

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation der Wirksamkeit topischer Therapien
bei Dysosmien unterschiedlicher Genese

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Larissa Lau
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. Ö. Göktas
 2. Priv.-Doz. Dr. med. P. Agha-Mir-Salim
 3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Caffier

Datum der Promotion: 12. September 2014



***„Was wir am nötigsten brauchen,
ist ein Mensch, der uns zwingt, das zu tun, was wir können.“***

Ralph Waldo Emerson

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
2 Zielstellung	13
3 Methodik	14
3.1 Protokoll	14
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.1.2 Datenerhebung	15
3.1.3 Statistik	15
3.2 Patienten	16
3.3 Initiale Behandlungen	18
3.3.1 Druckstoß-Inhalationstherapie (AMSA®)	18
3.3.2 Systemische Cortisontherapie	19
3.4 Topische Anschlusstherapie	20
3.5 Psychophysikalische Untersuchungen	21
3.5.1 Orthonasales Riechvermögen (SDI)	21
3.5.2 Orthonasaler Atemwiderstand (Rhinomanometrie)	22
3.6 Subjektive Parameter (VAS)	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Verteilung der Patienten	24
4.1.1 Druckstoß-Inhalationstherapie (AMSA®)	24
4.1.2 Systemische Cortisontherapie	24
4.1.3 Topische Anschlusstherapie	25

	Seite
4.2 Psychophysikalische Untersuchungen	26
4.2.1 Orthonasales Riechvermögen (SDI)	26
4.2.2 Orthonasaler Atemwiderstand (Rhinomanometrie)	30
4.3 Subjektive Parameter (VAS)	31
4.4 Unerwünschte Effekte	33
5 Diskussion	34
6 Zusammenfassung	40
7 Literaturverzeichnis	42
8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	49
9 Erklärung an Eides statt	50
10 Danksagung	51
11 Lebenslauf	52

Abkürzungsverzeichnis

AMSA®	= aérosoliseur manosonique automatique
SDI	= Riechschwelle, Duftstoff-Diskrimination, Duftstoff-Identifikation
VAS	= Visuelle Analogskala
sog.	= sogenannt
u. a.	= und andere
V_0	= Wert vor Beginn der initialen Behandlung
V_{12d}	= Wert unmittelbar nach Beendigung der initialen Behandlung
V_{2m}	= Wert zwei Monate nach Beendigung der initialen Behandlung
V_{6m}	= Wert sechs Monate nach Beendigung der initialen Behandlung
SA	= Standardabweichung
1. Q	= erstes Quartil
3. Q	= drittes Quartil
sRV	= subjektives Riechvermögen

1 Einleitung

Der Begriff Dysosmie bezeichnet sowohl quantitative Riechstörungen, die von unterschiedlich ausgeprägter Verminderung des Riechvermögens (Hyposmie) bis hin zu dessen vollständigem Verlust (Anosmie) reichen, als auch qualitative Riechstörungen, wie die veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle (Parosmie), die Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle (Phantosmie) oder unangenehme Geruchstäuschungen (Kakosmie als Sonderform der Parosmie). [1, 2]

Dysosmien können die Lebensqualität in erheblicher Weise beeinträchtigen, da sie einige der Freuden des Lebens schmälern, wie den Duft von Blumen oder das Aroma guten Essens und guten Weins. [3] Sie gehen mit einem erhöhten Risiko für Depressionen, Störungen des Appetits und Gewichtsverlust [3] oder Gewichtszunahme einher und können zu Veränderungen des emotionalen und sexuellen Verhaltens führen. [4] Zudem erhöhen Dysosmien das Risiko für die Exposition gegenüber toxischen Substanzen, wie Rauch, Feuer, Gas und verdorbene Nahrung. [3] Außerdem verursachen sie bei den Betroffenen ein Gefühl der Unsicherheit bezüglich der Körperhygiene, da sie die Wahrnehmung des eigenen Körpergeruchs vermindern. [4]

In der Summe können alle diese Beeinträchtigungen dazu führen, dass sich die Betroffenen im Alltag ängstlich und unsicher fühlen. Dies stellt insbesondere deshalb ein bedeutendes Problem dar, da Dysosmien zu den häufigen Erkrankungen des Menschen gehören: Etwa 5,8 % leiden an einer Anosmie und etwa 19,1 % allgemein an einer Dysosmie. [5] Im Vergleich dazu beträgt die Prävalenz des Diabetes mellitus 6,9 %. [6]

Obwohl die Konsequenzen für die Betroffenen ähnlich sind, haben Dysosmien sehr unterschiedliche Ursachen. Sie können durch Erkrankungen der Nasenhöhle oder der Nasennebenhöhlen bedingt sein, wobei man von Dysosmien sinunasaler Ätiologie spricht. [7] In diesen Fällen wird als Ursache der Dysosmie zum einen die mechanische Obstruktion mit daraus resultierendem verändertem nasalen Volumenstrom und in der Folge vermindertem Transport von Duftmolekülen zum olfaktorischen Epithel diskutiert. [8] Zum anderen wird eine direkte funktionelle Schädigung der olfaktorischen Zellen angenommen. Diese kann infolge Entzündung des olfaktorischen Epithels [9, 10] oder aufgrund von Veränderungen der Zusammensetzung und Funktion der olfaktorischen Schleimschicht, bedingt durch entzündliche Hypersekretion, entstehen, was die ziliare Schlagfrequenz epithelialer Zellen vermindert und diese strukturell schädigen oder zerstören kann. [11, 12]

Dysosmien können außerdem durch Infekte der oberen Atemwege verursacht werden, wobei die Dysosmie während des Infektes auftritt und diesen überdauert; man spricht von postinfektiöser oder postviraler Genese. [13] In diesem Fall ist die Schichtung des olfaktorischen Epithels aufgehoben und die typische Anordnung der Rezeptorzellen fehlt. [14]

Bei Dysosmien, die auf ein Schädeltrauma folgen, sog. posttraumatische Ätiologie, führt eine Relativbewegung zwischen knöchernem Schädel und Gehirn zu einer Unterbrechung der olfaktorischen Bahnen im Bereich der Schädelbasis. Dies hat nicht selten einen kompletten Verlust des Riechvermögens zur Folge. [15]

Im Falle einer idiopathischen Dysosmie kann kein kausales Ereignis für die Verminderung des Riechvermögens gefunden werden. [13] Des Weiteren können Dysosmien durch neurodegenerative und internistische Erkrankungen, hohes Alter

und Exposition gegenüber toxischen Substanzen hervorgerufen werden sowie kongenital auftreten. [16, 17]

Im deutschsprachigen Raum haben 72 % der Patienten, die aufgrund einer Dysosmie in Behandlung sind, eine sinunasale Ätiologie, 11 % haben eine post-infektiöse, 6 % eine idiopathische, 5 % eine posttraumatische Ätiologie und 6 % eine Dysosmie anderer Ursache. [18]

Trotz der hohen Prävalenz und schwerwiegenden Folgen für die Lebensqualität der Betroffenen sind effektive Therapien bisher rar. Die therapeutische Wirksamkeit von Cortison, Theophyllin, alpha-Liponsäure, Caroverin, Zink, Vitamin B, Strychnin und zahlreichen anderen Therapeutika wurde bisher untersucht. [19, 20]

Die am besten etablierte Therapieoption besteht in der Applikation systemischen Cortisons. Bereits 1956 fand Hotchkiss heraus, dass oral verabreichtes Prednison das Riechvermögen bei 30 Patienten mit Polyposis nasi verbesserte. Nach Unterbrechung der Cortisontherapie verschlechterte sich das Riechvermögen wieder, konnte aber durch eine dauerhafte Behandlung mit niedrig dosiertem Cortison aufrechterhalten werden. [21] Dieser Effekt, bei dem sich vor allem bei Patienten mit Rhinosinusitis das Riechvermögen nach kurzzeitiger Therapie mit systemischem Cortison verbessert und nach dessen Reduktion oder Absetzen wieder verschlechtert, wurde von Jafek et al. im Jahre 1987 als „Steroid-abhängige Anosmie“ bezeichnet. [22] 1966 entdeckten Fein et al., dass systemisch verabreichtes Cortison das Riechvermögen auch bei neun Patienten mit allergischer Rhinitis verbesserte. [23] In den folgenden Jahren bestätigten zahlreiche Studien die therapeutische Wirksamkeit systemischen Cortisons auf das Riechvermögen [24, 25, 26, 27,

28], weshalb dieses gegenwärtig die Therapie der Wahl in der Behandlung von Dysosmien darstellt.

Da sich laut Definition der „Steroid-abhängigen Anosmie“ das Riechvermögen nach Reduktion oder Absetzen des systemischen Cortisons häufig wieder verschlechtert, wäre es notwendig, eine langfristige Cortisontherapie durchzuführen. Es ist jedoch bekannt, dass eine solche Therapie zahlreiche Nebenwirkungen haben kann, wie Magenerkrankungen, Osteoporose, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Cushing-Syndrom, Depression, Schlafstörungen, u. a. [29] Dieses Nebenwirkungsprofil limitiert die Anwendbarkeit systemischen Cortisons in der Behandlung von Dysosmien erheblich. Zudem sind die Bedenken der Patienten bezüglich der Anwendung von systemischem Cortison von nicht zu unterschätzender Bedeutung.

Eine alternative Therapieoption besteht in der intranasalen Applikation topischen Cortisons. Diese topisch anzuwendenden Präparate haben ein bemerkenswertes Sicherheitsprofil mit minimalen bis hin zu gar keinen systemischen Nebenwirkungen. [30] Die therapeutische Wirksamkeit topisch applizierten Cortisons in der Behandlung von Dysosmien ist in der Literatur allerdings weniger gut dokumentiert. Sein Nutzen ist umstritten. Dennoch existieren Untersuchungen, die einen positiven therapeutischen Effekt zeigten.

Golding-Wood et al. behandelten 25 Patienten mit perennialer Rhinitis, von denen zehn norm- und fünfzehn hyposmisch waren, für sechs Wochen mit Betamethason-Nasentropfen, welche bei vornübergebeugter Kopfhaltung („head-down-forward position“) [31] appliziert wurden. Nach sechswöchiger Therapie zeigten Patienten mit Hyposmie eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens. [32]

Mott et al. verordneten 39 Patienten mit Rhinosinusitis und gleichzeitig bestehender Dysosmie für 8 bis maximal 26 Wochen Flunisolid-Nasenspray, welches ebenfalls bei vornübergebeugter Kopfhaltung angewendet wurde. 23 (59 %) der Patienten zeigten eine klinisch relevante Verbesserung des Riechvermögens und wurden als „Responder“ eingestuft, während 16 (41 %) „Non-Responder“ waren, was insgesamt eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens in der Patientenstichprobe darstellte. [33]

Stuck et al. behandelten von 24 Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis 13 mit Mometason-Nasenspray und 11 mit Placebo. Patienten mit cortisonhaltigem Nasenspray zeigten im Gegensatz zu denen mit Placebo nach zweiwöchiger Therapie eine signifikante Verbesserung der Riechschwelle. [34]

Es existieren auch Untersuchungen, die keinen positiven therapeutischen Effekt einer topischen Cortisontherapie auf das Riechvermögen nachweisen konnten.

El Naggari et al. bestimmten das Riechvermögen bei 29 Patienten mit Polyposis nasi vor operativer Polypektomie. Nach der chirurgischen Behandlung erfolgte eine sechswöchige Therapie mit Beclometason-Nasenspray in nur ein Nasenloch, während das andere der Kontrolle diente. Bei erneuter Riechtestung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Nasenlöchern, weshalb kein zusätzlicher Nutzen aus topischem Beclometason nach Polypektomie angenommen wurde. [35]

Heilmann et al. behandelten 37 Patienten mit Dysosmien sinunasaler, postinfektiöser und idiopathischer Ätiologie für ein bis drei Monate mit Mometason-Nasenspray, beobachteten aber keine signifikante Verbesserung des Riechvermögens. Allerdings tendierte die Duftstoff-Identifikation zur Besserung. [28]

Die gegenwärtigen klinischen Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit topisch applizierten Cortisons in der Behandlung von Dysosmien sind nicht abschließend bewertbar, da es Hinweise sowohl für dessen Wirksamkeit als auch für dessen Nicht-Wirksamkeit gibt.

Es ist auffällig, dass in vielen Studien, die einen positiven therapeutischen Effekt zeigten, das topische Cortison bei vornübergebeugter Kopfhaltung („head-down-forward position“) appliziert wurde. [32, 33]

Aufgrund der individuellen Unterschiede in der Anatomie der Nasenhöhle hat die Art der Applikation potentiell Einfluss auf den Zugang und die Verteilung topisch verabreichten Cortisons [36] und folglich auch auf dessen Wirksamkeit in der Behandlung von Dysosmien.

2 Zielstellung

Ziel dieser Untersuchung ist die Bewertung des Therapieerfolgs einer speziellen Applikationsart topischen Cortisons mittels Druckstoß-Inhalation im Vergleich zum Therapieerfolg der etablierten und bewährten systemischen Cortisontherapie mittels Prednisolon-Tabletten in der Behandlung von Dysosmien unterschiedlicher Genese.

Des Weiteren wird der therapeutische Nutzen einer topischen Anschlusstherapie mit cortisonhaltigem Nasenspray im Vergleich zu dem Nutzen untersucht, den keine weitere Therapie nach Beendigung der oben genannten initialen Behandlungen hat. Auf diese Weise ist es möglich, den Langzeittherapieerfolg der initialen Behandlungen allein oder gefolgt von einer topischen Anschlusstherapie zu beurteilen.

3 Methodik

3.1 Protokoll

Diese Untersuchung ist eine prospektive, nicht verblindete Studie, die von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt wurde und zu der alle Teilnehmer schriftlich ihr Einverständnis gaben.

Die Durchführung erfolgte in praxisnahem Umfeld in der „Spezialsprechstunde für Riechstörungen“ in der Hochschulambulanz der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren das Vorhandensein einer Dysosmie sinusalen, postinfektöser oder idiopathischer Ätiologie sowie ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren.

Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft und Stillzeit, Vorhandensein eines malignen Tumors, Therapie eines malignen Tumors mit Auswirkung auf das Riechvermögen (beispielsweise Radiotherapie oder Chemotherapie), Erkrankung an schwerer Colitis ulcerosa, schwerer Divertikulitis oder HBsAg-positiver aktiver chronischer Hepatitis sowie Enteroanastomose, Vorhandensein einer Erkrankung, für die hohe Dosen an Cortison kontraindiziert sind (beispielsweise Diabetes mellitus), topische oder systemische Cortisontherapie während des vorangegangenen Monats, Vorhandensein einer operationsbedürftigen Polyposis nasi, Sinus- oder Nasenoperation während der vorangegangenen sechs Monate und Laryngektomie.

3.1.2 Datenerhebung

Alle auszuwertenden Messwerte wurden vor Beginn der initialen Behandlung (V_0), unmittelbar danach (V_{12d}) sowie zwei (V_{2m}) und sechs Monate (V_{6m}) nach deren Beendigung erhoben. Zudem erfolgte an jedem dieser Termine eine ausführliche HNO-ärztliche Untersuchung einschließlich einer Endoskopie der Nase, um die Anatomie der Nasenhaupthöhle unter besonderer Beachtung der Sichtbarkeit und Durchgängigkeit der Riechspalte zu beurteilen.

Vor Behandlungsbeginn wurde eine detaillierte Befragung hinsichtlich der Ätiologie der Dysosmie, der Dauer der Symptome, weiterer Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, vorausgegangener chirurgischer Eingriffe und Rauchgewohnheiten durchgeführt. Die Zufriedenheit mit der initialen Behandlung sowie ihre unerwünschten Effekte wurden unmittelbar nach ihrer Beendigung erfragt.

Eine Dauer von zwölf Tagen für die initiale Behandlung und von sechs Monaten für die Nachfolgeuntersuchungen einschließlich einer eventuellen Anschlusstherapie für zwei Monate wurde gewählt, um ein Studienprotokoll zu erhalten, das in der praktischen Durchführung zur Erhebung klinischer Daten anwendbar ist.

3.1.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von IBM SPSS® 18.0.

Im Falle einer Gauß-Verteilung sind die Daten als Mittelwert und Standardabweichung (SA) angegeben: Mittelwert \pm SA. Falls keine Gauß-Verteilung vorliegt, sind die Werte als Median und erstes (1. Q) sowie drittes Quartil (3. Q) aufgeführt: Median [1.Q – 3.Q]. Bei normalverteilten numerischen Daten wurden t -Tests für abhängige und unabhängige Stichproben angewendet. Bei nicht normalverteilten numerischen Daten fand der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben Anwen-

dung, um verschiedene Werte innerhalb einer Gruppe zu vergleichen. Der Mann-Whitney-U- und der Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben wurden für Vergleiche zwischen verschiedenen Gruppen verwendet. Bei kategorialen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Das Signifikanzniveau wurde bei einem p -Wert von 0,05 gesetzt.

3.2 Patienten

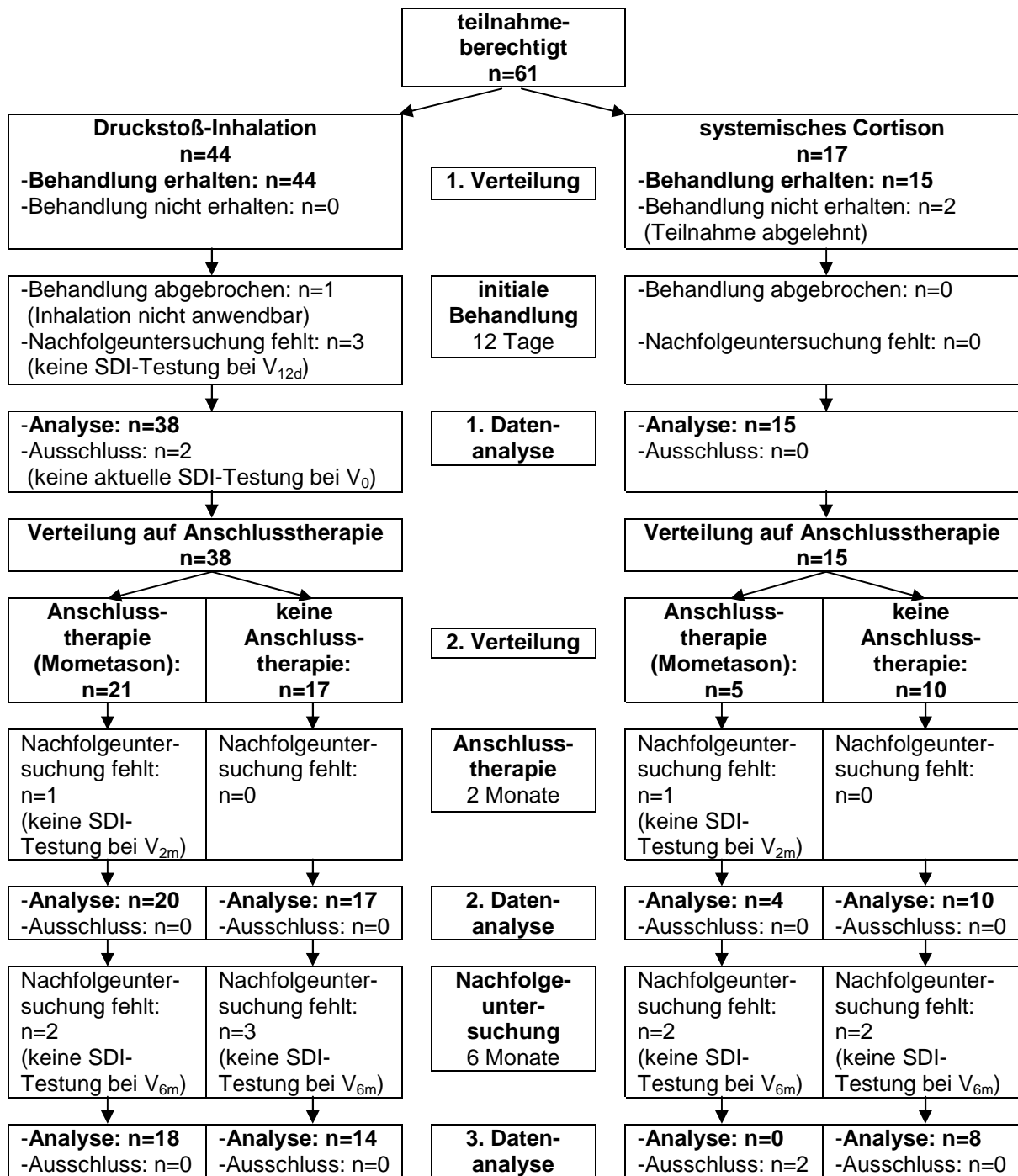
Insgesamt wurden 61 ambulante Patienten mit dem Hauptsymptom der Dysosmie von November 2008 bis Juni 2009 als teilnahmeberechtigt eingestuft und den initialen Behandlungen zugeteilt. Zwei Patienten lehnten die Teilnahme ab. Von den übrigen 59 erhielten 44 eine topische Cortisontherapie mittels Druckstoß-Inhalation und 15 eine systemische Cortisontherapie mittels Prednisolon-Tabletten.

53 Studienteilnehmer vollendeten ihre initiale Behandlung und wurden in die Datenanalyse einbezogen: 38 mit Druckstoß-Inhalation und 15 mit systemischem Cortison.

Die Zuteilung zur topischen Anschlusstherapie mit cortisonhaltigem Nasenspray erfolgte anhand des Datums, an dem die initiale Behandlung endete: Studienteilnehmer, deren Behandlung an einem ungeraden Datum endete, erhielten eine Anschlusstherapie, wohingegen Studienteilnehmer mit Behandlungsende an einem geraden Datum keine Anschlusstherapie bekamen.

21 (55,3 %) der 38 Teilnehmer mit Druckstoß-Inhalation und 5 (33,3 %) der 15 Teilnehmer mit systemischem Cortison wurden einer Anschlusstherapie zugeteilt, während die übrigen 17 (44,7 %) mit Druckstoß-Inhalation bzw. 10 (66,7 %) mit systemischem Cortison keine Anschlusstherapie erhielten (siehe Abbildung 1: Teilnehmer-Flussdiagramm).

Abbildung 1: Teilnehmer-Flussdiagramm



Zu den Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis (S. 6).

3.3 Initiale Behandlungen

Zu Beginn wurden die Studienteilnehmer einer der beiden initialen Behandlungen zugeteilt: entweder der topischen Cortisontherapie mittels Druckstoß-Inhalation oder der systemischen Cortisontherapie mittels Prednisolon-Tabletten.

3.3.1 Druckstoß-Inhalationstherapie (AMSA®)

Die topische Cortisontherapie bestand in einer Druckstoß-Inhalation über einen Zeitraum von zwölf Tagen mit insgesamt sechs Sitzungen à 15 Minuten jeden zweiten Tag.

Das verwendete AMSA®-Gerät (aérosoliseur manosonique automatique, Schumacher & Partner GmbH, Dausenau, Deutschland) ist ein automatischer Vibrationsaerosolvernebler, der sowohl sonore Vibrationen als auch kurze, induzierbare Druckstöße erzeugt. Ein kleiner, leichter Düsenvernebler, der während der Inhalation in der Hand gehalten wird, ist auf der einen Seite über zwei Kunststoffrohre, von denen eines sonore Vibrationen und das andere Druckstöße überträgt, mit dem AMSA®-Gerät verbunden. Auf der anderen Seite ist der Vernebler mit einem binären Nasenadapter ausgestattet. Der Düsenvernebler fasst ein Volumen von bis zu zwölf Millilitern und produziert ausgehend von einer Flüssigkeit aus Prednisolon, Panthenol und Natriumchlorid ein dichtes Aerosol mit einer Teilchengröße von ein bis drei Mikron, welches mit einer Flussstärke von vier bis fünfzehn Milliliter pro Minute abgegeben wird.

Für die Inhalation wird der binäre Nasenadapter im Naseneingang platziert. Dieser Adapter verschließt die Nasenlöcher luftdicht, so dass nur das Aerosol, das vom Vernebler ausgesendet wird, in die Nase hineingelangen kann. Während der Inhalationssitzungen wechseln sich Vibrationsphasen und Druckstöße ab. Alle 30 Se-

kunden leuchtet eine orange Lampe am Gerät auf. Daraufhin muss der Patient schlucken, so dass der weiche Gaumen den Nasopharynx verschließt und ein luftdicht abgeschlossenes System bestehend aus Nasenhaupthöhle, Nasennebenhöhlen, Tuba Eustachii und Mittelohr entsteht. Zugleich tritt beim Schlucken ein leichter Überdruck in der Nasenhaupthöhle auf, woraufhin das Gerät automatisch seine Druckluftreserve abgibt und das Aerosol mit einem kurzen Druckstoß von ca. 30 (10-40) Millibar Überdruck in das oben genannte abgeschlossene System presst. Zwischen diesen Druckstößen garantiert die Phase sonorer Vibrationen die Diffusion des Aerosols und dessen Kontakt mit der Schleimhaut.

Versuche mit Modellen, die die Anatomie der Nasenhaupthöhle und der Nasennebenhöhlen simulieren, fanden bei Druckstoß-Inhalation eine hundertmal höhere Penetration als bei einfachen Aerosolgeneratoren. [37]

Für die Teilnehmer dieser Therapie-Gruppe war es erforderlich, über zwölf Tage jeden zweiten Tag, also an insgesamt sechs Tagen, die Hochschulambulanz der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin aufzusuchen, da dort ein AMSA®-Gerät zur Verfügung stand. Eine Stunde vor jeder Inhalationssitzung war in beide Nasenlöcher ein abschwellendes Nasenspray zu applizieren, um den Zugang und die Verteilung des Aerosols in der Nasenhöhle zu erleichtern.

3.3.2 Systemische Cortisontherapie

Die systemische Cortisontherapie bestand in einem Schema von Prednisolon-Tabletten, welche über zwölf Tage jeden Morgen einzunehmen waren. Das Prednisolon wurde beginnend mit 80 mg pro Tag absteigend bis 10 mg am letzten Tag dosiert. Insgesamt ergab sich eine Prednisolondosis von 590 mg (siehe Ab-

bildung 2: Dosierungsschema Prednisolon-Tabletten). Zur Vermeidung gastroin-
testinaler Läsionen erfolgte für die Dauer der Behandlung eine zusätzliche Medi-
kation mit Pantozol®-Tabletten in einer Dosierung von 20 mg pro Tag.

Abbildung 2: Dosierungsschema Prednisolon-Tabletten

1.–2. Tag	80 mg
3.–5. Tag	60 mg
6.–8. Tag	50 mg
9. Tag	40 mg
10. Tag	30 mg
11. Tag	20 mg
12. Tag	10 mg

3.4 Topische Anschlusstherapie

Nach Vollendung der initialen Behandlungen wurden alle Studienteilnehmer erneut aufgeteilt: Entweder bekamen sie zwei Monate lang eine topische Anschluss-
therapie mit cortisonhaltigem Nasenspray (Mometason-Spray, Nasonex®), gefolgt
von einem behandlungsfreien Intervall von vier Monaten, oder sie erhielten insge-
samt sechs Monate lang keine weitere Therapie.

Im Falle einer topischen Anschlusstherapie war das Mometason-Nasenspray bei
rekliniertem Kopf mit jeweils einem Sprühstoß pro Nasenloch morgens und
abends anzuwenden. Bei 50 µg Mometason pro Sprühstoß ergab sich auf diese
Weise eine tägliche Gesamtdosis von 200 µg Mometason. [38]

3.5 Psychophysikalische Untersuchungen

3.5.1 Orthonasales Riechvermögen (SDI)

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Riechvermögens zwischen vor Beginn und nach Beendigung der initialen Behandlung sowie die weitere Entwicklung des Riechvermögens zwei und sechs Monate nach deren Ende.

Das Riechvermögen wurde mit dem SDI-Test unter Verwendung der Riechstifte „Sniffin' Sticks“ bestimmt. Dies ist ein standardisierter, dreiteiliger orthonasaler Riechtest, welcher die *n*-Butanol-Riechschwelle (S), das Duftstoff-Diskriminationsvermögen (D) sowie das Duftstoff-Identifikationsvermögen (I) erfasst. [39, 40, 41, 42, 43] Die für den Riechtest verwendeten Duftstoffe sind in Filzstiften enthalten. [39] Während des Tests wird die Kappe jeweils eines Stiftes entfernt und dessen Spitze für ca. drei Sekunden in etwa 2 cm Entfernung mittig vor beide Nasenlöcher des Patienten gehalten (beidseitige Testung). [40] Anschließend wird der Stift wieder verschlossen und der nächste Stift angeboten.

Beim Schwellentest wird die minimale *n*-Butanol-Konzentration ermittelt, die erforderlich ist, um eine Geruchsempfindung auszulösen. Dazu werden dem Patienten hintereinander drei Stifte dargeboten, von denen nur einer *n*-Butanol enthält, während die beiden anderen ein geruchsloses Lösungsmittel enthalten. Der Patient muss den Stift identifizieren, der *n*-Butanol enthält. Um die Riechschwelle zu ermitteln, gibt es 16 solcher Triplets, bei denen die Konzentration in dem *n*-Butanol-enthaltenden Stift ausgehend von einer 4%igen Konzentration in einem geometrischen Verdünnungsverhältnis von 1:2 abnimmt. Im Diskriminationstest werden dem Patienten insgesamt 16 Triplets, bestehend aus zwei identischen und einem anderen Duftstoff, präsentiert. Der Patient muss jeweils den anders riechenden Stift benennen. Der Identifikationstest beinhaltet 16 allgemein bekannte Duftstoffe,

die aus einer Auswahl von vier Alternativen korrekt identifiziert werden müssen. [39, 40, 41] Die Summe aus den Ergebnissen der drei Einzeltests, bei denen jeweils maximal 16 Punkte erreicht werden können, bildet den SDI-Wert. [40, 41, 42, 43] Der Patient muss immer eine Angabe machen, auch wenn er unsicher ist. Diese „forced choice“-Herangehensweise wird angewendet, um die Objektivität der Testergebnisse zu erhöhen. In einer vorangegangenen Arbeit wurde bereits die Retest-Reliabilität ($r=0,72$) und Validität des SDI-Tests bestätigt. [39]

Ein SDI-Wert von 15 und weniger entspricht einer funktionellen Anosmie, ein Punktwert zwischen 16 und 30 einer Hyposmie und ein Punktwert über 30 einer Normosmie. [40, 42] Eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung des Riechvermögens wird angenommen, wenn sich der SDI-Wert um mindestens sechs Punkte verändert, denn dies geht mit einer subjektiv wahrgenommenen Änderung des Riechvermögens einher. [43]

3.5.2 Orthonasaler Atemwiderstand (Rhinomanometrie)

Die sekundären Endpunkte waren zum einen der inspiratorische orthonasale Volumenstrom, welcher mittels aktiver anteriorer Rhinomanometrie beidseitig gemessen und bei einer transnasalen Druckdifferenz von 150 Pa ausgewertet wurde. Der transnasale Volumenstrom ist ein Maß für den Luftwiderstand in der Nasenhaupthöhle während des Atmens durch die Nase und somit auch für die nasale Obstruktion: Je größer der transnasale Volumenstrom, desto geringer ist die nasale Obstruktion. Eine beidseitige Auswertung wurde durchgeführt, um den Einfluss des Nasenzyklus auf die Ergebnisse zu minimieren. Denn der Gesamtwiderstand beider Nasenseiten bleibt während des Nasenzyklus annähernd unverändert. [44, 45, 46]

3.6 Subjektive Parameter (VAS)

Zum anderen waren die sekundären Endpunkte das subjektive Riechvermögen und die subjektive Nasenatmung der Studienteilnehmer sowie deren Zufriedenheit mit der initialen Behandlung hinsichtlich Anwendbarkeit, Therapieerfolg und unerwünschter Effekte.

Die subjektiv eingeschätzten Parameter wurden unter Verwendung einer visuellen Analogskala (VAS) ermittelt, welche von null Punkten (entsprechend keinem Riechvermögen/keiner Nasenatmung/völliger Unzufriedenheit mit der Therapie) bis zu zehn Punkten (entsprechend exzellentem Riechvermögen/perfekter Nasenatmung/völliger Zufriedenheit mit der Therapie) reichte.

4 Ergebnisse

4.1 Verteilung der Patienten

4.1.1 Druckstoß-Inhalationstherapie (AMSA®)

Unter den 38 Studienteilnehmern mit Druckstoß-Inhalationstherapie waren 22 Frauen (57,9 %) und 16 Männer (42,1 %) im Alter von 22 bis 79 Jahren (mittleres Alter $58,8 \pm 12,8$ Jahre). Die mediane Dauer der Dysosmie betrug 27,0 [15,5–60,5] Monate. Die Verteilung der Ätiologien war wie folgt: sinunasale Ätiologie $n=14$ (36,8 %), postinfektiöse Ätiologie $n=13$ (34,2 %), idiopathische Ätiologie $n=11$ (28,9 %).

4.1.2 Systemische Cortisontherapie

Die 15 Studienteilnehmer mit systemischer Cortisontherapie umfassten sechs Frauen (40,0 %) und neun Männer (60,0 %) im Alter von 39 bis 69 Jahren (mittleres Alter $54,4 \pm 10,1$ Jahre). Die mediane Dauer der Dysosmie war 10,0 [6,0–30,0] Monate. Fünf Teilnehmer (33,3 %) hatten eine sinunasale Ätiologie, acht (53,3 %) eine postinfektiöse und zwei (13,3 %) eine idiopathische Ätiologie.

Die Teilnehmer der initialen Therapiegruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter, Verteilung der Ätiologien, Geschlechterverteilung, SDI-Wert vor Beginn der initialen Behandlung, Rauchgewohnheiten sowie Sichtbarkeit und Durchgängigkeit der Riechspalte. Die mediane Dauer der Dysosmie zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,01$) mit einer kürzeren Dauer bei Teilnehmern mit systemischer Cortisontherapie (siehe Tabelle 1: Demographische und klinische Ausgangsdaten).

Tabelle 1: Demographische und klinische Ausgangsdaten

	Druckstoß-Inhalation (n=38)	systemisches Cortison (n=15)	<i>p</i> -Wert
Alter [Jahre]	58,8 ± 12,8	54,4 ± 10,1	0,20
Dauer der Dysosmie [Monate]	27,0 [15,5–60,5]	10,0 [6,0–30,0]	0,01
Geschlecht			
- männlich	16 (42,1 %)	9 (60,0 %)	0,36
- weiblich	22 (57,9 %)	6 (40,0 %)	
Ätiologie			
- sinunasal	14 (36,8 %)	5 (33,3 %)	0,37
- postinfektiös	13 (34,2 %)	8 (53,3 %)	
- idiopathisch	11 (28,9 %)	2 (13,3 %)	
Riechspalte			
- beidseitig einsehbar	29 (76,3 %)	11 (73,3 %)	0,66
- einseitig einsehbar	7 (18,4 %)	3 (20,0 %)	
- nicht einsehbar	2 (5,3 %)	1 (6,7 %)	
Rauchen			
- ja	4 (10,5 %)	2 (13,3 %)	0,39
- nein	34 (89,5 %)	13 (86,7 %)	

4.1.3 Topische Anschlusstherapie

Zehn Frauen (47,6 %) und elf Männer (52,4 %) im Alter von 22 bis 79 Jahren (mittleres Alter 58,8 ± 13,5 Jahre) erhielten eine Anschlusstherapie nach Druckstoß-Inhalation (55,3 %). Die mediane Dauer der Dysosmie betrug 32,5 [17,3–66,3] Monate. Die Verteilung der Ätiologien war wie folgt: sinunasale Ätiologie n=8 (38,1 %), postinfektiöse Ätiologie n=7 (33,3 %), idiopathische Ätiologie n=6 (28,6 %).

Zwölf Frauen (70,6 %) und fünf Männer (29,4 %) im Alter von 37 bis 78 Jahren (mittleres Alter $58,8 \pm 12,2$ Jahre) erhielten keine Anschlusstherapie (44,7 %). Die mediane Dauer der Dysosmie war 23,0 [13,5–60,0] Monate. Sechs Teilnehmer (35,3 %) hatten eine sinunasale Ätiologie, sechs (35,3 %) eine postinfektiöse und fünf (29,4 %) eine idiopathische Ätiologie.

Die Teilnehmer der Anschlusstherapie-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter, Dauer der Dysosmie, Verteilung der Ätiologien, Geschlechterverteilung, SDI-Wert vor Beginn der Anschlusstherapie, Rauchgewohnheiten sowie Sichtbarkeit und Durchgängigkeit der Riechspalte.

4.2 Psychophysikalische Untersuchungen

4.2.1 Orthonasales Riechvermögen (SDI)

Druckstoß-Inhalation (n=38)

Der mittlere SDI-Wert erhöhte sich nach der initialen Behandlung statistisch signifikant von $17,3 \pm 9,2$ auf $20,2 \pm 7,8$ Punkte ($p=0,001$). Ebenfalls signifikant stieg der Punktwert der Duftstoff-Diskrimination von $7,1 \pm 3,8$ auf $9,0 \pm 3,3$ ($p=0,002$) und der Punktwert der Duftstoff-Identifikation von $7,5 \pm 4,6$ auf $8,8 \pm 4,2$ ($p=0,002$). Zwei Monate nach Beendigung der initialen Behandlung lag der mittlere SDI-Wert bei $18,2 \pm 8,4$ Punkten ($p=0,59$) und blieb nach insgesamt sechs Monaten weitgehend stabil bei $18,3 \pm 8,6$ Punkten ($p=0,87$). Die SDI-Werte nach zwei und sechs Monaten unterschieden sich nicht signifikant von demjenigen vor Beginn der initialen Behandlung (siehe Tabelle 2: Ergebnisse).

Systemisches Cortison (n=15)

Der mittlere SDI-Punktwert stieg nach der initialen Behandlung von $17,4 \pm 9,4$ auf $19,2 \pm 9,3$ ($p=0,44$). Diese Verbesserung erreichte jedoch keine statistische Signifikanz; auch keiner der Einzeltests zeigte eine signifikante Veränderung. Nach zwei Monaten erhöhte sich der mittlere SDI-Wert auf $21,0 \pm 10,0$ Punkte ($p=0,09$) und lag nach insgesamt sechs Monaten bei $20,3 \pm 8,3$ Punkten ($p=0,06$). Kein Wert während der Nachfolgeuntersuchungen war signifikant verschieden vom initialen SDI-Wert (siehe Tabelle 2: Ergebnisse).

Die mittlere SDI-Veränderung war zwischen den Teilnehmern der beiden initialen Therapiegruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant verschieden; weder unmittelbar nach Beendigung der initialen Behandlung (Druckstoß-Inhalation: $+2,9 \pm 5,1$; systemisches Cortison: $+1,9 \pm 8,9$; $p=0,27$) noch nach zwei Monaten (Druckstoß-Inhalation: $+0,9 \pm 7,6$; systemisches Cortison: $+3,7 \pm 9,0$; $p=0,20$) oder nach sechs Monaten (Druckstoß-Inhalation: $+1,0 \pm 6,7$; systemisches Cortison: $+2,9 \pm 5,7$; $p=0,07$).

Anschluss therapie nach Druckstoß-Inhalation (n=21)

Der mittlere SDI-Wert erhöhte sich signifikant von $17,6 \pm 10,3$ auf $19,8 \pm 8,7$ Punkte ($p=0,03$) nach der initialen Behandlung. Nach zweimonatiger topischer Anschluss therapie betrug dieser $17,6 \pm 9,4$ Punkte ($p=0,84$) und lag nach einem behandlungsfreien Intervall von vier Monaten bei $18,1 \pm 9,5$ Punkten ($p=0,44$). Weder nach zwei noch nach sechs Monaten unterschieden sich die Werte signifikant vom initialen SDI-Wert.

Keine Anschlusstherapie nach Druckstoß-Inhalation (n=17)

Der mittlere SDI-Punktwert stieg nach der initialen Behandlung statistisch signifikant von $16,9 \pm 7,9$ auf $21,3 \pm 5,2$ ($p=0,009$). Nach zwei Monaten ohne weitere Therapie lag er bei $18,8 \pm 7,3$ ($p=0,35$) und blieb nach insgesamt sechs Monaten mit $18,6 \pm 7,6$ in etwa stabil ($p=0,23$). Die mittleren SDI-Werte nach zwei und sechs Monaten unterschieden sich nicht signifikant von demjenigen vor Beginn der initialen Behandlung.

Bei den Teilnehmern der beiden Anschlusstherapie-Gruppen unterschieden sich die mittleren SDI-Veränderungen weder zwei ($p=0,98$) noch sechs Monate ($p=0,24$) nach Druckstoß-Inhalation signifikant voneinander.

Zwei Monate nach systemischem Cortison war die mittlere SDI-Veränderung zwischen Teilnehmern mit und ohne Anschlusstherapie ebenfalls nicht signifikant verschieden ($p=0,12$).

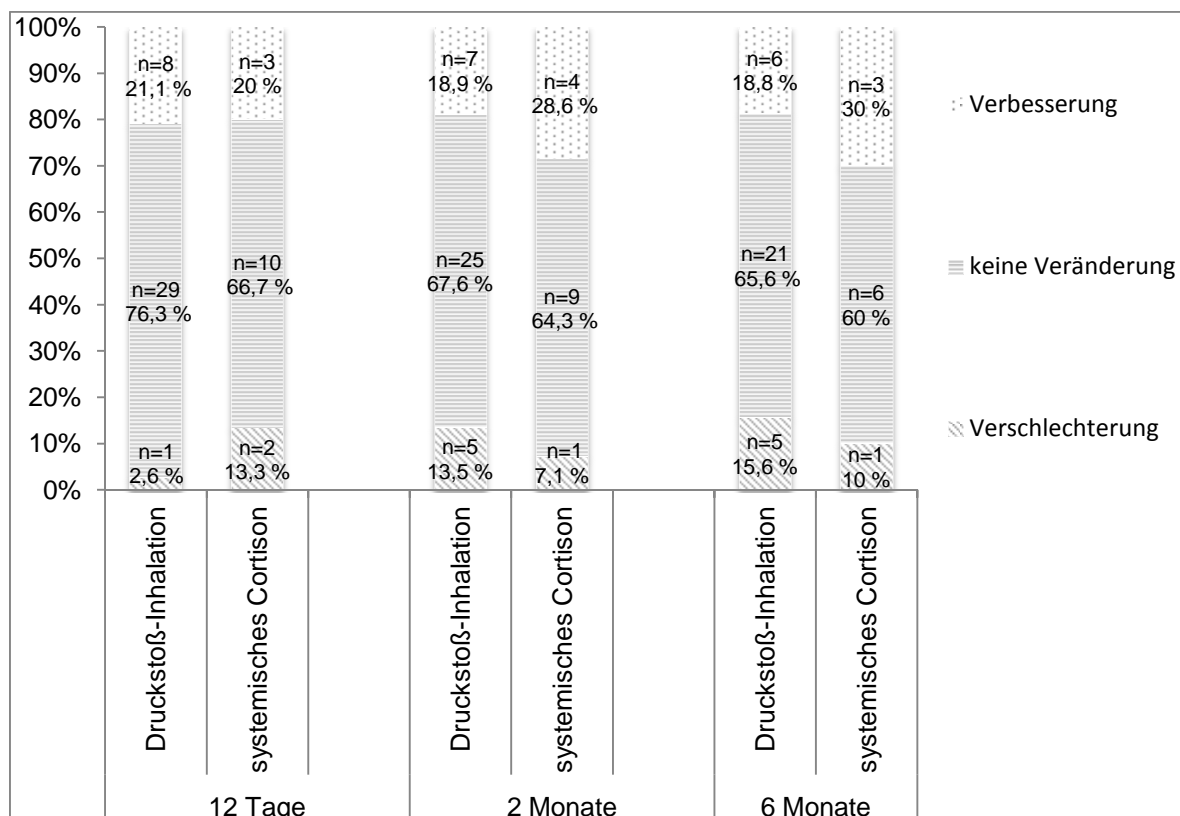
Klinisch relevante SDI-Veränderungen

Nach zwölf-tägiger Druckstoß-Inhalationstherapie zeigten 21,1 % der Studienteilnehmer eine klinisch relevante SDI-Verbesserung von mindestens sechs Punkten, 2,6 % eine Verschlechterung und 76,3 % keine relevante Veränderung. Zwei Monate nach Beendigung der initialen Behandlung zeigten, unabhängig von topischer Anschlusstherapie, 18,9 % eine Verbesserung, 13,5 % eine Verschlechterung und 67,6 % keine relevante Veränderung. Sechs Monate nach Beendigung der initialen Behandlung hatten noch 18,8 % eine klinisch relevante SDI-Verbesserung, 15,6 % eine Verschlechterung und 65,6 % keine relevante Veränderung.

Nach zwölf tägiger systemischer Cortisontherapie zeigten 20,0 % der Studienteilnehmer eine klinisch relevante SDI-Verbesserung, 13,3 % eine Verschlechterung und 66,7 % keine relevante Veränderung. Nach zwei Monaten hatten, unabhängig von topischer Anschlusstherapie, 28,6 % der Studienteilnehmer eine Verbesserung, 7,1 % eine Verschlechterung und 64,3 % keine relevante Veränderung. Nach sechs Monaten zeigten noch 30,0 % eine klinisch relevante Verbesserung, 10,0 % eine Verschlechterung und 60,0 % keine relevante Veränderung des SDI-Wertes (siehe Abbildung 3: Klinisch relevante SDI-Veränderungen).

Die Unterschiede in den klinisch relevanten SDI-Veränderungen waren zwischen Studienteilnehmern mit Druckstoß-Inhalation und solchen mit systemischem Cortison zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

Abbildung 3: Klinisch relevante SDI-Veränderungen



Unterschiede zwischen den Ätiologien

Durch alle Therapiegruppen hinweg unterschieden sich die mittleren SDI-Veränderungen zwischen Studienteilnehmern mit sinunasaler, postinfektiöser und idiopathischer Ätiologie zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

4.2.2 Orthonasaler Atemwiderstand (Rhinomanometrie)

Druckstoß-Inhalation (n=38)

Der mittlere orthonasale Volumenstrom erhöhte sich nach der initialen Behandlung von $452,2 \pm 195,5$ auf $470,3 \pm 183,9$ cm^3/s ($p=0,42$). Nach zwei Monaten lag er bei $505,8 \pm 189,7$ cm^3/s ($p=0,11$) und stieg nach insgesamt sechs Monaten signifikant auf $562,9 \pm 168,0$ cm^3/s ($p=0,01$).

Systemisches Cortison (n=15)

Der mittlere orthonasale Volumenstrom erhöhte sich von $310,7 \pm 127,5$ auf $351,7 \pm 172,7$ cm^3/s ($p=0,36$) nach der initialen Behandlung. Nach zwei Monaten betrug dieser $330,5 \pm 115,7$ cm^3/s ($p=0,63$) und stieg nach insgesamt sechs Monaten statistisch signifikant auf $439,6 \pm 187,2$ cm^3/s ($p=0,02$).

Sowohl nach Druckstoß-Inhalation als auch nach systemischem Cortison zeigten die Studienteilnehmer nach sechs Monaten eine signifikante Erhöhung des orthonasalen Volumenstroms im Vergleich zu demjenigen vor Beginn der initialen Behandlung.

4.3 Subjektive Parameter (VAS)

Subjektiv eingeschätztes Riechvermögen

Das subjektive Riechvermögen (sRV) erhöhte sich nach Druckstoß-Inhalation signifikant von im Mittel $2,9 \pm 2,3$ auf $3,6 \pm 2,4$ Punkte auf der visuellen Analogskala ($p < 0,0005$). Im weiteren Verlauf stieg es signifikant auf $4,0 \pm 2,4$ Punkte ($p = 0,001$) nach zwei Monaten und lag nach sechs Monaten bei $4,0 \pm 2,6$ Punkten ($p = 0,02$).

Nach systemischem Cortison stieg das subjektive Riechvermögen von einem mittleren Punktwert von $2,1 \pm 1,7$ auf $3,0 \pm 2,4$ ($p = 0,09$). Nach zwei Monaten erhöhte es sich statistisch signifikant auf $3,2 \pm 2,1$ Punkte ($p = 0,04$) und blieb nach insgesamt sechs Monaten mit $3,2 \pm 2,1$ Punkten ($p = 0,14$) stabil (siehe Tabelle 2: Ergebnisse).

Subjektiv eingeschätzte Nasenatmung

Die subjektive Nasenatmung erhöhte sich nach Druckstoß-Inhalation signifikant von im Mittel $6,8 \pm 2,0$ auf $7,4 \pm 1,7$ Punkte auf der visuellen Analogskala ($p = 0,02$). Nach zwei Monaten lag sie bei $7,4 \pm 1,8$ Punkten ($p = 0,06$) und stieg nach sechs Monaten statistisch signifikant auf $7,8 \pm 1,8$ Punkte ($p = 0,01$).

Nach systemischem Cortison stieg die subjektive Nasenatmung von einem mittleren Punktwert von $6,9 \pm 2,2$ auf $7,1 \pm 2,3$ ($p = 0,60$). Nach zwei Monaten betrug sie $7,5 \pm 2,3$ Punkte ($p = 0,11$) und erhöhte sich nach insgesamt sechs Monaten auf $7,8 \pm 2,1$ Punkte ($p = 0,21$).

Zufriedenheit mit der initialen Behandlung

Die Zufriedenheit mit der Druckstoß-Inhalationstherapie wurde von den 38 Teilnehmern im Durchschnitt mit $5,8 \pm 2,8$ Punkten auf der visuellen Analogskala angegeben. Die systemische Cortisontherapie wurde mit durchschnittlich $3,8 \pm 3,3$ Punkten bewertet.

Der Unterschied in der Zufriedenheitseinschätzung zwischen den beiden Behandlungen war statistisch signifikant ($p=0,05$).

Tabelle 2: Ergebnisse

	Druckstoß-Inhalation (n=38)		systemisches Cortison (n=15)	
		<i>p</i> -Wert		<i>p</i> -Wert
SDI-Wert				
- V ₀	17,3 ± 9,2		17,4 ± 9,4	
- V _{12d}	20,2 ± 7,8	0,001	19,2 ± 9,3	0,44
- V _{2m}	18,2 ± 8,4	0,59	21,0 ± 10,0	0,09
- V _{6m}	18,3 ± 8,6	0,87	20,3 ± 8,3	0,06
sRV				
- V ₀	2,9 ± 2,3		2,1 ± 1,7	
- V _{12d}	3,6 ± 2,4	<0,0005	3,0 ± 2,4	0,09
- V _{2m}	4,0 ± 2,4	0,001	3,2 ± 2,1	0,04
- V _{6m}	4,0 ± 2,6	0,02	3,2 ± 2,1	0,14

Zu den Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis (S. 6).

4.4 Unerwünschte Effekte

Nach Druckstoß-Inhalationstherapie berichteten die Studienteilnehmer über trockene Nasenschleimhaut (n=1), eitriges Sekret beim Naseschnäuzen während der ersten Tage der Behandlung (n=1), Halsschmerzen (n=1), Schwierigkeiten mit der Nasenatmung während der Inhalationssitzungen (n=1), bitteren Geschmack im Mund (n=1), Entwicklung von Pickeln auf dem Arm (n=1), Abgeschlagenheit (n=1) und Kopfschmerzen (n=2).

Nach systemischer Cortisontherapie waren die berichteten unerwünschten Effekte Gewichtsverlust (n=1), Verstopfung (n=1), leichte Dyspnoe (n=1), Tachykardie (n=1), Abgeschlagenheit (n=1), Schlafstörungen (n=1), Mundtrockenheit (n=1) und häufigeres Auftreten von Parosmien nach der Behandlung.

5 Diskussion

Systemisches Cortison stellt gegenwärtig die Therapie der Wahl in der Behandlung von Dysosmien dar. Zur Aufrechterhaltung des Riechvermögens ist jedoch meist eine Langzeittherapie erforderlich, die zahlreiche Nebenwirkungen haben kann. Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, zu untersuchen, ob mittels Druckstoß-Inhalation appliziertes Cortison ebenso gute Therapieerfolge erzielt wie systemisch verabreichtes Cortison.

In der vorliegenden Untersuchung war die Erhöhung des SDI-Wertes unmittelbar nach Druckstoß-Inhalation nicht signifikant verschieden von derjenigen nach der etablierten und bewährten systemischen Cortisontherapie. Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da die Studienteilnehmer mit systemischem Cortison eine signifikant kürzere Dysosmiedauer aufwiesen, was vielfach mit einem besseren Therapieansprechen in Verbindung gebracht wird. [47, 48]

Die systemische Cortisontherapie und die Druckstoß-Inhalationstherapie können daher in der kurzzeitigen Behandlung von Dysosmien als ähnlich gut wirksam betrachtet werden.

Ohne Kontrollgruppe ist ein Placebo-Effekt allerdings nicht auszuschließen, was als ein Kritikpunkt der Studie angesehen werden kann. Eine Placebo-Gruppe konnte aber aufgrund der Vorgaben des Ethikvotums nicht mit untersucht werden.

Die gute Wirksamkeit der Druckstoß-Inhalationstherapie in der Behandlung von Dysosmien könnte durch die spezielle Applikationsart bedingt sein: Mit Druckstößen appliziertes Cortison überwindet obstruktive Barrieren in der Nasenhöhle eventuell besser als mit Sprühstößen von Nasensprays verabreichtes Cortison. Zudem besteht die Möglichkeit eines Dosis-abhängigen Phänomens: Während zwölf-tägiger Druckstoß-Inhalationstherapie wird eine Gesamtdosis von 25 mg Cortison appliziert, wohingegen während zweimonatiger Therapie mit cortisonhaltigem Nasenspray insgesamt nur etwa 12 mg verabreicht werden [38]. Folglich wird im Rahmen der Druckstoß-Inhalationstherapie eine höhere Dosis in einem kürzeren Zeitraum appliziert als bei einer Therapie mit einem Nasenspray.

Bereits zwei Monate nach Beendigung der Druckstoß-Inhalationstherapie kehrte das mittels SDI-Wert gemessene Riechvermögen beinahe zum Ausgangswert zurück: Der Therapieerfolg zeigte einen frühen Beginn, aber ebenfalls ein frühes Abklingen.

Zwei Monate nach Beendigung der systemischen Cortisontherapie kam es zu einer weiteren Verbesserung des Riechvermögens, gemessen mittels SDI-Wert; eine Verschlechterung trat erst danach ein: Der positive therapeutische Effekt begann verzögert, hielt aber länger an.

Allerdings waren die SDI-Erhöhungen nach systemischem Cortison nicht statistisch signifikant, was der kleinen Stichprobengröße geschuldet sein könnte. Vermutlich ist dies auch der Grund dafür, dass die Unterschiede in den SDI-Veränderungen zwischen Patienten mit Druckstoß-Inhalation und solchen mit systemischem Cortison während der sechsmonatigen Nachfolgeuntersuchungen ebenfalls keine statistische Signifikanz erreichten.

Es wird angenommen, dass die Verbesserung des Riechvermögens durch Cortison auf Interaktionen mit Glukokortikoidrezeptoren in olfaktorischen Zellen beruht. Es kommt zu Veränderungen in der RNA- und Protein-Synthese und dadurch zu lang andauernden Effekten. [49]

Dies erklärt jedoch nicht, warum in der vorliegenden Untersuchung systemisches, aber nicht topisches Cortison diese Langzeiteffektivität zeigte. Auch hierbei könnte es sich um ein Dosis-abhängiges Phänomen handeln: Während zwölf-tägiger systemischer Cortisontherapie wurde eine Gesamtdosis von 590 mg Prednisolon verabreicht, wohingegen während zwölf-tägiger Druckstoß-Inhalationstherapie nur 25 mg appliziert wurden.

Patienten mit Dysosmien sinunasaler Ätiologie scheinen bei Betrachtung der derzeitigen Studienlage besonders gut auf eine topische Cortisontherapie anzusprechen. [32, 33, 34] Die Ursache dafür liegt vermutlich in der antiinflammatorischen Wirkung von Cortison, welches mukosale Hypersekretion und submuköse Ödeme verringert. [12, 50, 51]

Bei Patienten mit IgE-vermittelter allergischer Rhinitis scheint eine Hyposmie in Zusammenhang mit dem Grad des entzündlich-allergischen Geschehens zu stehen. [12, 52] Daher ist es vorstellbar, dass eine Verringerung inflammatorischer Prozesse und mukosaler Hypersekretion zu einer Verbesserung des Riechvermögens bei diesen Patienten führt.

Bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis hingegen korreliert das Ausmaß der Hyposmie eher mit dem Grad der nasalen Obstruktion. [53] Dies wiederum könnte an der Korrelation zwischen der subjektiv wahrgenommenen Duftstoffstärke und der für einen Atemzug notwendigen Anstrengung liegen: Die subjektiv wahrge-

nommene Duftstoffstärke ist vermindert, wenn gegen zunehmende Widerstände eingeatmet wird, obwohl der nasale Volumenstrom konstant bleibt. [54, 55] Da eine Verringerung submuköser Ödeme zur Schleimhautabschwellung und damit zur Abnahme der nasalen Obstruktion führt, könnte dies eine Verbesserung des Riechvermögens bei den betroffenen Patienten bewirken.

Die Schleimhaut-abschwellende Wirkung von Cortison ist vermutlich auch der Grund dafür, dass es in der vorliegenden Untersuchung sowohl nach Druckstoß-Inhalation als auch nach systemischem Cortison zu einer signifikanten Erhöhung des orthonasalen Volumenstroms und damit zu einer Verminderung der nasalen Obstruktion kam, was die Patienten subjektiv als Verbesserung der Nasenatmung empfanden.

Neben der therapeutischen Wirksamkeit von Cortison bei Patienten mit Dysosmien sinunasaler Genese gibt es in der Literatur auch Hinweise auf einen positiven therapeutischen Effekt bei Patienten mit Dysosmien postinfektiöser und idiopathischer Ätiologie. [28]

Dies wird auch durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestärkt: Der Therapieerfolg von Patienten mit Dysosmien postinfektiöser und idiopathischer Genese unterschied sich nicht signifikant vom Therapieerfolg der Patienten mit sinunasaler Ätiologie.

In der vorliegenden Untersuchung profitierten die Studienteilnehmer weder nach Druckstoß-Inhalation noch nach systemischem Cortison von einer topischen Anschlusstherapie verglichen mit jenen ohne Anschlusstherapie.

Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Blomqvist et al. Sie behandelten 40 Patienten mit Dysosmien sinusal, postinfektiöser und idiopathischer Ätiologie zehn Tage lang mit systemischem und topischem Cortison. Anschließend erhielten 20 Patienten sechs Monate lang Fluticason-Nasenspray, zehn Patienten Placebo-Nasenspray und zehn keine weitere Therapie. Bei Patienten mit aktiver Behandlung (topisches Cortison oder Placebo) war über sechs Monate keine Veränderung des Riechvermögens, verglichen mit dem Riechvermögen nach der initialen Behandlung, zu beobachten, wohingegen Patienten ohne weitere Therapie bereits nach zwei Monaten eine signifikante Verschlechterung zeigten. [56]

Im Gegensatz dazu währte in der vorliegenden Untersuchung die Verbesserung des Riechvermögens nach systemischem Cortison unabhängig von einer topischen Anschlusstherapie länger als zwei Monate.

Stenner et al. behandelten 89 Patienten mit Dysosmien sinusal, postinfektiöser, posttraumatischer, idiopathischer und anderer Ätiologie 20 Tage lang mit systemischem Betamethason. Anschließend erhielten alle Patienten topisches Budesonid, welches bei vornübergebeugter Kopfhaltung [31] appliziert wurde. Nach zwölfwöchiger topischer Therapie zeigte sich keine signifikante Veränderung des Riechvermögens, verglichen mit dem Riechvermögen nach der initialen Behandlung. [57]

Bei Stenner et al. erhielten allerdings alle Teilnehmer eine topische Anschlusstherapie, so dass unklar ist, ob das Riechvermögen auch ohne Anschlusstherapie aufrechterhalten worden wäre, so wie es in der vorliegenden Studie der Fall war.

Interessanterweise erhöhte sich nach Druckstoß-Inhalationstherapie das subjektive Riechvermögen signifikant über den gesamten Beobachtungszeitraum von sechs Monaten. Obwohl sich das mittels SDI-Wert gemessene Riechvermögen bereits zwei Monate nach Beendigung der Behandlung wieder verschlechterte, empfanden die Studienteilnehmer eine subjektive Verbesserung bis zum Ende der Nachfolgeuntersuchungen.

Nach systemischer Cortisontherapie bemerkten die Teilnehmer ebenfalls eine subjektive Verbesserung des Riechvermögens über den gesamten Beobachtungszeitraum von sechs Monaten; allerdings erreichte nur einer der Werte statistische Signifikanz.

Dies weist darauf hin, dass Patienten, die eine Behandlung ihrer Dysosmie erfahren und die darin auch eine Hoffnung auf Verbesserung ihres Riechvermögens sehen, eine subjektive Erleichterung ihrer Beschwerden erleben. Obwohl diese Besserung nur teilweise objektivierbar ist, steigert sie wahrscheinlich das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten.

6 Zusammenfassung

Hintergrund

Dysosmien sind Verminderungen (Hyposmie) oder vollständiger Verlust des Riechvermögens (Anosmie) und können die Lebensqualität beeinträchtigen. Die am besten etablierte Therapieoption besteht in der Applikation systemischen Cortisons, welches zahlreiche Nebenwirkungen haben kann.

Methodik

In der vorliegenden Studie wurde das Riechvermögen bei 59 Patienten mit Dysosmien unterschiedlicher Genese im Rahmen einer zwölf-tägigen topischen Cortisontherapie mittels Druckstoß-Inhalation (n=38) oder einer zwölf-tägigen systemischen Cortisontherapie mittels Prednisolon-Tabletten (n=15) untersucht. Des Weiteren wurde das Riechvermögen unter einer eventuellen zweimonatigen topischen Anschluss-therapie mit Mometason-Nasenspray über einen Zeitraum von sechs Monaten verfolgt. Ziel ist die Bewertung des Therapieerfolgs der initialen Cortisontherapien allein oder gefolgt von einer Anschluss-therapie.

Ergebnisse

Nach Druckstoß-Inhalation kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Riechvermögens von 17,3 auf 20,2 SDI-Punkte. Nach zwei Monaten lag der SDI-Wert bei 18,2 Punkten und nach sechs Monaten bei 18,3 Punkten.

Nach systemischem Cortison erhöhte sich der SDI-Wert von 17,4 auf 19,2 Punkte. Nach zwei Monaten betrug dieser 21,0 Punkte und nach sechs Monaten 20,3 Punkte.

Diskussion

Die Verbesserung des Riechvermögens unmittelbar nach Druckstoß-Inhalation war nicht signifikant verschieden von derjenigen nach systemischem Cortison, weshalb die beiden Therapien in der Behandlung von Dysosmien als ähnlich gut wirksam betrachtet werden können. Der Therapieerfolg nach systemischem Cortison war allerdings von längerer Dauer.

Eine topische Anschlusstherapie mit Mometason-Nasenspray zeigte weder nach Druckstoß-Inhalation noch nach systemischem Cortison zusätzlichen therapeutischen Nutzen.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Knecht M, Hüttenbrink KB, Hummel T. [Smell and taste disorders]. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1039-1046.
- 2 Leopold D. Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem Senses* 2002; 27: 611-615.
- 3 Mann NM. Management of smell and taste problems. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 329-336.
- 4 Hummel T, Nordin S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 116-121.
- 5 Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *Laryngoscope* 2004; 114: 733-737.
- 6 Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabet Med* 2011; 28: 919-923.
- 7 Hummel T, Welge-Lüssen A. Sinunasale Dysosmien. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, eds. *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009: 61-76.
- 8 Mott AE, Leopold DA. Disorders in taste and smell. *Med Clin North Am* 1991; 75: 1321-1353.
- 9 Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope* 2000; 110: 1071-1077.
- 10 Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of

- human olfactory epithelium. *Chem Senses* 2002; 27: 623-628.
- 11 Riechelmann H, Klimek L. Wirkung von eosinophil cationic protein und Myeloperoxidase auf die ziliare Schlagfrequenz isolierter respiratorischer Epithelien. *Allergologie* 1995; 18: 126.
 - 12 Klimek L, Eggers G. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 158-164.
 - 13 Hummel T, Welge-Lüssen A. Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer, medikamentöser, toxischer, postoperativer und anderer Ätiologien. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, eds. *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009: 77-94.
 - 14 Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994; 32: 113-118.
 - 15 Delank KW, Fechner G. Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörungen. *Laryngorhinootologie* 1996; 75: 154-159.
 - 16 Davidson TM, Murphy C. Olfactory impairment. *West J Med* 1993; 159: 71-72.
 - 17 Mackay-Sim A, Johnston AN, Owen C, Burne TH. Olfactory ability in the healthy population: reassessing presbyosmia. *Chem Senses* 2006; 31: 763-771.
 - 18 Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A et al. Riechstörungen – Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO* 2004; 52: 112-120.

- 19 Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002; 112: 2076-2080.
- 20 Quint C, Temmel AF, Hummel T, Ehrenberger K. The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 877-881.
- 21 Hotchkiss WT. Influence of prednisone on nasal polyposis with anosmia. *AMA Arch Otolaryngol* 1956; 64: 478-479.
- 22 Jafek BW, Moran DT, Eller PM, Rowley JC, Jafek TB. Steroid-dependent anosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 547-549.
- 23 Fein BT, Kamin PB, Fein NN. The loss of smell in nasal allergy. *Ann Allergy* 1966; 124: 278-283.
- 24 Ikeda K, Sakurada T, Suzaki Y, Takasaka T. Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology* 1995; 33: 162-165.
- 25 Stevens MH. Steroid-dependent anosmia. *Laryngoscope* 2001; 111: 200-203.
- 26 Jankowski R, Bodino C. Olfaction in patients with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalisation). *Rhinology* 2003; 41: 220-230.
- 27 Heilmann S, Just T, Göktas Ö, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Hummel T. [Effects of systemic or topical administration of corticosteroids and vitamin B in patients with olfactory loss]. *Laryngorhinootologie* 2004; 83: 729-734.
- 28 Heilmann S, Huettenbrink KB, Hummel T. Local and systemic admin-

- istration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 2004; 18: 29-33.
- 29 Scott AE. Caution urged in treating "steroid-dependent anosmia". *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 109-110.
- 30 Benninger MS, Ahmad N, Marple B. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 739-750.
- 31 Wilson R, Sykes DA, Chan KL, Cole PJ, Mackay IS. Effect of head position on the efficacy of topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. *Thorax* 1987; 42: 631-632.
- 32 Golding-Wood DG, Holmstrom M, Darby Y, Scadding GK, Lund VJ. The treatment of hyposmia with intranasal steroids. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 132-135.
- 33 Mott AE, Cain WS, Lafreniere D, Leonard G, Gent JF, Frank ME. Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 367-372.
- 34 Stuck BA, Blum A, Hagner AE, Hummel T, Klimek L, Hörmann K. Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2003; 58: 1195-1216.
- 35 elNaggar M, Kale S, Aldren C, Martin F. Effect of Beconase nasal spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 941-944.
- 36 Scheibe M, Bethge C, Witt M, Hummel T. Intranasal administration of drugs. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 643-646.
- 37 Badré R, Guillermin R. [Diffusion and retention of therapeutical aerosols in upper airways]. *Poumon Coeur* 1979; 35: 341-347.

- 38 Small CB, Hernandez J, Reyes A, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1275-1281.
- 39 Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. "Sniffin' Sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997; 22: 39-52.
- 40 Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, et al. Multicenter investigation of 1036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 205-211.
- 41 Hummel T, Welge-Lüssen A. Erfassung des Riech- und Schmeckvermögens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, eds. *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009: 43-59.
- 42 Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 237-243.
- 43 Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope* 2006; 116: 1858-1863.
- 44 Clement PA. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 1984; 22: 151-155.
- 45 Vogt K, Sachse D, Wernecke KD, Kriesmer T. [A computer-assisted sys-

- tem for diagnosing rhinologic function]. *HNO* 1990; 38: 110-115.
- 46 Clement PA, Gordts F; Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, IRS, and ERS. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* 2005; 43: 169-179.
- 47 London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol* 2008; 63: 159-166.
- 48 Hummel T, Lötsch J. Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 347-351.
- 49 Robinson AM, Kern RC, Foster JD, Fong KJ, Pitovski DZ. Expression of glucocorticoid receptor mRNA and protein in the olfactory mucosa; physiologic and pathophysiologic implications. *Laryngoscope* 1998; 108: 1238-1242.
- 50 Mygind N. Effects of corticosteroid therapy in nonallergic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 164-166.
- 51 Fong KJ, Kern RC, Foster JD, Zhao JC, Pitovski DZ. Olfactory secretion and sodium, potassium-adenosine triphosphatase: regulation by corticosteroids. *Laryngoscope* 1999; 109: 383-388.
- 52 Hinriksdottir I, Murphy C, Bende M. Olfactory threshold after nasal allergen challenge. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1997; 59: 36-38.
- 53 Damm M, Eckel HE, Streppel M, Jungehülsing M, Stennert E. Abhängigkeit des uni- und bilateralen Riechvermögens von der nasalen Strömung bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis. *HNO* 2000; 48: 436-443.
- 54 Youngentob SL, Stern NM, Mozell MM, Leopold DA, Hornung DE. Effect of airway resistance on perceived odor intensity. *Am J Otolaryngol* 1986;

7: 187-193.

- 55 Hornung DE, Chin C, Kurtz DB, Kent PF, Mozell MM. Effect of nasal dilators on perceived odor intensity. *Chem Senses* 1997; 22: 177-180.
- 56 Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjärne P. Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/ anosmia. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 862-868.
- 57 Stenner M, Vent J, Hüttenbrink KB, Hummel T, Damm M. Topical therapy in anosmia: relevance of steroid-responsiveness. *Laryngoscope* 2008; 118: 1681-1686.

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<u>Abbildungen</u>	Seite
Abbildung 1: Teilnehmer-Flussdiagramm	17
Abbildung 2: Dosierungsschema Prednisolon-Tabletten	20
Abbildung 3: Klinisch relevante SDI-Veränderungen	29
<u>Tabellen</u>	
Tabelle 1: Demographische und klinische Ausgangsdaten	25
Tabelle 2: Ergebnisse	32

9 Erklärung an Eides statt

Hiermit erkläre ich, Larissa Lau, an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation der Wirksamkeit topischer Therapien bei Dysosmien unterschiedlicher Genese“ selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Ort, Datum

Unterschrift

10 Danksagung

Mit dem am Anfang angeführten Zitat von Ralph Waldo Emerson möchte ich zuallererst meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Önder Göktas, für die hervorragende Betreuung und das unerschütterliche Vertrauen danken. Ohne seinen kontinuierlichen Ansporn und seine fortwährende Ermutigung wäre diese Arbeit jetzt sicherlich noch nicht fertig.

Nicht weniger gebührt mein Dank Frau Dr. med. Franca Holinski für die engagierte Unterstützung und inspirierende Zusammenarbeit. Sie hatte für alle Probleme stets ein offenes Ohr und kreative Lösungsvorschläge parat – ich konnte immer auf sie zählen.

Auch Frau Christel Döring danke ich von Herzen für ihre aufopferungsvolle und tatkräftige Unterstützung bei der Patientenbetreuung. Sie half mir, so manche organisatorische Klippe zu umschiffen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Ramona Scheufele für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ohne diese Menschen wäre meine Dissertationsschrift nicht möglich gewesen:

Vielen Dank!

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.