen fähig, IL-8 als Antwort auf verschiedene Arten von Stimuli zu produzieren (Strieter et al. 1990, Bazzoni et al. 1991, Fujishima et al. 1993), weshalb es möglich ist, dass Neutrophile, die in den Sinuserguss migrierten, IL-8 produzieren und sezernieren und deshalb weitere neutrophile Akkumulation in dem Sinuserguss auftritt, da IL-8 ein potenter neutrophiler chemotaktischer Faktor ist (Mukaida et al. 1989, Yuo et al. 1993). Es existieren zwei mögliche Erklärungen für die Diskrepanz in der IL-8-Expression von Neutrophilen zwischen Mukosa und Sekret. Neutrophile werden entweder getriggert, IL-8 im paranasalen Sinuserguss zu produzieren, möglicherweise durch Lipopolysaccharide oder Zytokine wie IL-1 $\beta$  und TNF (Fujishima et al. 1993), oder die Neutrophile sind in der Mukosa schon aktiviert, aber schnell in den Erguss emigriert, bevor sie anfangen, IL-8 zu produzieren. Suzuki et al. fanden auch IL-8-Level über 20 nmol/l im nasalen Sekret von Patienten mit CRS, was zehnmal höher ist als das, was als chemotaktische Aktivität für humane Neutrophile in vitro gezeigt wurde (Takcmatsu und Tagami 1993). Interleukin-8 wurde in nasalen Polypen-

Gewebe-Proben von Bachert et al. mittels ELISA nur in geringen Konzentrationen nachgewiesen (Bachert et al. 1997), obwohl es von anderen in höheren Konzentrationen gefunden wurde (Simon 1996, Allen et al. 1997).

ECP korreliert oft mit der Eosinophilen-Zahl in der Zirkulation und kann gut die Eosinophilen-Aktivierung widerspiegeln (Venge et al. 1999), wobei eine Unterscheidung zwischen spezifischen Erkrankungen durch die Messung des Serum-ECPs nicht möglich ist. Eosinophile sind oft in der nasalen Mukosa aller Rhinitisformen präsent und durch ECP-Konzentrationen in nasaler Lavage beurteilbar (Bystrom et al. 2011). Erhöhte ECP-Konzentrationen können in der nasalen Lavage von Patienten mit Rhinitis und Entopie gemessen werden (Rondon et al. 2008). Entopie entspricht einer lokalen Allergie in nicht-atopischen Patienten. Mit der Fähigkeit der aktivierten Eosinophilen, histotoxische Stoffe wie ECP und Lipidmediatoren zu produzieren, sind die eosinophilen Granulozyten für schwere pathologische Veränderungen in eosinophilen Erkrankungen wie Asthma bronchiale und Rhinosinusitis verantwortlich (Fan et al. 2007). Die Konzentration dieser toxischen Proteine in bronchialer Flüssigkeit oder nasaler Exkretion ist mit den klinischen Symptomen und dem Schweregrad dieser Krankheiten assoziiert (Rasp et al. 1994). ECP spiegelt die Zahl der Eosinophilen und den Grad der Entzündung wider (Kramer et al. 2000). Auch sind die ECP-Level in nasalem Sekret höher als im Serum und deuten deshalb besser auf die Krankheitsaktivität hin (Rasp et al. 1994). In unserer Studie waren die ECP-Mittelwert-Konzentrationen bei Patienten mit sinunasaler Riechstörung vor Kortisonstoß mit 1,99 ng/ml signifikant höher als bei Gesunden mit 0,57 ng/ml.

Mittels ELISA im Nasensekret von Patienten mit allergischer Rhinitis sowie nasalen Polypen bestimmtes Immunglobulin E war bei Kramer et al. im Vergleich zu den Kontrollen und nicht-allergischen Sinusitis-Patienten 15-fach erhöht. ECP zeigte sechsfach höhere Konzentrationen in allergischer Rhinitis und doppelt so hohe in Polypen. In CRSwNP-Patienten korrelierte Interleukin-5 signifikant mit IgE (Kramer et al. 2000). Bei nicht-allergischer Polyposis waren die IgE-Konzentrationen lediglich im Nasensekret, nicht im Serum erhöht, was die Vermutung einer lokalen IgE-Synthese nahe legt (Ghaffar et al. 1998, Kramer et al. 2000). Gesunde in unserer Studie wiesen in den nasalen Lavage-Proben durchschnittlich Konzentrationen von 0,91 U/l auf, sinunasale Patienten von 1,32 U/l.

Perić et al. zielten in ihrer Studie auf den Vergleich von IL-5 und ECP in der Nasenflüssigkeit von Patienten mit allergischer Rhinitis, Patienten mit atopischer und nicht-atopischer nasaler Polyposis. Dabei fanden sich signifikant höhere IL-5-Konzentrationen in der Nasenflüssigkeit von atopischen Patienten mit nasalen Polypen als bei nicht-atopischen Polypen-Patienten,

was schlussfolgern lässt, dass in atopischen nasalen Polypen-Patienten ein höheres Maß an eosinophiler Entzündung als in nicht-atopischen Polypen-Patienten sowie Patienten mit allergischer Rhinitis vorherrscht (Perić et al. 2011). Interleukin-5 spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der allergischen Rhinitis und nasalen Polyposis, indem es zur Aktivierung und Mobilisierung von Eosinophilen sowie zur Stimulierung der Differenzierung und des Wachstum von B-Lymphozyten beiträgt (Perić et al. 2011). Auch Patienten mit chronischer, nicht-allergischer Sinusitis zeigten eine konstante und signifikante Erhöhung der nasalen ECP-Werte im Vergleich zu Gesunden (Rasp et al. 1994), weshalb dort also nicht nur eine neutrophile Entzündung vermutet werden kann, sondern auch eine beachtliche eosinophile Aktivierung. Die Gruppenmittelwerte für die Serum-ECP-Konzentrationen unterschieden sich nicht signifikant, während die Mittelwerte für die Nasenflüssigkeit, ausgenommen für die hyperreaktive Rhinitis, zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich waren (Rasp et al. 1994). Für Gesunde betrug die Nasensekret-ECP-Konzentration 32,6 ng/ml (SEM 8,1 ng/ml), für chronisch nicht-allergische Sinusitis-Patienten 87,6 ng/ml (SEM 20,8 ng/ml), für nasale Polypen-Patienten mit Allergie 147,9 ng/ml (SEM 54,9 ng/ml), für nasale Polypen-Patienten ohne Allergie 146,9 ng/ml (SEM 57,7 ng/ml). In dieser Studie fand sich weder eine Korrelation zwischen Serum-IgE und -ECP noch zwischen Nasensekret-IgE und -ECP. Das nasale Sekret wurde durch eine verbesserte kapilläre Sogtechnik erhalten, indem kegelig geformte Baumwoll-Gaze-Streifen für fünf Minuten entweder im mittleren oder unteren Meatus verweilten. Nach Entfernung der Strips wurden diese in Zentrifugenröhrchen verschlossen und zentrifugiert, wobei ein Sieb am Boden des Röhrchens die Probe auffing (Rasp et al. 1994). Die Bestimmung des ECPs gelang durch RIA-Kits (Peterson et al. 1991). Die Korrelation zwischen der Eosinophilenzahl und dem nasalen ECP stellte sich mit einem Pearson-Korrelationskoeffizient von 0,95 signifikant dar.

Hohe Konzentrationen von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor, Interleukin-6 und -8 bei Gesunden fanden sich auch in einer Studie von Riechelmann et al., wobei unabhängig der spezifischen klinischen Diagnose die Biomarker-Konzentrationen im Nasensekret bei den Sinusitis-Patienten ein bis zwei logarithmische Stufen höher als in den Kontrollen waren (Riechelmann et al. 2005). Das nasale Sekret wurde 1 : 10 verdünnt und die Zytokinkonzentrationen mittels Bio-Plex™ Suspension Array System (Bio-Rad Laboratories, Munich, Germany) bestimmt. Hauptkomponenten-Analyse ergab, dass G-CSF, IL-1, MIP, IL-8, IL-6, IL-7 und ELA mit der generellen Entzündungsaktivität korrelieren, jedoch auf Grund der relativ hohen Konzentrationen auch bei gesunden Kontrollen die Schlussfolgerung zulässig ist, dass die sezernierenden Zellen auch in normaler nasaler Mukosa vorkommen (Riechelmann et al. 2005). Mit 64,26 pg/ml liegt die mittlere G-CSF-Konzentration



sinunasaler Patienten im Rahmen unserer Studie über derer gesunder Probanden mit 8,59 pg/ml. Für den Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor fand sich unabhängig von der ätiologischen Gruppe eine Tendenz für einen geschlechtsabhängigen Unterschied, was sich in bisherigen Studien nicht beobachten ließ. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % ist G-CSF bei Männern zwischen 6,66 und 66,86 pg/ml höher als bei Frauen.

### **4.3 Bestimmung des nasalen Stickstoffmonoxids**

Fortschritte in Bezug auf tragbare, handliche elektrochemische Analysegeräte ermöglichen es, die Messung von nasalem Stickstoffmonoxid auch in Bevölkerungsgruppen durchzuführen, in denen die meisten Patienten mit CRSwNP behandelt werden müssen (Maniscalco et al. 2008). Diese neue Technik zeigte eine gute Übereinstimmung mit dem Goldstandard für die nasale NO-Messung basierend auf Chemilumineszenz, wobei die Ergebnisse auch das Kriterium der Reproduzierbarkeit erfüllen (Maniscalco et al. 2008). Die berichteten nasalen NO-Konzentrationen bei Erwachsenen variieren zwischen 394 und 996 ppb (Schedin et al. 1995, Kharitonov et al. 1996).

#### **4.3.1 Veränderung des nasalen Stickstoffmonoxids nach Kortikosteroiden**

Yazici et al. demonstrierten mittels immunhistochemischer Färbung, dass nach kombinierter oraler und lokaler Steroidtherapie die Expression der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase signifikant zurückging (Yazici et al. 2007), was verminderte NO-Konzentrationen zur Folge hätte. Im Rahmen vorliegender Studie stieg Stickstoffmonoxid, welches seitengetreunt mittels NIOX-MINO® untersucht wurde, nach Kortisonstoßtherapie signifikant an von 266,29 ppb (SD 292,13 ppb) auf 377,38 ppb (SD 219,86 ppb) für die rechte ( $p = 0,015$ ) und von 312,21 ppb (SD 310,33 ppb) auf 413,21 ppb (SD 268,35 ppb) für die linke Nasenseite ( $p = 0,04$ ). Dies entspricht Befunden von Alobid et al., die nach zweiwöchiger oraler Prednisolon- mit 12-wöchiger intranasaler Budesonid-Therapie einen Anstieg des nasalen Stickstoffmonoxids zu verzeichnen hatten, was durch eine verbesserte Ventilation und Drainage der paranasalen Sinus erklärt werden könnte (Alobid et al. 2014). Während sich die anfänglichen Konzentrationen von  $420 \pm 221$  ppb nach der zweiten Woche auf  $650 \pm 317$  ppb erhöhten, konnte dieser Anstieg in Woche zwölf der intranasalen Kortikosteroidtherapie bestätigt werden ( $621 \pm 314$  ppb) (Alobid et al. 2014). Ragab et al. sowie Delclaux et al. zeigten ebenfalls einen signifikanten Anstieg des nasalen NO nach systemischer gefolgt von topischer Steroidtherapie (Ragab et al. 2008, Delclaux et al. 2006).

Signifikant niedrigere NO-Level nach Steroidtherapie fanden Bülbül et al., wobei kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand, die entweder nur nasales oder orales Glukokortikosteroid erhielten oder eine Kombination von beidem. Eine signifikante Korrelation zwischen therapeutischem Ansprechen und NO-Veränderung stellte sich dar (Bülbül et al. 2013). Einen ausbleibenden Effekt topischer und systemischer Kortikoide auf die nasalen NO-Werte in gesunden Probanden beobachteten verschiedene Forschungsgruppen (Kharitonov et al. 1994, Lundberg et al. 1994 b, Lundberg et al. 1996 a, Lundberg et al. 1996 b). Asthmatische Patienten, die mit inhalierbaren Steroiden behandelt wurden, wiesen normale Level ausgeatmeten NOs auf und die erhöhten Konzentrationen von NO in der ausgeatmeten Luft waren durch orale oder inhalierbare Glukokortikoide reduzierbar (Kharitonov et al. 1994).

Die Bestimmung von „humming nasal NO“, das heißt die Messung des nasalen Stickstoffmonoxids während eines brummenden Geräusches, wurde bezüglich seiner Sensitivität und Veränderung nach zweiwöchiger oraler Prednisolontherapie von Vaidyanathan et al. im Vergleich zur Aspirations- und Ausatemungsmethode bei Patienten mit nasalen Polypen betrachtet (Vaidyanathan et al. 2010). „Humming NO“ stieg nach der systemischen Steroidtherapie signifikant an und scheint den Behandlungserfolg sensitiver als die beiden anderen Techniken nachzuweisen (Vaidyanathan et al. 2010). Auch korreliert es gut mit den Verbesserungen der klinischen Parameter für sinunasale Erkrankungen einschließlich Polypengröße, Symptomen und nasalem Atemfluss. Ein Brummen bei optimalen Frequenzen mit geschlossenem Mund bei der Expiration bewirkt auch ohne Intervention einen bemerkenswerten Anstieg der nasalen NO-Konzentrationen, wobei vermutet wurde, dass dies den schnellen Gasaustausch zwischen Nase und Nasennebenhöhlen widerspiegelt (Lundberg et al. 2003). Struben et al. fanden bei 100 gesunden Erwachsenen normal verteilte nasale NO-Konzentrationen mit einem Mittelwert von 455 ppb, wobei 40 der 100 Probanden während des Brummens im Mittel Level von 1019 ppb in der ersten und 837 ppb in der zweiten Messung erreichten (Struben et al. 2005).

#### **4.3.2 Nasales Stickstoffmonoxid in CRSwNP versus CRSsNP**

In Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen zeigte das Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege in vorliegender Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied nach Kortisonstoß. Zwar fanden sich auch niedrigere nasale NO-Ausgangskonzentrationen in CRS-Patienten mit Polypen verglichen mit denen ohne Polypen, allerdings erreichte dieser Befund keine Signifikanz, was in zurückliegenden Untersuchungen jedoch gelang

(Bommarito et al. 2008). Der NO-Mittelwert von Patienten mit CRSwNP lag bei Bommarito et al. bei 340 ppb, während er für Patienten mit CRSsNP im Mittel 762 ppb betrug. Dies zeigt, dass niedrige NO-Konzentrationen Patienten mit Polypen sehr gut zu unterscheiden vermögen. Ein nasaler NO-Grenzwert von 442 ppb war mit der besten Kombination von Spezifität (91 %) und Sensitivität (87 %) verbunden, einhergehend mit einem negativen prädiktiven Wert von 91 % und einem positiven prädiktiven Wert von 87 % (Bommarito et al. 2008). Verminderte Konzentrationen von nasalem NO bei an CRS leidenden Patienten könnte eine Folge der verminderten Zahl zilienbehafteter, die induzierbare NO-Synthase exprimierender Zellen sein oder Folge blockierter Ostien (Lindberg et al. 1997). Die Gründe für erniedrigte nasale NO-Konzentrationen bei Rhinosinusitis sind nicht endgültig geklärt, zumal eine Hochregulation der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase-Aktivität in nasalen Polypen beobachtet wurde (Ramis et al. 1996), was Watkins et al. bestätigten. Letztere wiesen iNOS-Expression auch noch nach Kortikosteroidbehandlung nach (Watkins et al. 1998). Dass Allergie das nasale NO-Level in Polypen beeinflusst, zeigten Arnal et al., die erhöhte Konzentrationen bei Patienten mit allergischer Polyposis im Vergleich zu Kontrollen, jedoch signifikant erniedrigte Konzentrationen von nasalem NO in Polypen ohne Allergie fanden (Arnal et al. 1999). Auch bestand eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß computertomographischer Veränderungen der Nasennebenhöhlen und den nasalen NO-Konzentrationen. Dies lässt vermuten, dass die Obstruktion der paranasalen Sinus durch die Polypen die nasale NO-Konzentration senkt (Arnal et al. 1999). Signifikant erhöhte NO-Werte bei Patienten mit allergischer Rhinitis scheint Folge einer lokal erhöhten Produktion verursacht durch langzeitige Allergen-Exposition, die durch lokal verabreichte Steroide supprimierbar ist (Kharitonov et al. 1996).

#### **4.3.3 Altersabhängigkeit des Stickstoffmonoxids**

Pearson-Korrelationsanalysen ergaben einen negativen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Stickstoffmonoxid, welches seitengetrent untersucht wurde ( $r = -0,47$  bzw.  $r = -0,44$ ). Dies geht mit den Befunden von Gupta et al. einher (Gupta et al. 2013). Scheinbar sind die mit dem Alter abnehmenden NO-Konzentrationen auf die Atrophie der nasalen Mukosa zurückzuführen, weshalb weniger Stickstoffmonoxid produziert wird. Die altersabhängigen Veränderungen des nasalen NOs passen in das Konzept der altersabhängigen Abnahme der olfaktorischen und trigeminalen Funktion (Frasnelli und Hummel 2003). Hingegen fanden Lindberg et al. nasale NO-Konzentrationen unabhängig vom Alter, außer für die Subgruppe der unter Zehnjährigen, bei denen niedrigere

Konzentrationen gemessen wurden ( $167,0 \pm 44,8$  ppb vs.  $239,8 \pm 65,2$  ppb,  $p < 0,01$ ) (Lindberg et al. 1997). Unsere Studie schloss Patienten unter 18 Jahren aus, so dass dieser Zusammenhang, der vermutlich die Entwicklung der Sinus in der Kindheit widerspiegelt, nicht beleuchtet wurde. Auch wurde bei der Untersuchung von 100 Erwachsenen kein Alterseffekt auf das nasale NO erwähnt (Struben et al. 2005).

Eine schwach negative Korrelation fand sich auch zwischen dem Alter beziehungsweise den nasalen NO-Werten und dem Diskriminations-, Identifikations- sowie dem Gesamt-SDI-Wert bei Betrachtung der gesamten Stichprobe. Dies lässt vermuten, dass die zentralnervöse olfaktorische Funktion und die NO-Level mit dem Alter sinken. Elsherif et al. fanden eine positive Korrelation zwischen der Riechschwelle und den nasalen NO-Konzentrationen bei CRS-Patienten, was sich bei Gesunden nicht nachvollziehen ließ. Die Autoren vermuteten, dass die beiden Parameter sich gegenseitig nicht direkt beeinflussen, aber der entzündliche Prozess den Geruchssinn und das nasale NO mitbestimmt (Elsherif et al. 2007).

#### **4.4 Einfluss der Verbesserung des Riechvermögens auf die Entzündungsmediatoren**

In vorliegender Studie ließ sich keine Abhängigkeit der durch die Kortisonstoßtherapie veränderten inflammatorischen Parameter von der Verbesserung des Riechvermögens feststellen, wofür die geringe Fallzahl von nur 29 Kortisonstoßpatienten verantwortlich zu sein scheint. Es waren auch keine signifikanten Unterschiede der Entzündungsparameter in Abhängigkeit von der Einteilung in An-, Hyp- und Normosmiker mittels univariater Varianzanalyse detektierbar. Dass Hyposmie ein häufiges Symptom saisonaler allergischer Rhinitis ist, ließ sich daraus schlussfolgern, dass nach drei Wochen natürlicher Pollenexposition keiner der getesteten allergischen Rhinitis-Patienten mehr normosmisch war (Klimek und Eggers 1997). Nasales ECP stieg signifikant an bis zum 14. Tag der Pollensaison. Dieser Anstieg korrelierte eng mit dem Anstieg der olfaktorischen Dysfunktion. Nach drei Wochen Pollenexposition war die ECP-Konzentration erreicht, die in einem In-vitro-Modell ziliäre Schlagfrequenz reduzierte und die nasalen Zilienzellen strukturell schädigte und zerstörte (Venge 1994, Riechelmann und Klimek 1995).

Grund für die abnehmende Riechleistung bei Patienten mit allergischer Rhinitis scheint die Obstruktion der den Atemfluss erreichenden Riechrinne sowie Ödem der nasalen Mukosa in Folge Entzündung zu sein (Tansuker et al. 2014). Jedoch trägt zur Riechdysfunktion auch die Schädigung des olfaktorischen Epithels durch den entzündlichen Prozess bei (Sivam et

al. 2010). Der intranasale Gebrauch des Steroids Mometasonfuroat reduzierte bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis die eosinophile Entzündung mit daraus folgender Symptomverbesserung (Sivam et al. 2010). Die Lebensqualität stieg in Bezug auf das Riechvermögen bei 85 % der allergischen Rhinitis-Patienten, die der intranasalen Steroidtherapie unterzogen wurden, an, obwohl die Riechtestung keine signifikante Verbesserung offenbarte.

Nasale eosinophile Entzündung wurde als hauptsächliche Ursache für die Riechfunktionseinschränkung bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis gefunden (Klimek und Eggers 1997). Eine signifikante Erhöhung von Histamin, Tryptase, Leukotrien C4 und Albumin nach Allergen-Austausch im Vergleich zu einem Austausch mit Pufferlösung fand eine andere Forschungsgruppe (Zweiman et al. 1997). Signifikant erhöhte ECP- und Tryptase-Level bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis im Vergleich zu den Kontrollen bestätigten auch Becker et al. Die olfaktorische Funktion der Patienten mit saisonaler als auch mit perennialer allergischer Rhinitis war gegenüber der Kontrollgruppe signifikant beeinträchtigt (Becker et al. 2012).

Für die Riechminderung scheint die direkte entzündliche Schädigung der olfaktorischen Rezeptorzellen sowie eine Veränderung des Umgebungsmilieus verantwortlich zu sein (Guilemany et al. 2009, Sivam et al. 2010). Welcher Entzündungsmediator oder ob das entzündliche Milieu mit einer Reihe verschiedener inflammatorischer Parameter die Beeinträchtigung des Riechvermögens bedingt, ist noch nicht letztlich geklärt. Neben den Eosinophilen und ihrem dominierenden toxischem Mediator ECP konnte aber gezeigt werden, dass auch Mastzellen mit ihrer Tryptase am Geschehen beteiligt sind und die olfaktorische Dysfunktion unterstützen (Becker et al. 2012).

Pozharskaya und Lane entwickelten ein transgenes Maus-Modell, um den Effekt einer sechswöchigen lokalen IFN- $\gamma$ -Expression auf die olfaktorische Histologie und Funktion zu untersuchen. Interferon- $\gamma$  als TH1-Zytokin ist mit nichtpolypöser CRS assoziiert. Eine verringerte Riechfähigkeit ohne entzündlichen Gewebeschaden ließ sich feststellen, was auf den direkten Effekt des IFN- $\gamma$  auf die olfaktorische Neuronenfunktion schließen lässt (Pozharskaya und Lane 2013).

Die Konzentration von Interleukin-6 im nasalen Mukus von Patienten mit Hyposmie war signifikant höher als in gesunden Kontrollen. Auch in den Körperflüssigkeiten Blut und Speichel bestätigte sich dies. Auf Grund der proinflammatorischen Eigenschaft von

Interleukin-6 lässt sich der systemische entzündliche Prozess als Grund für die Hyposmie mitdefinieren (Henkin et al. 2013).

In vorliegender Studie korreliert nasales Stickstoffmonoxid positiv mit den Ergebnissen des Diskriminations-, Identifikations- und Gesamt-SDI-Tests. Krantz et al. untersuchten nNO bei Patienten mit Asthma bronchiale und seine Beziehung zu ausgeatmetem Stickstoffmonoxid, bronchialer Hyperreaktivität, allergischer Sensibilierung und Asthma-Kontrolle. Sie fanden den stärksten Zusammenhang zwischen Geruchsverlust und niedrigem nNO unter den berichteten unteren Atemwegssymptomen (Krantz et al. 2014). In der Studie von Guilemany et al., in der nasale Entzündung anhand nasalen Stickstoffmonoxids bewertet wurde, zeigte sich die Mehrzahl der Patienten mit persistierender allergischer Rhinitis durch eine subjektive Riechminderung beeinträchtigt. Die Riechwahrnehmung, -identifizierung und Zwangsauswahl von Gerüchen war gegenüber Gesunden signifikant schlechter. Mit diesem Geruchsverlust korrelierte das gemessene nNO schwach bis mittelmäßig ( $r = 0,4$ ) (Guilemany et al. 2009).

Im Rahmen vorliegender Studie stieg nasales Stickstoffmonoxid nach Kortisonstoßtherapie signifikant an. Ansteigende NO-Werte, einhergehend mit reduzierter Gewebseosinophilie, verbesserter Riechleistung und nasaler Verstopfung nach oraler und lokaler Steroidtherapie, zeigten auch Alobid et al. (Alobid et al. 2014). Es ist bekannt, dass die Gesellschaft von allergischer Rhinitis mit CRS den Geruchssinn schädigt (Cowart et al. 1993, Apter et al. 1999). Nach einer Behandlung mit dem H1-Antihistaminikum Levocetirizin verbesserte sich am siebten Behandlungstag das subjektive Riechempfinden signifikant verglichen mit Placebo. Am 30. und somit letztem Behandlungstag konnte dies nicht bestätigt werden (Guilemany et al. 2012). Objektiv präsentierten sich die Riechergebnisse ebenfalls günstiger am siebten Tag, was jedoch keine Signifikanz erreichte. Allerdings verbesserte Levocetirizin die nasale Entzündung, gemessen am nasalen NO, nach sieben Tagen. Außerdem zeigte die Studie, dass die positive Beeinflussung des Riechens durch Levocetirizin mit dem Absinken der nasalen Entzündung, jedoch nicht mit der Reduktion der nasalen Obstruktion korreliert. Die Steigerung der olfaktorischen Funktion scheint in dieser Studie mehr auf die anti-entzündlichen Veränderungen, gemessen am nNO, zurückzuführen zu sein als auf die verbesserte Nasendurchgängigkeit (Guilemany et al. 2012).

#### **4.5 Differenzierung zwischen den ätiologischen Gruppen**

IL-8 und ECP zeigten zwischen den ätiologischen Gruppen unterschiedlich hohe Mittelwerte, was tendentiell auch für IgE und G-CSF zutrif. Post-hoc-Tests ergaben, dass Gesunde auch in der Grundgesamtheit einen höheren IL-8-Wert als Patienten mit posttraumatischen und sinusalen Riechstörungen aufweisen, wobei die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 6,4 % lag. Dieser Gruppenunterschied ist überraschend, da höhere IL-8-Werte für eine Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten sprechen und eher bei Patienten mit CRS zu erwarten wären (Mukaida et al. 1989, Yuo 1991). In vorliegender Stichprobe betrug die IL-8-Konzentration Gesunder im Mittel 1537,40 pg/ml und lag damit durchschnittlich 935,70 pg/ml höher als bei Posttraumatischen bzw. 904,85 pg/ml höher als bei Patienten mit sinusalen RS. Bei Betrachtung der Absolutwerte wiesen 13 der 30 gesunden Probanden Werte über 1000 pg/ml auf, von denen sieben wiederum sogar Werte über 2000 pg/ml erreichten.

Signifikant niedrigere ECP-Werte finden sich für Gesunde im Vergleich zu den sinusalen Patienten vor Kortisonstoß, wobei dies auch in der Grundgesamtheit anzunehmen ist. Bei den elf Patienten mit CRSwNP vor Kortisonstoß betrug die durchschnittliche ECP-Konzentration 1,70 ng/ml bzw. bei den 29 Patienten mit CRS, die einer Prednisolonstoßtherapie zugeführt wurden, 1,99 ng/ml, entsprechend dem Drei- bzw. Dreieinhalbfachem der ECP-Level bei Gesunden. Kramer et al. fanden doppelt so hohe Konzentrationen im Nasensekret von Polypen-Patienten im Vergleich zu Gesunden (Kramer et al. 2000).

Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege ließ unter Nutzung von Varianzanalysen keine Unterscheidung zwischen den ätiologischen Gruppen zu, während sich signifikante Differenzen für alle olfaktorischen Subtests sowie für den SNOT 22 und RSBI finden ließen. Post-hoc-Mehrfachvergleiche ergaben weiterhin signifikante Unterschiede in den Riechtest-Einzel- und -Gesamt-Ergebnissen zwischen den Gesunden und den verschiedenen Riechstörungen. Eine Differenzierung zwischen den einzelnen ätiologischen Gruppen ist allerdings nicht möglich. Gesunde haben im SNOT 22 und im RSBI signifikant niedrigere Mittelwerte als Patienten mit sinusalen RS.

Die altersabhängige Einteilung der Patienten entsprechend ihrer Riechleistung in An-, Hyp- und Normosmiker, um Unterschiede der Entzündungsparameter in Abhängigkeit von der Funktionsfähigkeit des olfaktorischen Systems zu detektieren, ergab einen nicht-signifikanten Trend für Interleukin-8 und das nasale Stickstoffmonoxid. Je schwerer die Riechleistung eingeschränkt ist, desto geringer scheinen die Konzentrationen von Interleukin-8 in den nasalen Lavage-Proben bzw. des nasalen Stickstoffmonoxids mittels NIOX MINO®. Da die

verminderte olfaktorische Funktion ein wesentliches Rhinosinusitis-Symptom ist, geht dieser Befund mit dem Ergebnis von Gupta et al. einher, die feststellten, dass das nasale NO als Funktion der Schwere der Rhinosinusitis-Symptome sinkt (Gupta et al. 2013). Auch fanden sich in vorliegender Arbeit nicht-signifikant niedrigere nasale NO-Konzentrationen in CRS-Patienten mit Polypen verglichen mit denen ohne Polypen. Anders als bei Gupta et al. konnte in vorliegender Studie keine negative Korrelation zwischen der NO-Konzentration und dem RSBI- bzw. SNOT 22-Score nachgewiesen werden (Gupta et al. 2013), so dass der Rückschluss von niedrigen nasalen NO-Konzentrationen auf die Schwere der Rhinosinusitis-Symptome nicht zweifelsfrei gezogen werden kann. Signifikant höhere nNO-Konzentrationen und bessere Riechschwelenwerte wiesen Gesunde im Vergleich zu CRS-Patienten in einer Studie von Elsherif et al. auf. Bei Patienten mit CRS fand sich eine positive Korrelation zwischen den nasalen NO-Konzentrationen und den Ergebnissen des Schwellentests, jedoch nicht in den gesunden Kontrollen. Eine direkte gegenseitige Beeinflussung von nasalem NO und Riechleistung scheint nicht der Fall, aber möglicherweise hat der entzündliche Prozess eine Auswirkung auf beide Komponenten (Elsherif et al. 2007).

#### **4.6 Ausblick**

Studien mit Nasensekret bieten sich als einfache, nicht-invasive, gut wiederholbare sowie reproduzierbare Verfahren zur Bestimmung von Entzündungsparameter an, wobei die nasale Lavage als häufigstes Verdünnungsverfahren in vorliegender Studie Anwendung fand. Die unzureichende Nachweisbarkeit von Interleukin-5 im Rahmen dieser Arbeit deutet auf das entscheidende Defizit dieser Technik hin, welches auch andere Forschungsgruppen kritisch bemerkten (Klimek und Rasp 1999). Der Einfluss systemischer Kortikosteroide auf das Entzündungsmediatorenprofil ließe sich eventuell durch eine andere Methode der Probengewinnung besser detektieren, da sich bei höheren Ausgangswerten Veränderungen deutlicher niederschlagen könnten. Eine Studie, die diesen Zusammenhang untersucht, könnte angestrebt werden.



## 5 Zusammenfassung

### 5.1 Deutsch

Die Erforschung der der chronischen Rhinosinusitis zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse im letzten Jahrzehnt offenbarte Veränderungen des Zellinfiltrates, eine Besiedlung durch Mikroben sowie die Hochregulation inflammatorischer Mediatoren und Rezeptoren. Nasales Sekret enthält kleine Mengen an Zytokinen und anderen entzündlichen Transmittern, die mit diversen regulatorischen Funktionen dienen und durch verschiedene epitheliale und nicht-epitheliale Zellen exprimiert werden. Ihre leichte Bestimmbarkeit in nasalem Sekret kann in der Therapieplanung und -kontrolle genutzt werden.

Ziel vorliegender Studie war es, Immunglobulin E, Interleukin-5 und -8, Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor sowie eosinophiles kationisches Protein aus nasalen Lavage-Proben und nasales Stickstoffmonoxid mittels NIOX MINO® (Aerocrine, Solna, Schweden) als repräsentative Größen für das inflammatorische Profil der chronischen Nasennebenhöhlenentzündung zu bestimmen und diese Entzündungsparameter bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis sinunasaler Genese vor und nach Gabe von systemischen Kortikosteroiden zu vergleichen. Die Beziehung zwischen Entzündungsmediatoren und Riechvermögen sollte untersucht und der Zusammenhang zwischen der Verbesserung des Riechens und der Freisetzung von Entzündungsmediatoren beleuchtet werden.

Im Rahmen dieser longitudinalen, klinisch-prospektiven Studie wurden 117 Patienten untersucht. Von den 60 Patienten mit einer Riechstörung sinunasaler Genese wurden 29 einer Prednisolonstoßtherapie unterzogen, nach deren Beendigung am 16. Tag eine zweite Vorstellung mit Wiederholung aller klinischen Tests erfolgte. Als Vergleichsgruppen dienten 27 Probanden mit posttraumatischer Riechstörung und 30 gesunde Kontrollen. Nach Anamnese und Aushändigung dreier Fragebögen sowie HNO-ärztlicher Untersuchung erfolgte die Riechtestung mittels Sniffin`Sticks. Nasales Stickstoffmonoxid wurde mittels NIOX MINO® (Aerocrine, Solna, Schweden) gemessen. Eine nasale Lavage diente der Gewinnung von Nasenspülflüssigkeit, aus der mittels ELISA Immunglobulin E, Interleukin-5 und -8, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor sowie eosinophiles kationisches Protein erfasst wurden. Im Abschlussgespräch wurde unter Berücksichtigung von Kontraindikationen die Heilanzeige zur systemischen Prednisolonstoßtherapie gestellt und ein Termin zur Wiedervorstellung am letzten Behandlungstag vereinbart.

Der Prednisolonstoß führte bei 34,5 % der Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Riechleistung in der Riechtestung mittels Sniffin`Sticks. Das Ansprechen auf Kortison zeigte keine Abhängigkeit vom Geschlecht; jedoch sprachen Patienten mit Polypen signifikant besser als Patienten ohne Polypen an. Die Entzündungsparameter-Konzentrationen in den nasalen Lavage-Proben von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Polypen unterschieden sich nicht signifikant von denen ohne Polypen. Interleukin-5 erreichte nur bei drei der insgesamt 117 Patienten Werte über der Nachweisgrenze. Für die Entzündungsparameter in der nasalen Lavage, Immunglobulin E ausgenommen, ließ sich ein Abfall vor im Vergleich zu nach Kortisonstoß feststellen, welcher jedoch keine Signifikanz erreichte.

Stickstoffmonoxid, welches seitengetrent mittels NIOX-MINO® untersucht wurde, stieg nach Kortisonstoßtherapie signifikant von 266,29 ppb (SD 292,13 ppb) auf 377,38 ppb (SD 219,86 ppb) für die rechte ( $p = 0,015$ ) und von 312,21 ppb (SD 310,33 ppb) auf 413,21 ppb (SD 268,35 ppb) für die linke Nasenseite ( $p = 0,04$ ) an. Die Ausgangswerte des nasalen Stickstoffmonoxids stellten sich bei chronischen Rhinosinusitis-Patienten mit Polypen verglichen mit denen ohne Polypen niedriger dar, wobei der Unterschied nicht signifikant war. Pearson-Korrelationsanalysen ergaben einen negativen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Stickstoffmonoxid, welches seitengetrent untersucht wurde ( $r = -0,47$  bzw.  $r = -0,44$ ), und eine schwach positive Wechselbeziehung des Stickstoffmonoxids zur olfaktorischen Funktion (für den SDI-Wert  $r = 0,29$  bzw.  $r = 0,25$ ).

Post-hoc-Tests ergaben, dass Gesunde auch in der Grundgesamtheit einen höheren Interleukin-8-Wert als Patienten mit posttraumatischen und sinunasalen Riechstörungen (Irrtumswahrscheinlichkeit von 6,4 %) aufweisen und signifikant niedrigere ECP-Werte bei den Gesunden als bei den sinunasalen Patienten vor Kortisonstoß auch in der Grundgesamtheit anzunehmen sind.

Sowohl das Stickstoffmonoxid der oberen Atemwege als auch die Entzündungsparameter aus der nasalen Lavage ließen keine Unterscheidung zwischen den ätiologischen Gruppen von Riechstörungen zu. Signifikante Änderungen der Entzündungsparameter aus der nasalen Lavage und des Stickstoffmonoxids aus den oberen Atemwegen fanden sich in Abhängigkeit von der Verbesserung des Riechvermögens zwischen den Sitzungen nicht.

Die Einteilung der Patienten in An-, Hyp- und Normosmiker ergab einen nicht-signifikanten Trend für Interleukin-8 und das nasale Stickstoffmonoxid. Je schwerer die Riechleistung

eingeschränkt ist, desto geringer scheinen die Konzentrationen von Interleukin-8 in den nasalen Lavage-Proben bzw. des nasalen Stickstoffmonoxids mittels NIOX MINO® zu sein.

Dass ein signifikanter Effekt des systemischen Kortisonstoßes in vorliegender Arbeit ausbleibt, könnte in dem geringen Zeitintervall zwischen Messung der Entzündungsparameter in der nasalen Lavage und Beendigung der Therapie begründet sein. Mit Abschluss der Prednisolongabe am 16. Tag erfolgte die Probengewinnung, an welchem eventuell das Ansprechen im Zytokinprofil noch nicht detektierbar war. Auch die geringen Ausgangswerte, die ihren Grund in der Probengewinnungsmethode haben, könnten dafür ursächlich sein, weshalb zukünftige Studien das Ansprechen auf systemische Kortikosteroide im Entzündungsmediatorenprofil auf Grundlage anderer Methodik untersuchen sollten.

## 5.2 Englisch

The investigation of chronic rhinosinusitis underlying pathophysiological processes in the last decade revealed changes in cell infiltrates, colonization by microbes as well as upregulation of inflammatory mediators and receptors. Nasal secretions contain small amounts of cytokines and other inflammatory transmitters, which serve with various regulatory functions and which are expressed by various epithelial and non-epithelial cells. Their simple determinability in nasal secretions can be used in therapy planning and control.

The aim of the present study was to detect immunoglobulin E, interleukin-5 and -8, granulocyte colony-stimulating factor and eosinophil cationic protein in nasal lavage samples and nasal nitric oxide using NIOX MINO® Airway Inflammation Monitor (Aerocrine, Solna, Sweden) as representative variables for the inflammatory profile of chronic rhinosinusitis and to compare these inflammatory parameters in patients with CRS of sinonasal genesis before and after therapy with systemic corticosteroids. Furthermore, it was investigated whether inflammatory mediators and olfactory function are associated by analyzing and whether the improvement of olfaction causes the release of inflammatory mediators.

In this longitudinal, prospective clinical study 117 patients were examined. 29 of the 60 patients with a sinonasal olfactory dysfunction underwent a short course of systemic prednisolone. There was a follow-up visit with repetition of all clinical tests when therapy was finished on the 16th day. 27 subjects with posttraumatic olfactory disorder and 30 healthy controls functioned as comparison group. Olfactory testing using Sniffin'Sticks was performed after anamnesis, delivery of three questionnaires and ENT-medical examination. Nasal nitric oxide was measured by NIOX MINO® (Aerocrine, Solna, Sweden). Nasal lavage serves for extraction of nasal fluid from which immunoglobulin E, interleukin-5 and -8, granulocyte-colony stimulating factor and eosinophil cationic protein was analyzed using ELISA. At the final discussion the therapeutic indication was found for systemic corticosteroids considering contraindications. An appointment for the second visit on the last day of treatment was arranged.

In 34,5 % of the patients the short course of prednisolone resulted in a significant improvement in olfactory function using Sniffin'Sticks. The response to cortisone did not show any dependency on gender. However patients with polyps react significantly better than patients without polyps. The concentrations of inflammatory markers in nasal lavage samples from patients with chronic rhinosinusitis with polyps did not differ significantly from those without polyps. Interleukin-5 reached values above the detection limit in only three of the 117 patients. For all parameters of inflammation in nasal lavage, except immunoglobulin

E, a decrease before in contrast to after cortisone administration was established which, however, did not reach significance.

The NO levels were measured using NIOX MINO® separately for the left and right nasal cavity. After the short course of cortisone it increased significantly from 266,29 ppb (SD 292,13 ppb) to 377,38 ppb (SD 219,86 ppb) for the right ( $p = 0,015$ ) and from 312,21 ppb (SD 310,33 ppb) to 413,21 ppb (SD 268.35 ppb) for the left side of the nose ( $p = 0,04$ ). The initial values of nasal nitric oxide were lower in CRS patients with polyps compared to those without polyps but the difference was not significant. Pearson correlation analysis revealed a negative correlation between age and nasal nitric oxide, which has been studied side separately ( $r = -0,47$  and  $r = -0,44$ ), and a positive correlation between olfactory function and nasal nitric oxide (for TDI  $r = 0,29$  and  $r = 0,25$ ).

Post-hoc tests revealed that healthy people have a higher interleukin-8 value than patients with posttraumatic or sinonasal olfactory dysfunction (significance level 6,4 %) and that significantly lower ECP values are detected in healthy people than in the sinonasal patients before cortisone.

Using analyzes of variance nitric oxide of the upper respiratory tract and inflammatory markers in nasal lavage samples did not allow for discrimination between the different etiological groups. We did not find a significant change in inflammatory parameters in nasal lavage and in nitric oxide of the upper respiratory tract depending on the improvement of olfactory function between the two meetings.

The classification in an-, hyp- and normosmic patients showed a non-significant trend for interleukin-8 and nasal nitric oxide. The heavier the olfactory performance is limited the lower the concentrations of interleukin-8 in nasal lavage samples and nasal nitric oxide using NIOX MINO® seem to be.

The fact that a significant effect of the short course of cortisone fails in the present study could be due to the small time interval between measurement of inflammatory markers in nasal lavage and termination of treatment. With the completion of prednisolone administration on the 16th day samples were extracted; the response in the cytokine profile was possibly not yet detectable. The low initial values which have their reason in the sample collection method could be also the reason why future studies should examine the response to systemic corticosteroids in the inflammatory mediator profiles based on other methods.

## 6 Literaturverzeichnis

Alberty J, Stoll W, Rudack C. 2006. The effect of endogenous nitric oxide on mechanical ciliostimulation of human nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* 36:1254-1259.

Allen JS, Eisma R, Leonard G, Lafreniere D, Kreutzer D. 1997. Interleukin-8 expression in human nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117:535-541.

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

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

Alving K, Janson C, Nordvall L. 2006. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res* 7:67.

Apter AJ, Gent JF, Frank ME. 1999. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:1005-1010.

Arnal JF, Didier A, Rami J, M'Rini C, Charlet JP, Serrano E, Besombes JP. 1997. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 27:358-362.

Arnal JF, Flores P, Rami J, Murriss-Espin M, Bremont F, Pasto I, Aguilla M, Serrano E, Didier A. 1999. Nasal nitric oxide concentration in paranasal sinus inflammatory diseases. *Eur Respir J* 13:307-312.

Auphan N, Di Donato JA, Rossette C, Helmberg A, Karin M. 1995. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 270:286-290.

Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. 2000. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol* 14:279-290.

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

Bachert C, Hauser U, Prem B, Rudack C, Ganzer U. 1995 a. Proinflammatory cytokines in allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252:44-49.

Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. 1997. Interleukin-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 99:837-842.

Bachert C, Wagenmann M, Hauser U. 1995 b. Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol* 107:106-108.

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

Bachert C, Zhang N, Patou J, Van Zele T, Gevaert P. 2008. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8:34-38.

Banerji A, Piccirillo JF, Thawley SE, Levitt RG, Schechtman KB, Kramper MA, Hamilos DL. 2007. Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness. *Am J Rhinol* 21:19-26.

Baraldi E, Azzolin NM, Carra S, Dario C, Marchesini L, Zacchello F. 1998. Effect of topical steroids on nasal nitric oxide production in children with perennial allergic rhinitis: A pilot study. *Respir Med* 92:558-561.

Barnes PJ, Adcock I. 1993. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol SCI* 14: 436-441.

Bazzoni F, Cassatella MA, Rossi F, Ceska M, Dewald B, Baggiolini M. 1991. Phagocytosing neutrophils produce and release high amounts of the neutrophil-activating peptide 1/interleukin 8. *J Exp Med* 173:771-774.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561-571.

Becker S, Pflugbeil C, Gröger M, Canis M, Ledderose GJ, Kramer MF. 2012. Olfactory dysfunction in seasonal and perennial allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 132:763-768.

Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub M, Barnes PJ. 1992. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans. *Eur J Pharmacol* 210:221-222.

Benninger MS, Senior BA. 1997. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:1175-1179.

Benson M. 2005. Pathophysiological effects of glucocorticoids on nasal polyps: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5:31-35.

Bolard F, Gosset P, Lamblin C, Bergoin C, Tonnel AB, Wallaert B. 2001. *Allergy* 56:333-338.

Bommarito L, Guida G, Heffler E, Badiu I, Nebiolo F, Usai A, De Stefani A, Rolla G. 2008. Nasal nitric oxide concentration in suspected chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 101:358-362.

Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malinvaud D. 2005. Distorted Odorant Perception. Analysis of a Series of 56 Patients With Parosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131:107-112.

Brattsand R, Selroos O. 1994. Current drugs for respiratory diseases. In: Page CP, Metzger WJ (Eds) *Advances in clinical pharmacology: drugs and the lung*. Raven Press, New York, S. 101-220.

Bülbül T, Bülbül OG, Güçlü O, Bilsel AS, Gürsan SÖ. 2013. Effect of glucocorticoids on nasal polyposis, with detection of inflammatory response by measurement of nitric oxide levels in nasal polyp tissue. *J Laryngol Otol* 127:584-589.

Burger J, Macek M Jr, Stuhmann M, Reis A, Krawczak M, Schmidtke J. 1991. Genetic influences in the formation of nasal polyps. *Lancet* 337:974.



---

Butterfield JH, Leiderman KM, Gleich GJ. 1995. Eosinophil associated diseases. In: Frank MN, Austen KF, Cloman HN, Unanue ER (Eds). *Samter's immunologic diseases*. Little Brown, Boston, S. 501-527.

Cain RB, Lal D. 2013. Update on the management of chronic rhinosinusitis. *Infection and Drug Resistance* 6:1-14.

Cameron LA, Durham SR, Jacobson MR, Masuyama K, Juliusson S, Gould HJ, Lowhagen O, Minshall EM, Hamid QA. 1998. Expression of IL-4, Cepsilon RNA, and Iepsilon RNA in the nasal mucosa of patients with seasonal rhinitis: effect of topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 101:330-336.

Cohen AB, Goldberg S, London RL. 1970. Immunoglobulins in nasal secretions of infants. *Clin Exp Immunol* 6:753-757.

Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. 2002. Paradoxical low nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 32:698-701.

Corbelli R, Hammer J. 2007. Measurement of nasal nitric oxide. *Paediatric respiratory reviews* 8:269-272.

Corrigan CJ, Haczku A, Gemou-Engesaeth V, Doi S, Kikuchi Y, Takatsu K, Durham SR, Kay AB. 1993. CD4 T-lymphocyte activation in asthma is accompanied by increased serum concentrations of interleukin-5. Effect of glucocorticoid therapy. *Am Rev Respir Dis* 147:540-547.

Cowart BJ, Flynn-Rodden K, McGeady SJ, Lowry LD. 1993. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 91:747-751.

Cox G, Ohtoshi T, Vanceri C, Denburg JA, Dolovich J, Gauldie J, Jordana M. 1991. Promotion of eosinophil survival by human bronchial epithelial cells and its modulation by steroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 4:525-531.

Cryer J, Schipor I, Perloff JR, Palmer JN. 2004. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 66:155-158.

---

Culpepper JA, Lee F. 1985. Regulation of IL-3 expression by glucocorticoids in cloned murine T lymphocytes. *J Immunol* 135:3191-3197.

Daines SM, Orlandi RR. 2010. Inflammatory cytokines in allergy and rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 18:187-190.

Damm M, Eckel HE, Streppel M, Jungehuelsing M, Stennert E. 2000. Abhängigkeit des uni- und bilateralen Riechvermögens von der nasalen Strömung bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis. *HNO* 48:436-443.

Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. 2002. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 112:310-315.

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

Damm M. 2003. Akute und chronische Rhinosinusitis. *Zahnärztl Mitteil* 4:34-43.

Danzig M, Cuss F. 1997. Inhibition of interleukin-5 with a monoclonal antibody attenuates allergic inflammation. *Allergy* 52:787-794.

Delank KW, Fechner G. 1996. Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörungen. *Laryngorhinootologie* 75:154-159.

Delclaux C, Malinvaud D, Chevalier-Bidaud B, Challens E, Mahut B, Bonfils P. 2008. Nitric oxide evaluation in upper and lower respiratory tracts in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 38:1140-1147.

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

---

Desreumaux P, Janin A, Dubucquoi S, Copin MC, Torpier G, Capron A, Capron M, Prin L. 1993. Synthesis of interleukin-5 by activated eosinophils in patients with eosinophilic heart diseases. *Blood* 82:1553-1560.

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. 2007. Riechstörungen. Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/050.

Devalia JL, Bayram H, Rusznak C, Calderón M, Sapsford RJ, Abdelaziz MA, Wang J, Davies RJ. 1997. Mechanisms of pollution-induced airway diseases: in vitro studies in the upper and lower airways. *Allergy* 52:45-51.

Di Lorenzo G, Drago A, Esposito Pellitteri M, Candore G, Colombo A, Gervasi F, Pacor ML, Purello D'Ambrosio F, Caruso C. 2001. Measurement of Inflammatory Mediators of Mast Cells and Eosinophils in Native Nasal Lavage Fluid in Nasal Polyposis. *Int Arch Allergy Immunol* 125:164-175.

Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JS. 2001. Nitric oxide in the nasal airway: A new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol* 22:19-32.

Dötsch J, Demarakca S, Terbrack HG, Hüls G, Rascher W, Köhl PG. 1996. Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 9:2537-2540.

Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984. Smell identification ability: changes with age. *Science* 226:1441-1443.

Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW. 1997. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* 54:1131-1140.

Drake-Lee AB, Jones V, Lewin I, Nayyar S, Wells A, Stanworth D. 1996. Levels of substance P and IgE decapeptide in nasal polyp fluid and matching sera: a preliminary study. *J Laryngol Otol* 110:225-227.

Drake-Lee AB. 2004. Nasal polyps. *Hospital Medicine* 65:264-267.

---

Drake-Lee LA. 1987. Nasal polyps. In: Kerr AG, Groves J (Eds) Scott-Brown's otolaryngology. Butterworths, London, S. 142-153.

Dubin MG, Liu C, Lin SY, Senior BA. 2007. American rhinologic society member survey on "maximal medical therapy" for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 21:483-488.

Duncan HJ, Seiden AM. 1995. Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121:1183-1187.

Durham SR, Ying S, Vamey VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA. 1992. Cytokine mRNA expression of IL-3, IL-4, IL-5, and GM-CSF in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 148:2390-2394.

Dykewicz ML, Hamilos DL. 2010. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 125:103-115.

Eloy P, Poirrier AL, De Dorlodot C, Van Zele T, Watelet JB, Bertrand B. 2011. Actual Concepts in Rhinosinusitis: A Review of Clinical Presentation, Inflammatory Pathways, Cytokine Profiles, Remodelling, and Management. *Curr Allergy Asthma Rep* 11:146-162.

Elsherif HS, Landis BN, Hamad MH, Hugentobler M, Bahig SM, Gamaa AM, Lacroix JS. 2007. Olfactory function and nasal nitric oxide. *Clin Otolaryngol* 32:356-360.

Fan GK, Wang H, Takenaka H. 2007. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 127:521-526.

Fang FC. 1997. Perspectives series: host/ pathogen interactions. Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity. *J Clin Invest* 99:2818-2825.

Ferguson BJ, Stolz DB. 2005. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 19:452-457.

Fernandes AM, Valera FC, Anselmo-Lima WT. 2008. Mechanism of action of glucocorticoids in nasal polyposis. *Braz J Otorhinolaryngol* 74:279-283.

---

Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. 2012. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 50:1-12.

Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. 2007. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 20:1-136.

Foster PS, Hogan SP, Yang M, Mattes J, Young IG, Matthaei KI, Kumar RK, Mahalingam S, Webb DC. 2002. Interleukin-5 and eosinophils as therapeutic targets for asthma. *Trends Mol Med* 8:162-167.

Frasnelli J, Hummel T. 2003. Age related decline of intranasal trigeminal sensitivity: Is it a peripheral event? *Brain Res* 987:201-206.

Fujii M, Fukazawa K, Takayasu S, Sakagami M. 2002. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Auris Nasus Larynx* 29:35-40.

Fujishima S, Hoffman AR, Vu T, Kim KJ, Zheng H, Daniel D, Kim Y, Wallace EF, Larrick JW, Raffin TA. 1993. Regulation of neutrophil interleukin 8 gene expression and protein secretion by LPS, TNF-alpha, and IL-1 beta. *J Cell Physiol* 154:478-485.

Furchgott RF, Zawadzki JV. 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373-376.

Gevaert P, Johannson S, Bachert C. 2004. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 133:255-260.

Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, Holtappels G, Tavernier J, van Cauwenberge P, Bachert C. 2006. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 118:1133-1141.

---

Ghaffar O, Durham SR, Al-Ghamdi K, Wright E, Small P, Frenkiel S, Gould HJ, Hamid Q. 1998. Expression of IgE heavy chain transcripts in the sinus mucosa of atopic and non-atopic patients with chronic sinusitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18:706-711.

Gill M, Graff GR, Adler AJ, Dweik RA. 2006. Validation study of fractional exhaled nitric oxide measurements using a handheld monitoring device. *J Asthma* 43:731-734.

Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne JP. 2009. A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease. *Clin Otolaryngol* 34:467-469.

Gleich GA, Loegering DA, Maldonado JE. 1973. Identification of a major basic protein in guinea pig eosinophil granules. *J Exp Med* 137:1459-1471.

Gliklich RE, Metson R. 1995. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113:104-109.

Graham DE, Koren HS. 1990. Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. Comparison of the nasal and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 142:152-156.

Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Cardelús S, Centellas S, Bartra J, Valero A, Picado C, Mullol J. 2009. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope* 119:233-238.

Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Centellas S, Mariño FS, Valero A, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. 2012. The loss of smell in persistent allergic rhinitis is improved by levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion (the CIRANO study). *Int Arch Allergy Immunol* 158:184-190.

Gupta N, Drusch J, Landis BN, Hummel T. 2013. Nasal nitric oxide levels do not allow for discrimination between olfactory loss due to various etiologies. *Laryngoscope* 123:311-314.

Haight JS, Djupesland PG, Qjan W, Chatkin JM, Furlott H, Irish J, Witterick I, McClean P, Fenton RS, Hoffstein V, Zamel N. 1999. Does nasal nitric oxide come from the sinuses? *J Otolaryngol* 28:197-204.

---

Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, Schotman E, Hamid Q. 1995. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 96:537-544.

Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. 1998. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 28:1145-1152.

Hamilos DL, Leung DY, Muro S, Kahn AM, Hamilos SS; Thawley SE, Hamid QA. 2001. GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 108:59-68.

Hamilos DL, Thawley SE, Kramper MA, Kamil A, Hamid Q. 1999. Effect of intranasal fluticasone on cellular infiltration, endothelial adhesion, molecule expression, and proinflammatory cytokine mRNA in nasal polyp disease. *J Allergy Clin Immunol* 103:79-87.

Heilmann S, Huettnerbrink KB, Hummel T. 2004. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 18:29-33.

Hekiart AM, Kofonow JM, Doghramji L, Kennedy DW, Chiu AG, Palmer JN, Leid JG, Cohen NA. 2009. Biofilms correlate with TH1 inflammation in the sinonasal tissue of patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 141:448-453.

Hellquist HB. 1990. Allergy and allergy-like conditions. In: Butterworths B (ed). *Pathology in the nose and the paranasal sinuses*. London, S. 24-32.

Henkin RI, Schmidt L, Velicu I. 2013. Interleukin 6 in hyposmia. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139:728-734.

Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL, Langhammer A, Bjermer L. 1999. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 13:307-312.

---

Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, Kette F. 2006. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol* 118:128-133.

Holopainen E, Makinen J, Paavolainen M, Palva T, Saldo DR. 1979. Nasal polyposis. Relationships to allergy and acetylsalicylic acid intolerance. *Acta Otolaryngol* 87:330-334.

Howard BE, Lal D. 2013. Oral steroid therapy in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 13:236-243.

Hox V, Delrue S, Scheers H, Adams E, Keirsbilck S, Jorissen M, Hoet PH, Vanoirbeek JA, Nemery B, Hellings PW. 2012. Negative impact of occupational exposure on surgical outcome in patients with rhinosinusitis. *Allergy* 67:560-565.

Hummel T, Hähner A, Witt M, Landis BN. 2007. Die Untersuchung des Riechvermögens. *HNO* 55:827-838.

Hummel T, Hüttenbrink KB. 2005. Sinunasal bedingte Riechstörungen. Ursachen, Folgen, Epidemiologie und Therapie. *HNO* 53 Suppl 1:26-32.

Hummel T, Welge-Lüssen A. 2009. Riech- und Schmeckstörungen. Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S. 82-86.

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

Ignarro LJ, Buga GM, Byrns RE, Wood KS, Chaudhuri G. 1988. Endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide possess identical pharmacologic properties as relaxants of bovine arterial and venous smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 246:218-226.

Ishida A, Ohta N, Koike S, Aoyagi M, Yamakawa M. 2010. Overexpression of glucocorticoid receptor-beta in severe allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 37:584-588.



---

Kanai N, Denburg J, Jordana M, Dolovich J. 1994. Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. *Am J Respir Crit Care Med.* 150:1094-1100.

Karadag B, James AJ, Gültekin E, Wilson NM, Bush A. 1999. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 13:1402-1405.

Kaszuba SM, Stewart MG. 2006. Medical management and diagnosis of chronic rhinosinusitis: a survey of treatment patterns by united states otolaryngologists. *Am J Rhinol* 20:186-190.

Kato M, Schleimer RP. 1994. Antiinflammatory steroids inhibit GM-CSF production by human lung tissue. *Lung* 172:113-124.

Kern RA, Schenck HP. 1933. Allergy, a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy* 4:485-497.

Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chanra R, Kato A, Tripathi-Peters A, Grammer LC, Schleimer RP. 2008. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol* 22:549-559.

Kern RC. 2000. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope* 110:1071-1077.

Kharitonov SA, Chung KF, Evans D, O'Connor BJ, Barnes PJ. 1996. Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1773-1780.

Kharitonov SA, Logan-Sinclair RB, Busset CM, Shinebourne EA. 1994. Peak expiratory nitric oxide differences in men and women: relation to the menstrual cycle. *Br Heart J* 72:243-245.

Kharitonov SA, Rajakulasingam K, O'Connor B, Durham SR, Barnes PJ. 1997. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 99:58-64.

---

Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. 1995. Regular inhaled budesonide decreases nitric oxide concentration in the exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153:454-457.

Kharitonov SA, Yates DH, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. 1994. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 343:133-135.

Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. 2011. Clinical efficacy of a short course of systemic steroids in nasal polyposis. *Rhinology* 49:525-532.

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

Klimek L, Rasp G. 1999. Norm values for eosinophil cationic protein in nasal secretions: influence of specimen collection. *Clin Exp Allergy* 29:367-374.

Klimek L, Riechelmann H, Amedee R. 1996. Eosinophilic cationic protein in nasal secretions and blood serum in grass-pollen allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 10:319-323.

Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, El Hasnaoui A. 2005. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 60:233-237.

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

Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. 2004. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin Exp Allergy* 34:1086-1092.

Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. 2000. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 110:1056-1062.

Kramer MF, Rasp G. 1999. Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5. *Allergy* 54:669-680.

---

Krantz C, Janson C, Borres MP, Nordvall L, Alving K, Malinovschi A. 2014. Nasal nitric oxide is associated with exhaled NO, bronchial responsiveness and poor asthma control. *J Breath Res* 8:026002.

Lamas AM, Marcotte GV, Schleimer RP. 1989. Human endothelial cells prolong eosinophil survival: regulation by cytokines and glucocorticoids. *J Immunol* 142:3978-3984.

Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. 2003. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 28:691-694.

Larsen K, Tos M. 1997. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *European Archives of Otorhinolaryngology* 254:85-88.

Larson DA, Han JK. 2011. Microbiology of sinusitis: does allergy or endoscopic sinus surgery affect the microbiologic flora? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 19:199-203.

Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldmann MC, Chiu AG. 2006. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *Am J Rhinol* 20:278-282.

Lefevre L, Willems T, Lindberg S, Jorissen M. 2000. Nasal nitric oxide. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 54:271-280.

Lennard CM, Mann EA, Sun LL, Chang AS, Bolger WE. 2000. Interleukin-1 beta, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in chronic sinusitis: response to systemic corticosteroids. *Am J Rhinol* 14:367-373.

Lewandowski K, Busch T, Lohbrunner H, Rensing S, Keske U, Gerlach H, Falke KJ. 1998. Low nitric oxide concentrations in exhaled gas and nasal airways of mammals without paranasal sinuses. *J Appl Physiol* 85:405-410.

Lindberg S, Cervin A, Runer T. 1997. Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 117:113-117.

---

Linder A, Ronquist G, Deuschl H. 1983. Random distribution of exogenous lithium in nasal secretion and its application in substance determination. *Acta Otolaryngol* 96:287-293.

Liu CM, Shun CT, Hsu MM. 1994. Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps. *Ann Allergy* 72:19-24.

Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC (Hrsg). 2007. *Biochemie & Pathobiochemie*. 8. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 862-869.

Lüllmann H, Mohr K, Hein L (Hrsg). 2006. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*. 16. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 380-387.

Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lindholm J, Anggaro A, Hökfelt T, Lundberg JM, Alving K. 1995. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med* 1:370-373.

Lundberg JO, Maniscalco M, Sofia M, Lundblad L, Weitzberg E. 2003. Humming, nitric oxide, and paranasal sinus obstruction. *JAMA* 289:302-303.

Lundberg JO, Nordvall SL, Weitzberg E, Kollberg H, Alving K. 1996 a. Exhaled nitric oxide in pediatric asthma and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 75:323-326.

Lundberg JO, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. 1994 a. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand* 152:431-432.

Lundberg JO, Settegren G, Gelinder S, Lundberg JM, Alving K, Weitzberg E. 1996 b. Inhalation of nasally derived nitric oxide modulates pulmonary function in humans. *Acta Physiol Scand* 158:343-347.

Lundberg JO, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. 1996 c. Nitric oxide in exhaled air. *Eur Respir J* 9:2671-2680.

---

Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K. 1994 b. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 7:1501-1504.

Lundberg JO, Weitzberg E, Rinder J, Rudehill A, Jansson O, Wiklund NP, Lundberg JM, Alving K. 1996 d. Calcium-independent and steroid-resistant nitric oxide synthase activity in human paranasal sinus mucosa. *Eur Respir J* 9:1344-1347.

Lundberg JO, Weitzberg E. 1999. Nasal nitric oxide in man. *Thorax* 54:947-952.

MacMicking JD, Nathan C, Hom G, Chartrain N, Fletcher DS, Trumbauer M, Stevens K, Xie QW, Sokol K, Hutchinson N, Chen H, Mudgett JS. 1995. Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Cell* 81:641-650.

Malekzadeh S, McGuire JF. 2003. The new histologic classification of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 3:221-226.

Maniscalco M, De Laurentiis G, Weitzberg E, Lundberg JO, Sofia M. 2008. Validation study of nasal nitric oxide measurements using a hand-held electrochemical analyser. *Eur J Clin Invest* 38:197-200.

Maune S, Rudert H, Heißenberg MC, Schmidt C, Eggers S, Landmann K, Kuchler T. 1999. Concept for Quality of Life Measurement in Patients Suffering from Chronic Sinusitis. *Laryngo-Rhino-Otol* 78:475-480.

Meltzer EO. 1995. Nasal cytological changes following pharmacological intervention. *Allergy* 50:15-20.

Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. 2007. Portable exhaled nitric oxide measurement: Comparison with the "gold-standard" technique. *Chest* 131:410-414.

Moeller D, Riechelmann H, Perner S. 2006. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps.. *Allergy* 61:1275–1279.

---

Moloney JR, Oliver TD. 1980. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol* 5: 183-189.

Moncada S, Higgs A. 1993. Mechanism of disease: the L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 329:2002-2012.

Mukaida N, Shiroo N, Matsushima K. 1989. Genomic structure of the human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor IL-8. *J Immunol* 143:1366-1371.

Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adult. *JAMA* 288:2307-2312.

Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF Jr, Meyers DA, Norman PS, Lichtenstein LM. 1983. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 128:597-602.

Naclerio RM. 1997. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* 52:7-13.

Nadel DM, Lanza DC, Kennedy DW. 1998. Endoscopically guided cultures in chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 12:233-241.

Niehaus MD, Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Newman MJ, Heymann PW, Rakes GP, Platts-Mills TA, Guerrant RL. 2000. Lactoferrin and eosinophilic cationic protein in nasal secretions of patients with experimental rhinovirus colds, natural colds, and presumed acute community-acquired bacterial sinusitis. *J Clin Microbiol* 38:3100-3200.

Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. 1988. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524-526.

Pedersen S, O'Byrne P. 1997. A Comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 52:1-34.

Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Đurđević B, Baletić N. 2011. Eosinophilic inflammation in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Arh Hig Rada Toksikol* 62:341-348.

---

Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE, Montone KT, Orlandi R, Kennedy DW. 2000. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope* 110:2095-2099.

Peterson CG, Enander I, Nystrand J, Anderson AS, Nilsson L, Venge P. 1991. Radioimmunoassay of human eosinophil cationic protein (ECP) by an improved method. Establishment of normal levels and turnover in vivo. *Clin Exp Allergy* 21:561-567.

Piccirillo JF, Merritt MG, Richards ML. 2002. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 126:41-47.

Pleis JR, Coles R. 2002. Summary health statistics for U. S. adults. National Health Interview Survey, 1998. *Vital Health Stat* 10:1-113.

Poetker DM, Smith TL. 2012. What rhinologists and allergists should know about the medico-legal implications of corticosteroid use: a review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol* 2:95-103.

Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffrey TA, Tarara BA, Kita H. 2003. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 112:877-882.

Powell KR, Shorr R, Cherry JD, Hendley JO. 1977. Improved method for collection of nasal mucus. *J Infect Dis* 136:109-111.

Pozharskaya T, Lane AP. 2013. Interferon gamma causes olfactory dysfunction without concomitant neuroepithelial damage. *Int Forum Allergy Rhinol* 3:861-865.

Prince AA, Steiger JD, Khalid AN, Dogrhamji L, Reger C, Eau Claire S, Chiu AG, Kennedy DW, Palmer JN, Cohen NA. 2008. Prevalence of biofilm-forming bacteria in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 22:239-245.

Probst R, Grevers G, Iro H, Eysholdt U, Rosanowski F, Brauer T, Waldfahrer F. 2008. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Georg Thieme Verlag KG 3-13:49-53.

---

Proud D, Gwaltney JM J, Hendley JO, Dinarello CA, Gillis S, Schleimer RP. 1994. Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 169:1007-1013.

Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. 2008. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes. *Am J Rhinol* 22:1-6.

Pujols L, Mullol J, Benítez P, Torrego A, Xaubet A, de Haro J, Picado C. 2003. Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med* 97:90-96.

Quint C, Temmel AF, Hummel T, Ehrenberger K. 2002. The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: A proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol* 122:877-881.

Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. 2006. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy* 61:712-724.

Rak S, Jacobson MR, Sudderick RM, Masuyama K, Juliusson S, Kay AB, Hamid Q, Löwhagen O, Durham SR. 1994. Influence of prolonged treatment with topical corticosteroid (fluticasone propionate) on early and late phase nasal responses and cellular infiltration in the nasal mucosa after allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 24:930-939.

Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. 2005. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132:414-417.

Ramis I, Lorente J, Roselló-Catafau J, Quesada P, Gelpí E, Bulbena O. 1996. Differential activity of nitric oxide synthase in human nasal mucosa and polyps. *Eur Respir J* 9:202-206.

Rasp G, Thomas PA, Bujia J. 1994. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and non-allergic rhinitis measured by eosinophil cationic protein levels in native nasal fluid and serum. *Clin Exp Allergy* 24:1151-1156.

Raulf-Heimsoth M, Wirtz C, Papenfuss F, Baur X. 2000. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests. *Clin Exp Allergy* 30:110–121.



---

Ray A, Prefontaine KE. 1994. Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF-kappaB and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:752.

Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Gergen PJ, Kaliner M, Josephs S, Pung YH. 1996. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 103:408-414.

Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. 2006. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:265-269.

Richards RN. 2008. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg* 12:77-81.

Riechelmann H, Deutschle T, Friemel E, Gross HJ, Bachem M. 2003. Biological markers in nasal secretions. *Eur Respir J* 21:600-605.

Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Bürner H. 2005. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy* 35:1186-1191.

Riechelmann H, Klimek L. 1995. Wirkung von eosinophil cationic protein und Myeloperoxidase auf die ziliäre Schlagfrequenz isolierter respiratorischer Epithelien. *Allergologie* 18:126.

Rinia AB, Kostamo K, Ebbens FA, van Drunen CM, Fokkens WJ. 2007. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. *Allergy* 62:348-358.

Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, Perez-Gonzalez M, Pujols L, Alobid I, Mullol J, Picado C. 2011. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 128:66-72.

Roca-Ferrer J, Mullol J, Lopez E, Xaubet A, Pujols L, Fernández JC, Picado C. 1997. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophile survival and GM-CSF secretion. *Eur Respir J* 10:1489-1495.

---

Rolfe FG, Hughes JM, Armour CL, Sewell WA. 1992. Inhibition of interleukin-5 gene expression by dexamethasone. *Immunology* 77:494-499.

Rondon C, Dona I, Lopez S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. 2008. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy* 63:1352–1358.

Röseler S, Holtappels G, Wagenmann M, Bachert C. 1995. Elevated levels of interleukins IL-1 beta, IL-6 and IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252:61-63.

Rudack C, Bachert C, Stoll W. 1999. Effect of prednisolone on cytokine synthesis in nasal polyps. *J Interferon Cytokine Res* 19:1031-1035.

Runer T, Cervin A, Lindberg S, Uddman R. 1998. Nitric oxide is a regulator of mucociliary activity in the upper respiratory tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119:278-287.

Scadding GK. 2002. Comparison of medical and surgical treatment of nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2:494-499.

Schedin U, Frostell C, Persson MG, Jakobsson J, Andersson G, Gustafsson LE. 1995. Contribution from upper and lower airways to exhaled endogenous nitric oxide in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 39:327-332.

Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS. 1995. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 270:283-286.

Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg). 2010. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 454-458.

Schwiebert LA, Beck LA, Stellato C, Bickel CA, Bochner BS, Schleimer RP. 1996. Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: relevance to antiallergic actions. *Allergy Clin Immunol* 97:143-152.

Settipane GA, Chafee FH. 1977. Nasal polyps in asthma with rhinitis: A review of 6037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 59:17–21.

---

Sherris DA, Ponikau JU, Kern EB. 2001. Eosinophilic mucin rhinosinusitis. *Laryngoscope* 111:1670-1672.

Simon HU, Blaser K. 1995. Inhibition of programmed eosinophil death: A key pathogenic event for eosinophilia? *Immunol Today* 16:53-55.

Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. 1997. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 158:3902-3908.

Simon HU. 1996. Dysregulated apoptosis in chronic eosinophilic diseases- new therapeutic strategies for allergies and bronchial asthma. *Pneumologie* 50:790-796.

Sivam A, Jeswani S, Reder L, Wang J, DeTineo M, Taxy J, Baroody FM, Naclerio RM, Pinto JM. 2010. Olfactory cleft inflammation is present in seasonal allergic rhinitis and is reduced with intranasal steroids. *Am J Rhinol Allergy* 24:286-290.

Slavin RG. 1988. Nasal polyps and sinusitis. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis CE, Atkinson NF Jr, Yunginger JW (Eds) *Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. St. Louis, Mosby, S. 1291–1303.

Slavin RG: 1992. Allergy is not a significant cause of nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:343.

Small P, Barrett B, Frenkiel S, Rochon L, Cohen C, Black M. 1985. Local specific IgE production in nasal polyps associated with negative skin tests and serum RAST. *Ann Allergy* 55:736-739.

Small P, Frenkiel S, Black M. 1981. Multifactorial etiology of nasal polyps. *Ann Allergy* 46:317-320.

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

---

Stevenson DD, Szczeklik A. 2006. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 118:773-786.

Strieter RM, Kashara K, Allen R, Showell HJ, Standiford TJ, Kunkel SL. 1990. Human neutrophils exhibit disparate chemotactic factor gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 173:725-730.

Struben VM, Wieringa MH, Mantingh CJ, Bommeljé C, Don M, Feenstra L, De Jongste JC. 2005. Nasal NO: normal values in children age 6 through to 17 years. *Eur Respir J* 26:453-457.

Struben VM, Wieringa MH, Mantingh CJ, Bruinsma SM, De Jongste JC, Feenstra L. 2005. Silent and humming nasal NO measurement in adults aged 18-70 years. *Eur J Clin Invest* 35:653-657.

Stuck BA, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mösges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Hörmann K. 2007. Leitlinie "Rhinosinusitis" der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie. *HNO* 55:758-776.

Suzuki H, Takahashi Y, Wataya H, Ikeda K, Nakabayashi S, Shimomura A, Takasaka T. 1996. Mechanism of neutrophil recruitment induced by IL-8 in chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 98:659-670.

Sylvester I, Yoshimura T, Sticherling M, Schröder JM, Ceska M, Peichl P, Leonard EJ. 1992. Neutrophil attractant protein-1-immunoglobulin G immune complexes and free anti-NAP-1 antibody in normal human serum. *J Clin Invest* 90:471-481.

Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M, AIANE Investigators. 2000. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 16:432-436.

Takematsu H, Tagami H. 1993. Quantification of chemotactic peptides (C5a anaphylatoxin and IL-8) in psoriatic lesional skin. *Arch Dermatol* 129:74-80.

---

Takeda K, Takeno S, Hirakawa K, Ishino T. 2010. Expression and distribution of glucocorticoid receptor isoforms in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 37:700-707.

Tanaka Y. 2000. T cell integrin activation by chemokines in inflammation. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 48:443-450.

Tansuker D, Coşkun BU, Uçal YO, Sözen E, Erdurak C, Sakalli E. 2014. Effects of systemic immunotherapy on olfactory function in allergic rhinitis patients. *J Craniofac Surg* 25:339-343.

Tavernier J, Plaetinck G, Guisez Y, Van der Heyden J, Kips J, Peleman R, Devos R. 1996. The role of interleukin 5 in the production and function of eosinophils. In: Whetton A D, Gordon J (Eds) *Blood cell biochemistry*. Plenum Press, New York, S. 321-361.

Taylor MJ, Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Gaffey TA, Kephart G, Kita H. 2002. Detection of fungal organisms in eosinophilic mucin using a fluorescein-labeled chitin-specific binding protein. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127:377-383.

Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. 2009. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 124:37-42.

Togias A, Naclerio RM, Proud D, Pipkorn U, Bascom R, Iliopoulos O, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Lichtenstein LM. 1988. Studies on the allergic and nonallergic nasal inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 81:782-790.

Tomassen P, Van Zele T, Zhang N, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Gevaert P, Bachert C. 2011. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Proc Am Thorac Soc* 8:115-120.

Tos M, Sasaki Y, Ohnishi M, Larsen P, Drake-Lee AB. 1992. Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinol Suppl* 14:181-185.

Ural A, Tezer MS, Yücel A, Atilla H, Ileri F. 2006. Interleukin-4, interleukin-8 and E-selectin levels in intranasal polyposis patients with and without allergy: a comparative study. *J Int Med Res* 34:520-524.

---

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

Vaidyanathan S, Williamson P, Anderson K, Lipworth B. 2010. Effect of systemic steroids on humming nasal nitric oxide in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 105:412-417.

Van Bruaene N, Bachert C. 2011. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:8-11.

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

Van Straaten JF, Dokter WH, Stulp BK, Vellenga E. 1994. The regulation of interleukin-5 and interleukin-3 gene expression in human T cells. *Cytokine* 6:229-234.

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

Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, Hens G, Hellings P, Ebbens FA, Fokkens W, Van Cauwenberge P, Bachert C. 2010. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 125:1069-1076.

Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, van Cauwenberge P, Bachert C. 2004. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 114:981-983.

Venge P, Byström J, Carlson M, Håkansson L, Karawaczyk M, Peterson C, Sevés L, Trulsson A. 1999. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 29:1172-1186.

---

Venge P. 1994. Soluble markers of allergic inflammation. *Allergy* 49:1-8.

Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C. 2009. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis and eventually nasal polyps? *Int Arch Immunol* 148:87-98.

Wallen N, Kita H, Weiler D, Gleich G J. 1991. Glucocorticoids inhibit cytokine-mediated eosinophil survival. *J Immunol* 147: 3490-3495.

Wallwork B, Coman W, Feron F, Mackay-Sim A, Cervin A. 2002. Clarithromycin and prednisolone inhibit cytokine production in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 112:1827-1830.

Watkins DN, Lewis RH, Basclain KA, Fisher PH, Peroni DJ, Garlepp MJ, Thompson PJ. 1998. Expression and localization of the inducible isoform of nitric oxide synthase in nasal polyp epithelium. *Clin Exp Allergy* 28:211-219.

Weido AJ, Reece LM, Alam R, Cook CK, Sim TC. 1996. Intranasal fluticasone propionate inhibits recovery of chemokines and other cytokines in nasal secretions in allergen-induced rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 77:407-415.

Weissman G, Thomas L. 1962. Studies on lysosomes I: the effects of endotoxin, endotoxin tolerance and cortisone on the release of acid hydrolases from a granular fraction of rabbit liver. *J Exp Med* 116:433-450.

Weitzberg E, Lundberg JO. 2002. Humming greatly increases nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 166:144-145.

Weller PF. 1991. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 324:1110-1118.

Wodehouse T, Kharitonov SA, Mackay IS, Barnes PJ, Wilson R, Cole PJ. 2003. Nasal nitric oxide measurement for the screening of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 21:43-47.

Woodworth BA, Joseph K, Kaplan AP, Schlosser RJ. 2004. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131:585-589.

---

Wright ED, Agrawal S. 2007. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope*. 117:1-28.

Yang-Yen HF, Chambard JC, Sun YS. 1990. Transcriptional interference between c-Jun and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction. *Cell* 62:1205-1215.

Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. 1995. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 152:892-896.

Yazici D, Tuncer U, Uğuz A. 2014. The effect of corticosteroid therapy on cyclooxygenase 2, vascular endothelial growth factor, and inducible nitric oxide synthase expression levels in nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271:1541-1547.

Yuo A, Kitagawa S, Kasahara T, Matsushima K, Saito M, Takaku F. 1991. Stimulation and priming of human neutrophils by interleukin-8: cooperation with tumor necrosis factor and colony-stimulating factors. *Blood* 78:2708-2714.

Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, DeRuyck N, Van Cauwenberge P, Bachert C. 2008. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 122:961-968.

Zweiman B, Getsy J, Kalenian M, Lane A, Schwartz LB, Doty R, Lanza D. 1997. Nasal airway changes assessed by acoustic rhinometry and mediator release during immediate and late reactions to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 100:624-631.



## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des RSBI-Gesamtscores in Klassen

Tabelle 2: Beispiel einer Schwellentestung

Tabelle 3: Inhaltsstoffe der Riechstifte des Diskriminationstests (Quelle: Firma Burkhart Messtechnik GmbH)

Tabelle 4: Auswahlmöglichkeiten des Identifikationstestes und Markierung der richtigen Antwort

Tabelle 5: SDI-Normwerte mit altersabhängiger Einteilung entsprechend der quantitativen Riechleistung in An-, Hyp- und Normosmie

Tabelle 6: Analyse der Entzündungsparameter mittels ELISA verschiedener Hersteller

Tabelle 7: Ergebnisse der Riechtestung mittels Sniffin`Sticks vor und nach Kortison

Tabelle 8: t-Test bei gepaarten Stichproben für die Mittelwertdifferenzen (Zeitpunkt t1 - t0) der Riechtest-Ergebnisse der beiden Sitzungen

Tabelle 9: Entzündungsparameter aus der Nasenspülflüssigkeit vor und nach Kortison

Tabelle 10: t-Test bei gepaarten Stichproben für die Mittelwertdifferenzen (Zeitpunkt t1 - t0) der Entzündungsparameter der beiden Sitzungen

Tabelle 11: Stickstoffmonoxid seitengetreunt vor und nach Kortison

Tabelle 12: t-Test bei gepaarten Stichproben für die Mittelwertdifferenzen (Zeitpunkt t1 - t0) des Stickstoffmonoxids der beiden Sitzungen

Tabelle 13: t-Test bei unabhängigen Stichproben (Geschlechtsabhängigkeit der Mittelwertdifferenzen)

Tabelle 14: Geschlechtsabhängige Mittelwertdifferenz für G-CSF

Tabelle 15: t-Test bei unabhängigen Stichproben für die Ausgangswerte der Entzündungsparameter in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Tabelle 16: Mittelwerte der Entzündungsparameter vor Kortisonstoß in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Tabelle 17: Mittelwerte der Riechtest-Ergebnisse zum ersten Untersuchungstermin (Zeitpunkt t0) in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Tabelle 18: t-Test bei unabhängigen Stichproben für die Riechtest-Ergebnisse vor Kortison in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Tabelle 19: t-Test bei unabhängigen Stichproben für die Mittelwertdifferenzen der Entzündungsparameter in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Tabelle 20: Mittelwertdifferenzen der Entzündungsparameter in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Tabelle 21: Mittelwertdifferenzen der Riechtest-Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Tabelle 22: Korrelation nach Pearson zwischen den Entzündungsparametern vor Kortisonstoß (Zeitpunkt t0)

Tabelle 23: Korrelation nach Pearson zwischen den Entzündungsparametern vor Kortisonstoß (Zeitpunkt t0) und dem Alter der Patienten, der Dauer der Riechstörung und den im Riechtest mittels Sniffin`Sticks erreichten Punkten vor Kortisonstoß (Zeitpunkt t0)

Tabelle 24: Korrelation nach Pearson zwischen den Entzündungsparametern vor Kortisonstoß (Zeitpunkt t0) und den Differenzwerten der beiden Sitzungen

Tabelle 25: Korrelation nach Pearson zwischen den Entzündungsparametern einschließlich Stickstoffmonoxid vor Kortisonstoß (Zeitpunkt t0) und den Differenzwerten der im Riechtest mittels Sniffin`Sticks erreichten Punkten zwischen den beiden Sitzungen

Tabelle 26: Varianzanalyse zwischen den ätiologischen Gruppen bezüglich der Entzündungsparameter

Tabelle 27: Varianzanalyse zwischen den ätiologischen Gruppen bezüglich der Riech- und Geschmackstest-Ergebnisse

Tabelle 28: Varianzanalyse zwischen den ätiologischen Gruppen bezüglich der Ergebnisse der Fragebögen

Tabelle 29: Paarweise Vergleiche der Mittelwertdifferenz für IL-8 und ECP innerhalb der Gruppen

Tabelle 30: Paarweise Vergleiche der Mittelwertdifferenz für das Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations- sowie SDI-Testergebnis zwischen den Gesunden und den verschiedenen ätiologischen Gruppen von Riechstörungen

Tabelle 31: Paarweise Vergleiche der Mittelwertdifferenz für den Geschmacksspray-Test und die zwei Fragebögen

Tabelle 32: Varianzanalyse zwischen den Gruppen nach Veränderung im SDI bezüglich der Änderung der Entzündungsparameter

Tabelle 33: Varianzanalyse zwischen den Gruppen nach Einteilung der Riechleistung bezüglich der Entzündungsparameter

Tabelle 34: Geschlechtsabhängige Gruppenstatistik für G-CSF

Tabelle 35: t-Test bei unabhängigen Stichproben für G-CSF in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tabelle 36: Vergleich von SDI- und Schwellenwert für gesunde Männer und Frauen

Tabelle 37: t-Test bei unabhängigen Stichproben für SDI- und Schwellenwert der gesunden Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tabelle 38: Korrelation zwischen den Entzündungsparametern, Alter der Patienten, Dauer der Riechstörung und den SDI-Werten sowie Ergebnissen der Fragebögen

Tabelle 39: Deskriptive Statistik für das Beck-Depressions-Inventar

Tabelle 40: Deskriptive Statistik für den Sinonasal-Outcome-Test 22

Tabelle 41: Deskriptive Statistik des Rhinosinusitis-Behinderungs-Index

Tabelle 42: Deskriptive Statistik der Gesamtstärke der Nasen- und Nasennebenhöhlen-Probleme

Tabelle 43: Anzahl der vertretenen Patienten pro ätiologischer Gruppe bei Einteilung in Schweregrad-Klassen an Hand des RSBI-Gesamtscores

Tabelle 44: Ergebnisse der Fragebögen in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Tabelle 45: t-Test bei unabhängigen Stichproben für die Fragebogen-Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen

Tabelle 46: Korrelation zwischen den Fragebögen

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Versuchsaufbau Schwellen- und Diskriminationstest

Abbildung 2: Identifikationstest

Abbildung 3: Durchführung der seitengetrenten Messung von Stickstoffmonoxid mittels NIOX MINO® (1- Nasenolive, 2- Mundstück-Filter, 3- NIOX MINO®-Messgerät)

Abbildung 4: Durchführung der nasalen Lavage (1- Peleusball, 2- Messpipette, 3- Trichter mit Zentrifugenröhrchen)

Abbildung 5: Häufigkeit von Parosmie in den ätiologischen Gruppen

Abbildung 6: Häufigkeit von Phantosmie in den ätiologischen Gruppen

Abbildung 7: Häufigkeit von schlechter und sehr schlechter Nasendurchgängigkeit in den ätiologischen Gruppen

Abbildung 8: Häufigkeit von Polypen in den ätiologischen Gruppen

Abbildung 9: Häufigkeit qualitativer Riechstörungen, schlechter und sehr schlechter Nasendurchgängigkeit sowie von Polypen in Prozent vor und nach Kortisonstoß

Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der im Riechtest vor und nach Kortisonstoß erreichten Punkte unter Angabe der Signifikanz im t-Test bei gepaarten Stichproben

Abbildung 11: Mittelwert und Standardabweichung des Stickstoffmonoxids vor und nach Kortison unter Angabe der Signifikanz im t-Test bei gepaarten Stichproben für die linke (Abb. 11a) und rechte (Abb. 11b) Nasenseite

Abbildung 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der im Riechtest erreichten Punkte sinunasaler Patienten ohne und mit Polypen unter Angabe der Signifikanz im t-Test bei unabhängigen Stichproben

Abbildung 13: Mittelwertdifferenzen der im Riechtest erreichten Punkte und Standardabweichungen zwischen den beiden Sitzungen in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen unter Angabe der Signifikanz im t-Test für unabhängige Stichproben

Abbildung 14: Korrelation zwischen Alter und Stickstoffmonoxid der linken und rechten Nasenseite

Abbildung 15: Einteilung der Patienten in Gruppen nach Verbesserung im SDI

Abbildung 16: Vergleich der Mittelwerte von G-CSF für Frauen und Männer der gesamten Stichprobe

Abbildung 17: Signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Gesunden und den Patienten mit sinusalen Riechstörung der im SNOT 22 erreichten Punkte

Abbildung 18: Signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Gesunden und den Patienten mit sinusalen Riechstörung der im RSBI erreichten Punkte

Abbildung 19: Korrelation zwischen dem Beck-Depressions-Inventar und dem Sinusal-Outcome-Test 22 (Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,60$ ;  $p = 0,00$ )

Abbildung 20: Korrelation zwischen dem Beck-Depressions-Inventar und dem Rhinosinusitis-Behinderungs-Index (Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,64$ ;  $p = 0,00$ )

Abbildung 21: Korrelation zwischen dem Sinusal-Outcome-Test 22 und dem Rhinosinusitis-Behinderungs-Index (Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,77$ ;  $p = 0,00$ )

Abbildung 22: Korrelation der objektiven und subjektiven Riechfähigkeit ( $r_s = 0,64$ )