Aus der Abteilung Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

(Prof. Dr. med. C. Matthias)

im Zentrum Augenheilkunde und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Botulinumtoxin A als mögliche therapeutische Option zur Behandlung der allergischen und idiopathischen Rhinitis

Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Katharina Junghans, geb. Arnhold
aus
Weimar

Göttingen 2009

Dekan: **Prof. Dr. med. C. Frömmel**

I. Berichterstatter: **Prof. Dr. med. R. Laskawi**

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

I INHALTSVERZEICHNIS

II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ---------- VI

1 EINLEITUNG ---------- 1

1.1 Die Nase und Nasenschleimhaut 1

1.1.1 Anatomische und funktionelle Daten der Nase und Nasenschleimhaut 1

1.1.2 Nervale Versorgung der Nasenschleimhaut 4

1.2 Nasale Hyperreaktivität und Rhinitis 5

1.2.1 Definition, Pathogenese und Klinik der nasalen Hyperreaktivität und Rhinitis 5

1.2.2 Klassifikation der Rhinitis 7

1.2.3 Prävalenz der Rhinitis 8

1.2.4 Allergische Rhinitis und idiopathische Rhinitis 10

1.2.5 Bisher mögliche Therapieoptionen 12

1.3 Botulinumtoxin 12

1.3.1 Historische Bemerkungen 12

1.3.2 Botulismus 14

1.3.3 Aufbau und Struktur 15

1.3.4 Wirkungsmechanismus 17

1.3.5 Wirkdauer 18

1.3.6 Botulinumtoxin-A-Präparate 19

1.3.6.1 BOTOX® 19

1.3.6.2 Zugelassene Indikationen 20

1.3.6.3 Off-label-use 20

1.3.7 Klinische Anwendungsbereiche 21

1.3.7.1 Verschiedene Fachgebiete 21

1.3.7.2 HNO-Heilkunde 23

1.3.7.3 Anwendung von Botulinumtoxin A bei Rhinitis 24

1.4 Zielsetzung 27

2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN ---------- 28

2.1 Patientenauswahl 28

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien 28

2.3 Rhinitisdiagnostik ... 29

2.4 Gesichtspunkte zur klinischen Studie ... 30

2.4.1 Allgemeiner Aufbau ... 30

2.4.2 Durchführende Personen ... 32

2.4.3 Datenschutz ... 32

2.4.4 Randomisierung ... 33

2.4.5 Verblindung ... 33

2.4.5.1 Praktische Durchführung ... 33

2.4.5.2 Eigenschaften von Placebo (Kochsalz) und Wirksubstanz (BTX-A) ... 34

2.5 Patientenkontakt ... 35

2.5.1. Anamnese ... 36

2.5.2 Klinische Untersuchung ... 37

2.5.2.1 Vordere Rhinoskopie (Rhinoscopia anterior) ... 37

2.5.2.2 Hintere Rhinoskopie (Rhinoscopia posterior) ... 37

2.5.2.3 Endoskopie ... 37

2.5.3 Allergiediagnostik ... 38

2.5.4 Bildgebung ... 39

2.5.5 Rhinomanometrie ... 40

2.5.6 Zytologischer Nasenabstrich ... 41

2.5.6.1 Entnahme ... 41

2.5.6.2 Färbemethoden (Panoptische Färbung nach Pappenheim) ... 42

2.5.6.3 Auswertung und Beurteilung (Lichtmikroskopie) ... 44

2.5.7 Mikrobiologischer Nasenabstrich ... 45

2.6 Dokumentation ... 46

2.6.1 Patientenakten ... 46

2.6.2 Nasentagebuch (s. auch 2.7.3, S. 48, s. Abb. 72 a-c) ... 46

2.6.3 Nachbeobachtungszeit ... 47

2.7 Praktische Durchführung der Studie ... 48

2.7.1 Ambulante Erstvorstellung ... 48

2.7.2 Einwilligung und Aufklärung ... 48

2.7.3 Nasentagebuch ... 48

2.7.4 Rhinomanometrie ... 49

2.7.5 Zytologie ... 49

2.7.6 Mikrobiologie ... 49

2.7.7 Praktische Durchführung der Behandlung ... 49

2.7.7.1 Lokale, minimal-invasive Applikation der Wirksubstanz ... 49

2.7.7.2 Dosis ... 51

2.7.8 Ambulante Kontrollvorstellungen ... 52

2.7.9 Anforderungen an die Patienten ... 53

2.8 Sonstiges ... 53

2.8.1 Medikamente ... 53

2.8.2 Schema des Studienablaufes ... 54

2.8.3 Besonderheiten der Behandlung ... 55

2.8.4 Unerwünschte Ereignisse ... 55

2.8.5 Abbruch der Studie bei einem Probanden (Drop-out) ... 55

2.9 Wirksubstanz Botulinumtoxin Typ A bzw. Placebosubstanz Natrium-chloridlösung 0,9 % ... 56

2.10 Auswertung, statistische Methoden und verwendete Programme ... 56

3 ERGEBNISSE ... 57

3.1 Patienten- und Studiendaten ... 57

3.1.1 Anzahl der Patienten ... 57

3.1.2 Geschlechtsverteilung der Patienten ... 57

3.1.3 Alter der Patienten ... 57

3.1.4 Nachbeobachtungszeit ... 58

3.1.5 Behandlungszeitpunkt ... 59

3.1.6 Gruppeneinteilung ... 60

3.2 Ergebnisse der untersuchten Parameter ... 62

3.2.1 Auswertung des Nasentagebuches nach einzelnen Patienten ... 62

3.2.1.1 Allgemeine Grundlagen der Auswertung ... 62

3.2.1.2 Allgemeine Bewertung ... 62

3.2.1.3 Taschentuchverbrauch ... 64

3.2.1.4 Nasale Sekretion ... 68

3.2.1.5 Nasenatmungsbehinderung (NAB) ... 73

3.2.1.6 Niesen ... 78

3.2.1.7 Verteilung der verschiedenen Wirkungen nach Patienten und Gruppen ... 83

3.2.1.8 Trockene Nase ... 86

3.2.1.9 Nasenbluten (NB) und Riechstörungen (RS) ... 87

3.2.2 Auswertung des Nasentagebuches nach Gruppen ... 88

3.2.2.1 Allgemeine Bewertung ... 88

3.2.2.2 Taschentuchverbrauch nach Gruppen ... 90

3.2.2.3 Nasale Sekretion nach Gruppen ... 90

3.2.2.4 Nasenatmungsbehinderung (NAB) nach Gruppen ... 91

3.2.2.5 Niesen nach Gruppen ... 92

3.2.3 Auswertung des Nasentagebuches nach Gruppen (zeitlicher Verlauf) ... 94
3.2.3.1 Betrachtung von Wirkeintritt, Wirkdynamik und Wirkdauer ... 94
3.2.3.2 Zeitlicher Verlauf des Taschentuchverbrauches (Mittelwerte in %) ... 97
3.2.3.3 Zeitlicher Verlauf der nasalen Sekretion (Mittelwerte in %) ... 99
3.2.3.4 Zeitlicher Verlauf der Nasenatmungsbehinderung (Mittelwerte in %) ... 101
3.2.3.5 Zeitlicher Verlauf der Niesereignisse (Mittelwerte in %) ... 104
3.2.4 Auswertung der zytologischen Nasenabstriche (Exfoliativzytologie) ... 107
3.2.4.1 Allgemeine Auswertung ... 107
3.2.4.2 Auswertung nach einzelnen Patienten und nach Gruppen insgesamt ... 110
3.2.4.3 Auswertung nach Gruppen VOR und NACH Behandlung ... 116
3.2.5 Auswertung der mikrobiologischen Nasenabstriche (Mikrobiologie) ... 122
3.2.5.1 Allgemeine Auswertung ... 122
3.2.5.2 Auswertung nach einzelnen Patienten und nach Gruppen insgesamt ... 124
3.2.5.3 Auswertung nach Gruppen VOR und NACH Behandlung ... 130
3.2.6 Auswertung der Rhinomanometrie ... 136
3.2.6.1 Allgemeine Auswertung ... 136
3.2.6.2 Auswertung nach einzelnen Patienten und nach Gruppen insgesamt ... 138
3.2.6.3 Auswertung nach Gruppen VOR und NACH Behandlung ... 140

4 DISKUSSION ... 145

4.1 Erwartungen ... 145

4.2 Wirkung ... 146
4.2.1 Wirkung nach Botulinumtoxin ... 146
4.2.2 Wirkung nach Kochsalz ... 147

4.3 Zeitlicher Aspekt der Wirkung ... 148
4.3.1 Zeitpunkt des Wirkeintritts nach Gruppen ... 148
4.3.2 Dynamik der Wirkung ... 149
4.3.3 Wirkdauer ... 150

4.4 Dosis ... 151

4.5 Applikationsform ... 154

4.6 Nebenwirkungen ... 154

4.7 Praktische Durchführung der Studie ... 155
4.7.1 Arzt und Patient ... 155
4.7.2 Wirksubstanz ... 156

4.8 Studiendesign ... 157

4.9 Subjektivität **159**

4.10 Zytologie der Nasenschleimhaut **161**

4.11 Mikrobiologie der Nasenschleimhaut **164**

4.12 Rhinomanometrie **165**

5 ZUSAMMENFASSUNG ---------- **169**

6 ANHANG ---------- **171**

6.1 Verwendete Geräte und Materialien **171**

6.2 Nasentagebuch **174**

6.3 Einverständniserklärung Nasenstudie **177**

6.4 Patientenaufklärung **179**

6.5 Datentabellen **182**

7 LITERATURVERZEICHNIS ---------- **187**

II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Aqua dest.	Destilliertes Wasser
AR	Allergische Rhinitis
ARIA	“Allergic rhinitis and its impact on asthma”
BENARS	Blood eosinophilia nonallergic rhinitis syndrome
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BoNTs	Botulinum-Neurotoxine
BSG	Bundessozialgericht
BTX-A	Botulinumtoxin Typ A
BTX-B	Botulinumtoxin Typ B
CGRP	Calcitonin-gene related peptide
CT	Computertomografie
ECRHS	„European Community Respiratory Health Survey in Adults“
EDCF	Endothelin, “endothelium-derived contracting factor”
EDRF	“endothelium-derived relaxing factor”
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HNO-ärztliche Untersuchung	Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung
IR	Idiopathische Rhinitis
kD	Kilo-Dalton
KGV	Kerngrößenvarianz
l/min	Liter pro Minute
mg/kg KG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
MTA	medizinisch-technische Assistentin/Assistent
NAB	Nasenatmungsbehinderung
NaCl-Lösung	Natriumchlorid-Lösung
NARES	Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome
NB	Nasenbluten
ng/kg KG	Nanogramm pro Kilogramm Körpergewicht
NNH	Nasennebenhöhlen
NO	Stickstoffmonoxid

NPY	Neuropeptid Y
NRCTF	National Rhinitis Classification Task Force
OT	Objektträger
PAS-Färbung	Peroxidase-Färbung
PC	Personalcomputer
PEM	Plattenepithelmetaplasie
RM	Rhinomanometrie
Rö-NNH o.m./o.f.	Röntgenübersichtsaufnahme der Nasennebenhöhlen im okzipito-mentalen/okzipito-frontalen Strahlengang
RS	Riechstörungen
RV	Regressive Veränderungen
SP	Substanz P
Stabw	Standardabweichung
TT	Taschentücher
VIP	Vasointestinales Peptid

1 EINLEITUNG

1.1 DIE NASE UND NASENSCHLEIMHAUT

1.1.1 Anatomische und funktionelle Daten der Nase und Nasenschleimhaut

Die äußere Nase besteht aus einem teils knöchernen, größtenteils knorpeligen Skelett. Im Inneren der Nase unterscheidet man das Vestibulum nasi von der eigentlichen Cavitas nasi. Der Nasenvorhof ist zum größten Teil von einem mehrschichtigen verhornten Plattenepithel mit Talg- und Schweißdrüsen ausgekleidet. In seiner Haut wachsen zahlreiche dicke Haare (Vibrissae), die größere Staubpartikel aus der Atemluft filtern. Im hinteren Teil des Vestibulum nasi geht das Epithel in ein mehrschichtiges hochprismatisches Epithel und schließlich in das typische respiratorische Epithel über, welches den größten Teil der Nasenhöhle auskleidet.

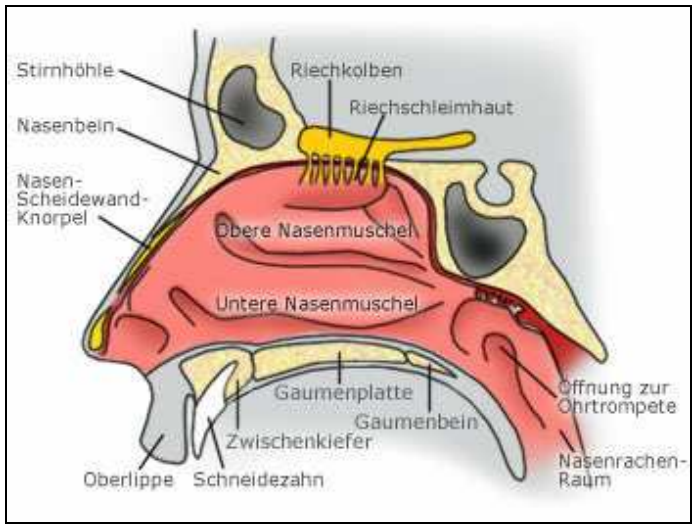


Abb. 1 Aufbau der Nase (entnommen aus http.allergie.qualimedic.de/Nase.html)

Das teils knöcherne, teils knorpelige Septum nasi trennt die Nasenhaupthöhle in zwei Räume, die jeweils durch drei von der seitlichen Nasenwand entspringende Nasenmuscheln in einen oberen, mittleren und unteren Nasengang gegliedert werden. Dies führt zur Laminarisierung des Luftstroms mit einem verminderten Luftwiderstand und zur Vergrößerung der Nasenhöhlenoberfläche (s. Abb. 1, GREVERS 2000, JUNQUEIRA et al. 2002).

Die Wand der luftleitenden Atemwege lässt sich in drei Schichten gliedern (s. Abb. 2):

- Tunica mucosa, bestehend aus *Lamina epithelialis* und *Lamina propria*

- Tunica fibromusculocartilaginea
- Tunica adventitia.

Die **Lamina epithelialis der Tunica mucosa** (Schleimhaut) wird vom *respiratorischen Epithel* gebildet und dient zusammen mit den mukösen und serösen Drüsen der darunterliegenden Schichten der Anfeuchtung und Reinigung der Atemluft.

Das respiratorische Epithel ist ein mehrreihiges Flimmerepithel mit Becherzellen, das bis zu sechs verschiedene Zelltypen enthalten kann: *kinozilientragende Zellen*, *Becherzellen*, *Epithelzellen mit Mikrovilli, Sinneszellen, endokrine Zellen,* undifferenzierte *Basalzellen* (JUNQUEIRA et al. 2002).

Das der Reinhaltung der Atemwege dienende System wird als *mukoziliare Clearance* bezeichnet und kann durch verschiedenste Faktoren in seinem Gleichgewicht gestört werden.

Die **Lamina propria der Tunica mucosa** besteht aus einem lockeren retikulären Bindegewebe und wird durch eine unterschiedlich stark ausgeprägte Basalmembran (1,6 – 10 µm) von der Lamina epithelialis mucosae getrennt. Sie enthält zahlreiche Zellen der Abwehr wie Makrophagen, Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen, seromuköse Drüsenkomplexe, ein ausgedehntes, kompliziertes Gefäßnetz (KNIPPING et al. 2004, BARANIUK und KALINER 1990, KNIPPING et al. 2000) sowie ein weitverzweigtes Nervenfasernetz. Der komplexe nervale Steuerungsmechanismus unterliegt sympathischen, parasympathischen und sensorischen Impulsen.

Bereits Galen (129-199 n. Chr.) stellte Überlegungen zur Funktion der Nasenschleimhaut an; erste umfassende morphologische Untersuchungen reichen bis ins 19. Jahrhundert zurück (KNIPPING et al. 2004). Funktionell besteht die Nasenschleimhaut aus zwei zu unterscheidenden Regionen: die *Regio olfactoria* im Bereich des Daches der Nasenhaupthöhle, der oberen Nasenmuschel und der gegenüberliegenden Anteile der kranialen Septumschleimhaut übernimmt die Riechfunktion. Das dort vorkommende olfaktorische Epithel unterscheidet sich vom respiratorischen Epithel durch das Fehlen von Becherzellen sowie den rein serösen Charakter der darunter liegenden so genannten Bowman-Spüldrüsen. Die übrige Nasenschleimhaut, hier insbesondere die unteren und mittleren Nasenmuscheln sowie die Intumescentia septi nasi anterior, werden der *Regio respiratoria* zugeordnet.

Als vorgeschaltetes Organ für die tieferen Atemwege muss die respiratorische Nasenschleimhaut zahlreichen Aufgaben (Befeuchtung, Erwärmung, Reinigung der Atemluft, Regulation des nasalen Atemwegswiderstandes, unspezifische und spezifische Immun-

abwehr, Klang- und Lautbildung, Geruchssinn) gerecht werden (GREVERS 2000, KNIPPING et al. 2004). Der morphologische Aufbau der Nasenschleimhaut (s. Abb. 2) trägt dabei den einzelnen Funktionen Rechnung.

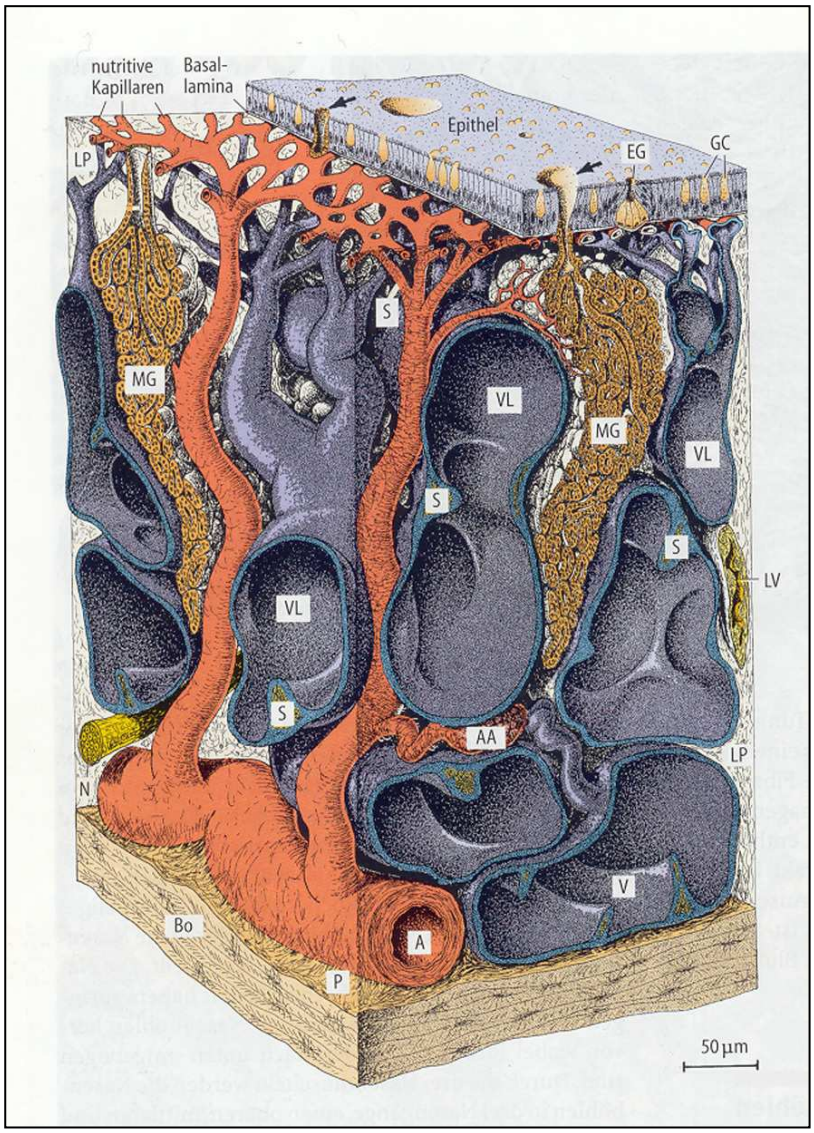


Abb. 2 Schleimhaut der Nase (entnommen aus JUNQUEIRA et al. 2002, S. 296)

Dargestellt sind venöse Plexus *(VL)*, Lamina propria *(LP)*, Arterien *(A)*, arteriovenöse Anastomosen *(AA)*, abführende Venen *(V)*, Intimapolster mit Sphinkterfunktion *(S)*, seromuköse Glandulae nasales *(MG)*, endoepitheliale Drüsen *(EG)*, Becherzellen *(GC)*, Basallamina *(BL)*, Knochen des Nasenskeletts *(Bo)* mit Periost *(P)*, Lymphgefäß *(LV)*

Der nasale Zyklus bzw. pathologische Funktionszustände des endonasalen Schwellgewebes bestimmen die Durchgängigkeit der nasalen Atemluftpassage. Die seromukösen Drüsen produzieren einen wesentlichen Anteil des Nasensekretes und bilden einen schützenden Sekretfilm als Grundlage des mukoziliaren Transportes. Durch spezifische Anteile des produzierten Nasensekretes (Immunglobulin A, Lysozym, Laktoferrin,

Enzyme, Proteaseinhibitoren) tragen sie zur Immunabwehr der oberen Atemwege bei (RAPHAEL et al. 1991).

Für die Regulation der umfangreichen und physiologisch bedeutsamen Funktionen der respiratorischen Schleimhaut sind komplexe nervale Steuerungsmechanismen notwendig, die einer Beeinflussung durch verschiedene interne und externe Reize unterliegen.

Neben den klassischen Neurotransmittern des vegetativen Nervensystems (Noradrenalin, Acetylcholin) sind Neuropeptide wie VIP, CGRP, SP und NPY sowie NO an den nervalen Kontrollmechanismen beteiligt. Ein Netzwerk aus sensorischen, sympathischen und parasympathischen Nervenfasern stellt den Schutz vor externen und internen Schleimhautirritationen sicher. Blutgefäße und Drüsen unterliegen darüber hinaus dem Einfluss von endothelialen und humoralen Faktoren. Bei verschiedenen Rhinopathien bestimmen sensorische Neuropeptide sowie einige Entzündungsmediatoren den pathophysiologischen Verlauf und können zu einer neurogenen Entzündung der Nasenschleimhaut führen (KNIPPING et al. 2004).

1.1.2 Nervale Versorgung der Nasenschleimhaut

Die Nasenschleimhaut verfügt über ein reichhaltiges Netz nervaler Versorgung: Die sensible Innervation erfolgt über den Nervus trigeminus, die Steuerung der vegetativen Innervation über das Ganglion pterygopalatinum, wobei die parasympathischen Fasern eine Vasodilatation bewirken und die Sekretion der Glandulae nasales steigern, während der Sympathikus gefäßverengend wirkt und die Drüsensekretion hemmt (GREVERS 2000, KNIPPING et al. 2004). Die Gefäße der Nasenschleimhaut unterliegen einer sympathisch-parasympathischen Koinnervation, während die Drüsen dominierend durch den parasympathischen Schenkel des autonomen Nervensystems (cholinerg) der Nase versorgt werden und einer direkten nervalen Kontrolle unterliegen (LACROIX und LUNDBERG 1995, RAPHAEL et al. 1988, KNIPPING et al. 2004).

Neben den klassischen Neurotransmittern Acetylcholin und Noradrenalin spielen in der Innervation der Nasenschleimhaut zusätzlich verschiedene Neuropeptide eine Rolle (BARNES et al. 1991, MYGIND und PIPKORN 1987, KNIPPING et al. 2004, BARANIUK und KALINER 1990). Sie beeinflussen den nasalen Blutfluss, die glanduläre Sekretion und beteiligen sich an Immunabwehrmechanismen. Zu ihnen gehören vor allem:

- **Neuropeptid Y = NPY**

(in sympathischen Nervenfasern, hohe Konzentration in unterer Nasenmuschel, führt zur Vasokonstriktion, verstärkt postganglionäre Noradrenalinwirkung, hat indirekt hemmende (anticholinerge) Wirkung auf Drüsensekretion),

- **Vasointestinales Polypeptid = VIP**

(in entzündungsfreier Nasenschleimhaut, Kotransmitter in parasympathischen Nerven, führt zur Sekretionssteigerung der Drüsen, hat epithelschützende und antioxidative Eigenschaften, bewirkt Vasodilatation und Volumenzunahme des Schwellgewebes),

- **Calcitonin-gene related peptide = CGRP**

(in sensorischen Nervenfasern, führt zur Steigerung der glandulären Sekretion (KNIPPING et al. 2002), neurogenem Ödem, erhöht endonasalen Blutfluss, Blutvolumen und Plasmaproteinextravasation (DAMM 2006), wirkt vasodilatatorisch) und

- **Substanz P = SP**

(endonasal in sensorischen Nervenfasern v.a. im Bereich von Drüsen und Gefäßen, ist an Schmerzperzeption und –übertragung beteiligt, bewirkt Vasodilatation und Sekretionssteigerung, KNIPPING et al. 2002, KONNO et al. 1996, DAMM 2006).

Auch Stickstoffmonoxid (NO) wurde als nichtadrenerger nichtcholinerger Neurotransmitter im zentralen und peripheren Nervensystem als Kotransmitter in parasympathischen Nervenfasern nachgewiesen und kann cholinerge Wirkungen an Drüsen und Gefäßen modulieren (HESS et al. 2000, DAMM 2006).

Weiterhin spielen endotheliale Faktoren (EDRF, EDCF) sowie humorale Faktoren (Bradykinin, Leukotriene, Prostaglandine, Östrogene, Progesteron) eine Rolle bei der Regulation der nasalen Schleimhautmechanismen (KNIPPPING et al. 2004).

1.2 NASALE HYPERREAKTIVITÄT UND RHINITIS

1.2.1 Definition, Pathogenese und Klinik der nasalen Hyperreaktivität und Rhinitis

Die Nasenschleimhaut reagiert auf Reize mit den klinischen Symptomen Obstruktion, Sekretion und Niesreiz. Eine *nasale Hyperreaktivität* besteht, wenn diese Symptome in einem übersteigerten Maße auf physikalische, chemische oder pharmakologische Reize erfolgen (HEPPT 1997).

Man kann unterscheiden in eine spezifische Hyperreaktivität (definierte auslösende Reize, z. B. Allergene) und eine unspezifische Hyperreaktivität, bei der die Patienten auf Irritanzien aus der Umwelt wie Zigarettenrauch, Staub, Dämpfe, kalte Luft, Lageveränderung

oder Anstrengung reagieren. Da valide Testverfahren zur Messung der Schleimhauthyperreaktivität noch in der Entwicklung sind, handelt es sich bei der nasalen Hyperreaktivität um eine klinische Diagnose.

Zahlreiche Autoren befassen sich seit Jahren mit der Klärung und Erforschung der pathophysiologischen Mechanismen (HEPPT 1997, BACHERT und GANZER 1997, ÄNGGARD 1993). Der Begriff der nasalen Hyperreaktivität umfasst sowohl entzündliche als auch nicht-entzündliche Krankheitsbilder ohne histologisch nachzuweisende Entzündungskomponente. Bei einer Vielzahl von Rhinitisformen ist die nasale Hyperreaktivität zu beobachten, sodass aus pathophysiologischer Sicht unterschiedliche Mechanismen angenommen werden (die allergische Entzündung, die Störung der autonomen nervalen Regulation der Nase mit einer veränderten Produktion und Wirkung von Neuropeptiden, die Mastzellaktivierung, die Zyklooxygenasehemmung, die Epithelschädigung durch verschiedenste Noxen und die Wirkung von Zytokinen auf die Zellrekrutierung, HEPPT 1997). Die Überproduktion nasalen Sekrets wird hauptsächlich durch die gesteigerte Aktivität der nasalen Drüsen generiert, die besonders der cholinergen Kontrolle unterliegen.

Die *Rhinitis* ist definiert als eine Entzündung der Nasenschleimhaut und gekennzeichnet durch das klinische Auftreten mindestens eines der folgenden Symptome: Rhinorrhö, Niesen und nasaler Juckreiz, Nasenatmungsbehinderung (Obstruktion) und retropharyngealer Sekretfluss („post nasal drip“, BOUSQUET et al. 2001). Die Diagnose wird anhand o.g. Symptome gestellt, von denen zwei oder mehr für mehr als eine Stunde pro Tag über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen vorhanden sein müssen (CARNEY und JONES 1996). Die Schwierigkeit der Diagnosestellung besteht zum Teil in der Einschätzung, ob die Symptome des Patienten klinisch persistierend und damit relevant sind.

Die Rhinitis ist eine oftmals trivialisierte Erkrankung, die für eine hohe Morbidität, erhöhte Kosten im medizinisch-therapeutischen Bereich, eine verminderte Arbeitsproduktivität und Fehltage in der Schule verantwortlich ist. Obwohl sie keine schwere Erkrankung darstellt, wird der sozioökonomische Einfluss auf die Bevölkerung als bedeutend eingestuft (BOUSQUET et al. 2001). Eine Untersuchung des NHIS (National Health Interview Survey) aus dem Jahre 2000 ergab eine geschätzte Summe von 601.000.000 $ Produktionsausfall in den USA in Verbindung mit der Diagnose einer allergischen Rhinitis im Jahre 1995. Zusätzliche Daten, die die Anwendung von sedativ-wirksamen Antihistaminika und eine damit verbundene deutlich herabgesetzte Produktivität am Arbeitsplatz berücksichtigten, kamen sogar auf schätzungsweise 2,4 bis 4,6 Billionen $ Produktionsverlust, ein

Vielfaches der geschätzten indirekten Kosten einer Behandlung der allergischen Rhinitis (CRYSTAL-PETERS et al. 2000).

1.2.2 Klassifikation der Rhinitis

Eine Definition und Klassifikation dieser Erkrankung ist schwierig. Es existieren verschiedene Klassifikationen der Rhinitis (BACHERT und GANZER 1997, BACHERT 2004, BACHERT et al. 2003, BOUSQUET et al. 2001, VAN RIJSWIJK et al. 2005), die im Verlauf der letzten 25 Jahre entstanden und immer wieder überarbeitet bzw. verändert wurden. Nach dem „International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis“ aus dem Jahr 1994 (INTERNATIONAL RHINITIS MANAGEMENT WORKING GROUP 1994, s. Tab. 1) können eine allergische Rhinitis, eine infektiöse Rhinitis und andere Formen im Sinne von nichtallergischen nichtinfektiösen Rhinitiden (NANIR) sowie eine strukturelle Rhinitis unterschieden werden. Eine ähnliche Klassifikation findet sich im ARIA-Report (BOUSQUET et al. 2001, s. Tab. 1).

Klassifikation der Rhinitis „International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis“ (INTERNATIONAL RHINITIS MANAGEMENT WORKING GROUP 1994, S. 10-12)	**ARIA-Klassifikation der Rhinitis** “Allergic rhinitis and its impact on Asthma” (BOUSQUET et al. 2001, S. S150-S152)
Allergisch • Saisonal • Perennial	**Allergisch** • Intermittierend • Persistierend
Infektiös • Akut • Chronisch	**Infektiös** • Viral • Bakteriell • Andere Erreger
Andere (= nonallergic noninfectious, NANIR) • Idiopathisch • NARES • Beruflich • Endokrin/hormonell • Arzneimittelinduziert • Irritativ-toxisch • Nahrungsmittelinduziert • Emotional • Atrophisch	**Andere Ursachen** • NARES • Reizstoffe, Irritantien • Lebensmittel • Emotional • Atrophisch • Gastroösophagealer Reflux
	Medikamenteninduziert • Schmerzmittelintoleranz (ASS) • Andere Medikamente
	Hormonell
	Idiopathisch
	Berufsbedingt (allergisch und nichtallergisch) • Intermittierend • Persistierend

Tab. 1 Verschiedene Klassifikationen der Rhinitis

Einheitliche, strenge Kriterien einer Klassifikation fehlen bisher, überlappen sich und sind häufig verwirrend.

Der Begriff der nichtallergischen nichtinfektiösen Rhinitis (NANIR) bezeichnet die Diagnose eines nasalen Zustandes, dessen klinische Symptome denen einer allergischen Rhinitis gleichen, bei dem eine allergische Ätiologie aber ausgeschlossen wurde. Es handelt sich somit um eine Ausschlussdiagnose, der eine generell verwendete Definition und einheitliche diagnostische Kriterien bisher leider fehlen. Patienten mit einer perennialen nonallergischen Rhinitis haben während mehr als 9 Monaten pro Jahr persistierend zwei oder mehr der Symptome „nasale Hypersekretion“, „nasale Obstruktion“, „Niesen“ und „postnasal drip“ (BACHERT 2004). Mehrere Untergruppen mit verschiedenen Pathomechanismen lassen sich differenzieren (s. Tab. 1). SETTIPANE und LIEBERMAN schlugen 2001 eine Klassifikation der (nonallergischen) Rhinitis nach Häufigkeit (s. Tab. 2) oder nach der Ätiologie (s. Tab. 3) vor.

Vorkommen häufig	Vorkommen selten
Vasomotorisch	Hypothyreose
Sinusitis	Atrophische Rhinitis
Anatomische Abnormität	Systemische Grunderkrankung
NARES, BENARS	Rhinoliquorrhö
Rhinitis medicamentosa	Fremdkörper
Schwangerschaftsrhinitis	Ziliendyskinesie
	Nasale Mastozytose

Tab. 2 Klassifikation der nonallergischen Rhinitis nach der Häufigkeit ihres Auftretens (SETTIPANE, LIEBERMAN 2001, S. 495)

Entzündlich	Nichtentzündlich	Strukuturell/anatomisch
NARES/BENARS	Arzneimittelinduziert	Septumdeviation
Basophilic nasal disease	Reflexinduziert	Neoplasie/Tumor
Infektiös	Vasomotorisch	Verschieden (Trauma, FK etc.)
Polyposis	Rhinitis sicca	
Atrophisch	Metabolisch	
Immunologisch		

Tab. 3 Klassifikation der nonallergischen Rhinitis nach ihrer Ätiologie (SETTIPANE, LIEBERMAN 2001, S. 495)

1.2.3 Prävalenz der Rhinitis

Allergische Erkrankungen stellen weltweit eines der großen gesundheitlichen Probleme moderner Gesellschaften dar. Insgesamt haben sie in den letzten Jahren an Häufigkeit dra-

matisch zugenommen (DGAI… et al. 2004, KOCH et al. 2000, WERFEL und KAPP 2004). Wie häufig Allergien (vor allem die allergische Rhinitis) in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern der Welt sind, kann durch verschiedene Studien an Kindern und Erwachsenen beantwortet werden („The International Study on Asthma and Allergy in Children“ = ISAAC (ASHER und WEILAND 1998), „European Community Respiratory Health Survey in Adults“ = ECRHS (HEINRICH et al. 2002), DGAI… et al. 2004). Zur Prävalenz der Rhinitis liegen unterschiedliche Angaben vor; zahlreiche Arbeitsgruppen haben sich mit ihrer Untersuchung befasst.

Die Häufigkeit der Symptome einer allergischen Rhinokonjunktivitis variiert weltweit stark (KOCH et al. 2000, ASHER und WEILAND 1998, HEINRICH et al. 2002, DGAI… et al. 2004) und liegt in den untersuchten Ländern zwischen 4 % (Albanien) und 37 % (Nigeria). In einer Untersuchung von Erwachsenen aus 22 europäischen und einigen außereuropäischen Ländern zeigten sich für die allergische Rhinitis Häufigkeiten zwischen 9,5 % (USA) und 40,9 % (Australien, ECRHS, HEINRICH et al. 2002). In Deutschland, welches hier einen mittleren Rang einnimmt, finden sich allergische Symptome in 12–14 % der Bevölkerung, SCHLAUD et al. 2007 berichten von einer Lebenszeitprävalenz von 22,9 %. Die Ursachen dieser unterschiedlichen Verteilung sind nicht bekannt.

Innerhalb Deutschlands bestehen ein deutliches West-Ost-Gefälle sowie ein Nord-Süd-Gefälle, wobei die Häufigkeit der AR in den Jahren von 1991-1994 im Osten von 2 % auf 5 % zugenommen hat (KOCH et al. 2000). Der 1991 erhobene Nationale Gesundheitssurvey (Personen zwischen 25 und 69 Jahren) ergab eine Prävalenz der AR von 11,5 % im Westen Deutschlands und von 7,0 % im Osten. Einen positiven Skintest hatten allerdings 17,1 % bzw. 12,5 % der Bevölkerung (NICOLAI et al. 1997).

Die *allergische Rhinitis*, die entweder perennial oder saisonal vorkommen kann, hat nach BACHERT (1996 a), MALLING und WEEKE (1993), WÜTHRICH et al. (1994), WÜTHRICH et al. (1995) und LIEBERMAN (2001) eine Prävalenz von etwa 15 bis 20 %. Für den deutschsprachigen Raum kann die kumulative Prävalenz der allergischen Rhinitis mit etwa 15 % angegeben werden (BERGMANN et al. 1993). Andere Schätzungen der Prävalenz der allergischen Rhinitis reichen von 9 % bis 42 % (SETTIPANE 2001 und 2003, NUMATA et al. 1999). Diese unterschiedlichen Daten wurden in den Jahren von 1964 bis 1997 anhand mehrerer Untersuchungen mit unterschiedlichen Patientengruppen im Alter von 6 bis 40 Jahren erhoben.

Eine 1999 vorgestellte, nicht veröffentlichte Untersuchung von rund 1000 in 18 Allergiekliniken vorstellig gewordenen Rhinitispatienten in den USA zeigte, dass 43 % der Rhinitispatienten an einer *allergischen Rhinitis* litten (klinische Symptome und positiver Skintest), 23 % der Patienten eine rein *nonallergische Rhinitis* hatten (klinische Symptome und negativer Skintest) und dass 34 % der Rhinitispatienten in eine Gruppe mit der Diagnose *„gemischte Rhinitis“* fielen. Diese Patienten litten an einer Kombination aus allergischer und nichtallergischer Rhinitis, hatten klinische Symptome und einen positiven Skintest, der jedoch nicht in vollständigen Einklang mit der klinischen Symptomatik zu bringen war.

Studien zur Prävalenz der *nonallergischen Rhinitis* fanden Zahlen zwischen 15 bis 52 % der Rhinitispopulation (HEPPT 1995, MULLARKEY et al. 1980, ENBERG 1989, TOGIAS 1990, LEYNAERT et al. 1999, SETTIPANE 2003, s. Tab. 4).

HÄUFIGKEIT/VORKOMMEN: ALLERGISCHE VERSUS NICHTALLERGISCHE RHINITIS				
Studie	**Anzahl Patienten**	**Allerg.%**	**Mixed %**	**Nichtallerg.%**
MULLARKEY et al. 1980	142	48	nicht untersucht	52
ENBERG 1989	155 (128)	64	nicht untersucht	36
TOGIAS 1990	362	83	nicht untersucht	17
ECRHS (HEINRICH et al. 2002)	1412	75	nicht untersucht	25
NRCTF (SETTIPANE 2003)	975	43	34	23

Tab. 4 Studien zur Prävalenz der Rhinitis (nach SETTIPANE 2001, S. 186)
NRCTF = National Rhinitis Classification Task Force (SETTIPANE 2003, S. 152)

In der Gruppe der nonallergischen Rhinitiden stellt die *idiopathische Rhinitis* (früher *vasomotorische Rhinitis*) den größten Anteil dar. Nach SETTIPANE und KLEIN (1985), die 78 Patienten mit einer nonallergischen Rhinitis untersuchten, leiden etwa 61 % an dieser Diagnose. Immerhin bei 33 % konnte eine NARES festgestellt werden und bei weiteren 16 % fand sich eine chronische Sinusitis als Ursache ihrer Beschwerden. Die restlichen Prozente verteilten sich auf das sog. BENARS („blood eosinophilia nonallergic rhinitis syndrome“, 4 %) und eine Hypothyreose (2 %).

1.2.4 Allergische Rhinitis und idiopathische Rhinitis

Die *allergische Rhinitis* (AR) und *idiopathische Rhinitis* (IR) sind häufige, chronische Zustände, die neben den typischen physischen Symptomen auch zu psychologischen und sozialen Beeinträchtigungen der Patienten führen können (BLAISS 2000, RYDEN et al.

2004). Die *allergische Rhinitis* ist mit einer derzeitigen Lebenszeitprävalenz von mehr als 20 % die häufigste allergische Erkrankung. Sie beginnt meist in der frühen Kindheit, hat Auswirkungen auf das Sozialleben, die schulische Leistungsfähigkeit und die Arbeitsproduktivität der Patienten. Das Risiko der Enstehung eines Asthmas ist bei Patienten mit allergischer Rhinitis deutlich erhöht (3,2-mal höher als in der Normalbevölkerung, DGAI… et al. 2004, BOUSQUET et al. 2001 [ARIA]).

Am meisten fühlen sich die Patienten durch das Symptom der Nasenatmungsbehinderung gestört (90 - 94 %, RYDEN et al. 2004), aber auch Niesen (19 – 58 %), Halskratzen (16 – 23 %), trockene Nase (36 – 44 %) und Kopfschmerzen (7 – 25 %) machen den Betroffenen zu schaffen. In allergenspezifischen Fragebögen berichten Patienten mit einer allergischen Rhinitis von einer niedrigeren Lebensqualität als Kontrollpersonen. Nichtbehandelte Patienten sind durch ihre Symptome beeinträchtigt und frustriert (RYDEN et al. 2004). Es sind Abstriche in kognitiven Prozessen, dem psychomotorischen Verhalten und dessen Geschwindigkeit, im verbalen Umgang und den Gedächtnisfunktionen während der Allergiesaison zu bemerken.

Außerdem führen o.g. Einschränkungen zu einer verringerten Produktivität. Durch die medikamentöse Behandlung der allergischen Rhinitis entstehen relativ geringe direkte Kosten. Da viele der Arzneimittel aber teilweise zentrale Nebenwirkungen mit sich bringen, entstehen wiederum hohe indirekte Kosten durch Krankheitsausfall, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen etc. (BLAISS 2000, KNIGHT 1995). Die sozioökonomischen Folgen, die durch die AR und ihre Komorbiditäten hervorgerufen werden, sind erheblich. Im Jahre 2000 betrugen die direkten, indirekten und intangiblen Kosten der allergischen Rhinitis für das Gesundheitswesen und die Gesamtwirtschaft in Deutschland ca. 240 Millionen Euro (WERFEL und KAPP 2004).

Entsprechende Daten zur *idiopathischen Rhinitis* liegen kaum vor. Man kann aber davon ausgehen, dass die tägliche Einschränkung der Lebensqualität vergleichbar ist mit der Situation von Patienten, die an einer allergischen Rhinitis leiden (RYDEN et al. 2004). Die IR betrifft häufig Frauen, beginnt meist im mittleren Lebensalter (40. – 60. Lebensjahr) und ist eine Ausschlussdiagnose (NUMATA et al. 1999, DAMM 2006). Als mögliche (bisher noch unbekannte) Pathomechanismen der idiopathischen Rhinitis werden heute neurale Dysregulationen, immunologisch-inflammatorische Störungen oder Schädigungen der Mukosa mit nachfolgender Permeabilitätssteigerung für irritative Substanzen diskutiert

(DAMM 2006). Äußere Stimuli wie kalte Luft, Temperaturschwankungen, Gerüche, Rauch u.a. können die Symptome hervorrufen (JARADEH et al. 2000, DAMM 2006).

1.2.5 Bisher mögliche Therapieoptionen

Zur medikamentösen Therapie der nasalen Hyperreaktivität sowie der allergischen und idiopathischen Rhinitis stehen verschiedene Arzneimittel zur Verfügung, die im Wesentlichen als Antiallergika bezeichnet werden (BACHERT 1996 b, DAMM 2006, AWMF-LEITLINIE… 1996). Dazu zählen u.a.:

- die Mastzellstabilisatoren,
- systemische und topische Glukokortikoide,
- systemische und topische Antihistaminika,
- Ipratropiumbromid,
- Capsaicin (in Deutschland nicht im Handel).

Probleme ergeben sich je nach Medikament durch mögliches Auftreten von Nebenwirkungen. Allen Antiallergika gemeinsam ist die Notwendigkeit der häufigen Applikation. Zusätzlich wird nicht durch alle genannten Substanzklassen eine Verminderung der nasalen Hypersekretion erreicht. Weitere Bedeutung in der Therapie haben:

- Karenzmaßnahmen (selten konsequent möglich)
- die allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung, nur bei strenger Selektion der Patienten)
- die adaptative Desaktivierung (bei Aspirin-sensitiver Rhinitis)
- chirurgische Maßnahmen (bei zusätzlicher Obstruktion)
- Botulinumtoxin (DAMM 2006, KIM et al. 1998, LASKAWI 2007, ROHRBACH und LASKAWI 2004 a, ROHRBACH und LASKAWI 2004 b, ROHRBACH und LASKAWI 2005, ÜNAL 2006, BUSHARA 1996).

1.3 BOTULINUMTOXIN

1.3.1 Historische Bemerkungen

Botulinumtoxin, ein von *Clostridium botulinum* unter anaeroben Bedingungen gebildetes Neurotoxin, ist verantwortlich für den sogenannten Botulismus (s. 1.3.2, S. 14).

Der lebensmittelbedingte Botulismus begleitet die Menschheit mindestens seit den ersten Versuchen, Nahrung zu konservieren oder aufzubewahren (ERBGUTH 2004). Der Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Lebensmitteln und dem nachfolgenden Tod

durch eine paralytische Erkrankung waren lange Zeit nicht bekannt. Aus diesem Grund finden sich nur sehr wenige historische Quellen über Lebensmittelvergiftungen vor dem 19. Jahrhundert.

Am Ende des 18. Jahrhunderts stieg die Anzahl schwerer Lebensmittelvergiftungen in der Gegend um Württemberg aufgrund schlechter hygienischer Bedingungen bei der Herstellung von Nahrungsmitteln und der herrschenden Armut sprunghaft an. Aus dem Jahre 1793 wird von einem Ausbruch der Erkrankung bei 13 Personen in Wildbad (Württemberg) berichtet, die mit dem Verzehr von Fleisch in Form des traditionellen „Saumagens“ in Verbindung gebracht wurde (GRÜSSER 1986). 1811 bat die „Medicinalsection der Inneren Administration“ des Königreiches Württemberg wegen des Problems der Wurstvergiftung die medizinische Fakultät um Rat. Der Tübinger Medizinprofessor *J. H. F. Autenrieth* veranlasste die Sammlung und Untersuchung aller Berichte über die „zur Zeit im Lande vorgefallenen Vergiftungen durch schlecht zubereitete Würste“ und verfasste eine Liste mit Symptomen (GRÜSSER 1986, ERBGUTH 2004).

1815 begannen *J.G. Steinbuch* (1770-1818) und der romantische Dichter *Justinus Kerner* (1786-1862) als wissenschaftlich qualifizierte Amtsärzte mit einer eingehenden Untersuchung der Wurstvergiftung. In den „Tübinger Blättern für Naturwissenschaften und Arzneykunde“ wurden die Berichte der beiden Ärzte von J. H. F. Autenrieth im Jahre 1817 veröffentlicht (KERNER 1817, STEINBUCH 1817) und stellten die ersten einigermaßen vollständigen Beschreibungen der klinischen Symptome des Botulismus dar. Weitere Schriften, in denen Kerner größere Patientengruppen (76 Patienten, 155 Botulismusfälle, Obduktionsbefunde) untersuchte, genau beschrieb sowie Ergebnisse seiner seit 1821 durchgeführten Tierexperimente aufstellte, folgten in den nächsten Jahren (KERNER 1820, KERNER 1822).

Kerner vermutete eine Art Fettsäure als auslösendes Gift für die Krankheitszeichen und Todesfälle. Er kam zu der Annahme, dass Botulinumtoxin durch eine Unterbrechung der peripheren und autonomen nervalen Signalübertragung wirkt und die sensorische Signalübermittlung unbeschädigt lässt (ERBGUTH 1998).

Die ersten Ideen, dieses Gift zu therapeutischen Zwecken einzusetzen, stammen von Kerner (ERBGUTH 1998), der bereits 1822 in seiner zweiten Monografie über die „Wurstgifte“ einen möglichen therapeutischen Nutzen erwähnte (KERNER 1822). Kerners Arbeiten zu diesem Thema umfassen vollständige Beschreibungen der Symptome, experimentelle wissenschaftliche Arbeiten, genaue Hypothesen zur Ätiologie und Pathogenese

des Giftes, Vorschläge zur Prävention und Therapie und die Idee eines therapeutischen Nutzens von Botulinumtoxin (ERBGUTH und NAUMANN 2000). Die wichtigen Schlussfolgerungen, die Kerner aus allen Ergebnissen zog, waren: das Gift entwickelt sich in verdorbenen Würsten unter anaeroben Bedingungen, ist eine biologische Substanz und schon in kleinen Dosen stark und tödlich und wirkt nur peripher auf das motorische und autonome Nervensystem.

Erst im Jahre 1895, als im belgischen Ort Ellezelles 34 Personen nach einer Mahlzeit geräucherten Schinkens erkrankten, gelang es dem Mikrobiologen und Professor der Universität Gent *Emile Pierre Marie van Ermengem* (1851-1932), durch eine detaillierte Untersuchung des Schinkens und Autopsien einen anaeroben Mikroorganismus im Schinken zu identifizieren. Er nannte ihn *Bacillus botulinus*, später Clostridium botulinum (VAN ERMENGEM 1897). Erst ein halbes Jahrhundert später beschrieb ein weiterer Autor den peripheren Wirkmechanismus von Clostridium botulinum (AMBACHE 1949).

Die Wurstvergiftung wurde als *Botulismus* bezeichnet, nach dem lateinischen Wort *botulus* für Wurst (TORRENS 1998). Neben verdorbenem Fleisch und Wurstwaren konnten weitere Vergiftungsquellen nachgewiesen werden: Knochenschinken (RUGE 1902), Hasenpastete und Hecht (COHN 1880), Käse (LENZ 1924), Bohnen (CLARK 1929, LANDMANN 1904) und viele andere Lebensmittel mehr.

Bis zur ersten therapeutischen Anwendung beim Menschen durch A.B. Scott (SCOTT 1979) in San Francisco vergingen noch über 80 Jahre. Die erste Zulassung als Medikament gegen Strabismus und Blepharospasmus erfolgte 1989 in den USA (BOTOX®).

1.3.2 Botulismus

Der Botulismus ist eine seltene, meldepflichtige, bis heute gefürchtete neurologische Erkrankung, die durch das Toxin des Bakteriums *Clostridium botulinum* hervorgerufen wird und als

- **Lebensmittelbotulismus** durch verunreinigte Lebensmittel (verdorbenes Fleisch oder Konserven),
- **Säuglingsbotulismus** durch eine Besiedlung des Magen-Darm-Traktes mit *Clostridium botulinum* z. B. durch verunreinigten Honig und anhaltende Botulinumtoxinproduktion in situ (DRESSLER 2000) oder
- **Wundbotulismus**, wobei *Clostridium botulinum* in direkten Kontakt mit Wunden gelangt und unter Luftabschluss das Toxin produziert (DRESSLER et al. 1989),

auftreten kann. Die Vergiftung erfolgt durch meist enterale Aufnahme des Toxins (verdorbene Fleischwaren oder Konserven, JEDELHAUSER 1985), kann jedoch auch extraenteral über die Schleimhaut oder durch Einatmen erfolgen. Bereits wenige Stunden bis Tage nach oraler Aufnahme treten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö auf (BREIT und HECKMANN 2000, EIFFERT und LASKAWI 2004), gefolgt von Hirnnervenlähmungen, Schluck- und Sprechstörungen, Mund- und Hauttrockenheit, absteigender Muskelschwäche, Atemlähmung. Das Vollbild mit Erschlaffung der gesamten quergestreiften und glatten Muskulatur entwickelt sich innerhalb von 3 – 7 Tagen. Kerner beschrieb weiterhin u.a. Sodbrennen, verminderte Pulsfrequenz und Herzkraft, verminderte Speichel- und Schweißsekretion, Unterbrechung der Tränen- und Nasensekretion, Darmträgheit bis Darmatonie, Verminderung der Gallensekretion, Atonie der Speiseröhre, Blasenatonie mit häufigem Harndrang und vermindertem Urinabgang, Hodenatrophie, Unterbrechung der Samenproduktion. Er teilte diese Symptome in

- Störungen des peripheren vegetativen Nervensystems, des Nervus vagus und des sympathischen Gangliensystems sowie
- Lähmungserscheinungen der Willkürmotorik, v.a. im Bereich der motorischen Hirnnerven (GRÜSSER 1986) ein.

In der Frühphase der Vergiftung, wenn das Toxin noch nicht an die Nervenzellmembran gebunden ist, ist eine Therapie mit dem Botulinum-Antitoxin noch möglich. Die Bindung an die Zellmembran ist jedoch als irreversibel anzusehen (HABERMANN 1981), sodass die Symptomatik der Paralyse unabwendbar ist. Ist das Toxin schon in die Nervenzelle aufgenommen, ist es für das Antitoxin nicht zugänglich (DOLLY 1995). Im weiteren Verlauf der Erkrankung wird eine intensivmedizinische Betreuung inklusive Beatmung und Kreislaufunterstützung notwendig. Die Symptome können mehrere Wochen bis Monate persistieren, bevor die Wiederherstellung der Muskelfunktion durch Reinnervation erfolgt (BREIT und HECKMANN 2000, EIFFERT und LASKAWI 2004).

1.3.3 Aufbau und Struktur

Botulinumtoxin ist das stärkste in der Toxikologie bekannte natürliche Gift (SCHECHTER und ARNON 2000). Bereits eine Menge von 0,000001 mg/kg KG stellt eine für den Menschen lebensbedrohliche Dosis dar. Die mittlere parenterale tödliche Dosis (LD_{50}) von Botulinumtoxin wird mit < 0,4 ng/kg Körpergewicht angegeben (GILL 1982). Die Neurotoxine werden vom anaeroben Bakterium *Clostridium botulinum* als Exotoxine sezerniert,

sind thermolabil und durch kurzzeitiges Kochen inaktivierbar (JEDELHAUSER 1985, WIRTH 1971). Das Bakterium, welches ubiquitär in der Erde und tierischen Faeces vorkommt, ist in der Sporenform viele Jahre überlebensfähig und dabei sehr resistent gegen Trockenheit und Hitze bis 75-80 °C (ARNON 2002).

Botulinumtoxin bewirkt selektiv an peripheren cholinergen Nervenendigungen und an prä- und postganglionären cholinergen Nervenendigungen des autonomen Nervensystems eine Hemmung der Acetylcholinausschüttung (COFFIELD et al. 1994, SIMPSON 1981, SIMPSON 1993, JANKOVIC und BRIN 1991). Das Toxin durchbricht nicht die Blut-Hirn-Schranke.

Bisher wurden neun Serotypen von Botulinum-Neurotoxinen (BoNTs = hochmolekulare bakterielle Proteine) charakterisiert, die immunologisch unterteilt werden in die Subtypen A, B, C 1 - 3, D, E, F und G (BRIN 1997, FELBER 2006). Die genetische Information der BoNTs A, B, E und F befindet sich im Bakteriengenom, während die Verschlüsselung für die Serotypen C und D in Phagenteilen und die für den Serotyp G im Plasmid zu finden ist (SIMPSON 1993). Alle BoNTs-Serotypen werden als verschieden große Proteinkomplexe produziert, die aus dem für alle Serotypen identischen, eigentlichen aktiven Toxin und nichttoxischen Proteinen (für die Serotypen verschieden) sowie Hämagglutinin zur Stabilisierung bestehen.

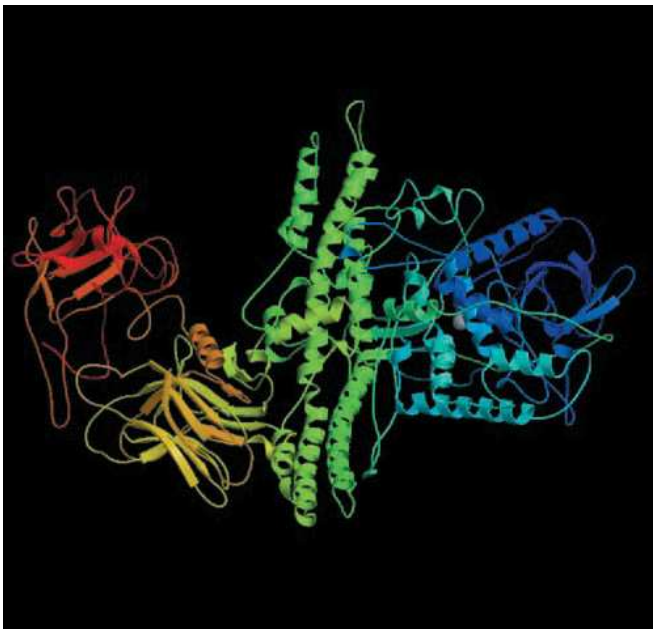


Abb. 3 Botulinumtoxin-A-Molekülstruktur
(entnommen aus: BREIT und HECKMANN 2000, S. 877)

Das eigentliche Toxin wird als inaktives Einzelketten-Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 150 kD synthetisiert und durch proteolytische Spaltung in eine schwere Kette (100 kD) und eine leichte Kette (50 kD) aktiviert (COFFIELD et al. 1994, BINSCHECK und WELLHÖNER 2004). Die verschiedenen BoNTs unterscheiden sich auch in ihren immunologischen und pharmakologischen Eigenschaften (SIMPSON 1981).

Beim Botulinumtoxin A liegt das eigentliche Toxin in einem 900 kD großen Proteinkomplex vor, in dem es durch nichttoxische Proteine (Hämagglutinine) stabilisiert wird. Der carboxyterminale Teil mit ca. 100 kD wird als schwere Kette (heavy chain), der aminoterminale Teil mit ca. 50 kD als leichte Kette (light chain) bezeichnet. Beide sind nur über eine Di-Sulfidbrücke miteinander verbunden, weshalb das Toxin in Lösung ausgesprochen instabil ist (BRIN 1997, s. Abb. 3).

Von größter Bedeutung ist dabei die Brücke zwischen Cys (429) und Cys (453) (DE PAIVA et al. 1993). Dieses „Zwei-Ketten-Molekül“ stellt die biologisch aktive und stabile Form dar. Die schwere Kette hat dabei die Funktion zur Bindung, Aufnahme und intrazellulären Verbreitung des Toxins, während die leichte Kette die spezifisch-toxische Wirkung beinhaltet (MAISEY et al. 1988, FELBER 2006).

1.3.4 Wirkungsmechanismus

Der Wirkmechanismus der Botulinum-Neurotoxine verläuft nach einem mehrstufigen Modell (HUANG et al. 2000, BRIN 1997, JANKOVIC 2004, BLITZER und SULICA 2001). Für die hochaffine *Bindung* des Toxins an spezifische Rezeptoren der präsynaptischen Plasmamembran von cholinergen (somatosensorischen und vegetativen) Nervenendigungen ist die schwere Kette verantwortlich.

Die *Internalisierung* des gebundenen Toxins in die Zielzelle erfolgt durch rezeptorvermittelte Endozytose und anschließende Aufnahme in Endosome. Dadurch tritt beim sauren Milieu eine Konformitätsänderung ein und durch das N-terminale Ende der schweren Kette wird ein Kanal in der Endosomenmembran gebildet. Durch diese Öffnung gelangt Botulinumtoxin A in das Zytosol der Zelle, wo es nach Trennung durch zelleigene Reduktionsenzyme in schwere und leichte Kette seine toxische Wirkung über die leichte Kette entfalten kann (BREIT und HECKMANN 2000).

Die leichte Kette des Botulinumtoxins A ist eine Protease, die durch *Spaltung von Aminosäurebindungen* das SNAP-25-Protein (synaptosomal-associated protein of 25 kD) hemmt (JANKOVIC 2004, FELBER 2006). SNAP-25 sitzt an der Innenseite der Axonmembran

und ist mitverantwortlich für die Verschmelzung der präsynaptischen Axonmembran mit den Acetylcholin enthaltenden Vesikeln. Als Folge wird die exozytotische Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt blockiert: es kommt zu keiner Erregungsübertragung.

Die *Hemmung der Erregungsübertragung* durch Acetylcholin führt im Skelettmuskel zu einer schlaffen Lähmung und da Acetylcholin der Neurotransmitter des Parasympathikus ist, kommt es auch an den entsprechenden glatten Muskeln und Organen zu einer Funktionsstörung.

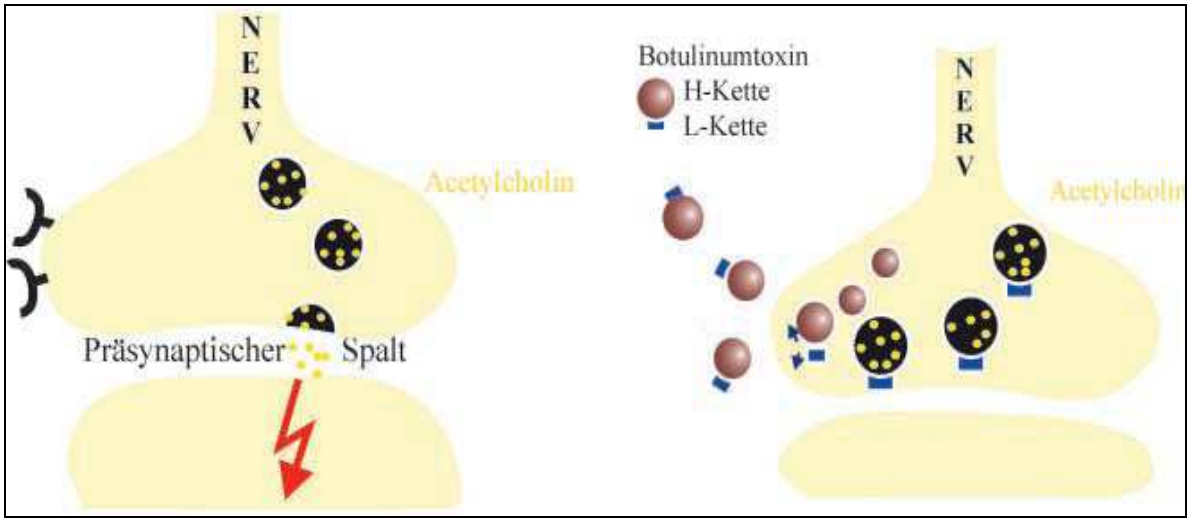


Abb. 4 Wirkungsmechanismus von Botulinumtoxin A
(entnommen aus BREIT u. HECKMANN 2000, S. 878)

1.3.5 Wirkdauer

Die Wirkung von Botulinumtoxin tritt nach wenigen Tagen ein (LASKAWI 1998 a, JANKOVIC 2004, FELBER 2006, SCOTT 1981). Die Wirkdauer beträgt 2-11 Monate (FELBER 2006). Für die Behandlung dyskinetischer Muskulatur werden annähernd 3-6 Monate genannt (LASKAWI et al. 1994, HUANG et al. 2000, JANKOVIC und BRIN 1991, THANT und TAN 2003); im Bereich des autonomen Nervensystems hält der positive therapeutische Effekt deutlich länger an (gustatorisches Schwitzen ca. 18 Monate, Hyperhidrose 6-12 Monate, LASKAWI et al. 1998 b, BREIT und HECKMANN 2000).

Während dieser Zeitspanne wird das Toxin proteolytisch gespalten und es kommt zur Neubildung von SNAP-25. Dadurch erhalten die Nervenendigungen ihre ursprüngliche Form zurück. Zusätzlich kann regelmäßig in vitro wie auch im Tierversuch in vivo das Aussprossen („sprouting“) von neugebildeten Nervensynapsen nachgewiesen werden

(HUANG et al. 2000, JANKOVIC und BRIN 1991, BLITZER und SULICA 2001). Unbekannt ist, inwiefern die bei motorischen Synapsen beschriebenen Regenerationsprozesse analog auch an den sympathischen Nervenendigungen von Drüsen (z.B. Schweißdrüsen) auftreten und somit für das Wiederauftreten der Symptome (z.B. Hyperhidrosis) verantwortlich sein könnten (BREIT und HECKMANN 2000).

1.3.6 Botulinumtoxin-A-Präparate

Botulinumtoxin A ist seit Ende der 70er Jahre im klinischen Einsatz. Eine pharmakologisch-toxikologische Prüfung ist durchgeführt worden. Auf dem Markt existieren momentan vier Botulinumtoxin-A-Präparate von verschiedenen Pharmaunternehmen:

- BOTOX® und VISTABEL® von der Firma Pharm-Allergan (Ettlingen, Germany, www.allergan.de),
- DYSPORT® von der Firma Ipsen Pharma (Ettlingen, Germany, www.ipsen-pharma.de) und
- XEOMIN® von der Firma Merz Pharmaceuticals (Frankfurt/Main, Germany, www.merz.de).

1.3.6.1 BOTOX®

In dieser klinischen Studie wurde ausschließlich BOTOX® verwendet. Die Zubereitungsform des Medikamentes besteht in einer rekonstituierten Trockensubstanz, die mit 0,9 %iger steriler Kochsalzlösung aufbereitet wird (100 Einheiten BTX-A). Eine Einheit des Toxins (MU = mouse unit) entspricht der LD_{50} (LD = letale Dosis), also der mittleren Dosis, die bei 50 % einer Gruppe weiblicher, 18 bis 20 g schwerer Swiss-Webster-Mäuse bei intraperitonealer Injektion zum Tode führt (SUZUKI et al. 1970).

Die Trockensubstanz, die als Hämagglutininkomplex in Durchstechflaschen geliefert wird, muss entsprechend der Fachinformation bei ≤ -5° C im Tiefkühlfach oder bei 2-8° C im Kühlschrank aufbewahrt und nach Rekonstitution in 0,9 %iger Natriumchloridlösung (Zubereitungsform) innerhalb von 24 Stunden verbraucht bzw. nach Ablauf dieser Zeit verworfen werden. Nicht angebrochene BOTOX®-Ampullen sind bei vorschriftsgemäßer Lagerung bis zu 36 Monate haltbar. Weitere Bestandteile von BOTOX® sind 0,5 mg Humanalbumin und 0,9 mg Natriumchlorid.

1.3.6.2 Zugelassene Indikationen

Botulinumtoxin A (BOTOX®) ist ein zugelassenes Medikament für die Behandlung des Blepharospasmus, des Spasmus hemifacialis und koexistierender fokaler Dystonien, der idiopathischen rotatorischen zervikalen Dystonie (Torticollis spasmodicus), der fokalen Spastizität (dynamischer Spitzfuß bei infantiler Zerebralparese, Handspastik bei erwachsenen Schlaganfallpatienten) und der primären axillären Hyperhidrose. Seit 1993 ist es in Deutschland vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für diese Indikationen zugelassen.

1.3.6.3 Off-label-use

Botulinumtoxin A ist den HNO-ärztlichen Bereich betreffend vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für drei Indikationen zugelassen: den essentiellen Blepharospasmus, den Spasmus facialis und die zervikale Dystonie.

Zahlreiche andere Erkrankungen (s. 1.3.7, S. 21 ff.) werden allerdings weltweit sehr erfolgreich mit diesem Medikament behandelt. Für einige von ihnen bestehen in anderen europäischen Ländern Zulassungen. Für die Behandlung des gustatorischen Schwitzens (Frey-Syndrom) gilt Botulinumtoxin sogar als Therapie der Wahl.

In den meisten Fällen befindet sich Botulinumtoxin in der medizinischen Anwendung jedoch noch im sogenannten *„Off-label-use“*. Unter diesem Begriff versteht man die klinische Anwendung oder Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in der Zulassung und von den nationalen und europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs, z.B. hinsichtlich der Anwendungsgebiete (Indikationen), der Dosierung oder der Behandlungsdauer.

Insofern stellt die Anwendung von BOTOX® beim Patienten einen Heilversuch dar. In jedem Falle muss der Patient vor der klinischen Anwendung von BOTOX® zur Behandlung der idiopathischen oder allergischen Rhinitis vom behandelnden Arzt über diesen Sachverhalt aufgeklärt werden. In dieser Studie wurde dies mittels eines Aufklärungsbogens (s. Abb. 73, 74, S. 177 ff.) durchgeführt.

Der *„Off-label-use“* stellt sich auch als ein Problem bei der Bewilligung der Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen dar. Im Grundsatzurteil des Bundessozialgerichtes (BSG) vom 19. März 2002 (Aktenzeichen: B 1 KR 37/00 R) wurden die Kriterien für eine Erstattung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation *(Off-label-use)* durch die gesetzlichen Krankenversicherungen festgelegt. Es muss

- die Behandlung einer schwerwiegenden, die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden Erkrankung sein,
- aufgrund der Datenlage begründete Aussicht auf Behandlungserfolg bestehen,
- die einzige verfügbare Therapie sein.

1.3.7 Klinische Anwendungsbereiche

1.3.7.1 Verschiedene Fachgebiete

Botulinumtoxin A wurde erstmals am Menschen 1979 von A. B. Scott am Smith-Kettlewell Eye Research Institute in San Francisco nach zahlreichen Versuchen an Rhesusaffen und Mäusen (SCOTT et al. 1973) zur selektiven pharmakologischen Blockade von äußeren Augenmuskeln zur Behandlung des Strabismus eingeführt (SCOTT 1979, SCOTT 1981). Dabei injizierte er das Gift unter elektromyografischer Kontrolle in die äußeren Augenmuskeln, was eine Denervierung und Schwächung der Muskeln verursachte und damit zur Aufhebung des Auswärtsschielens führte. Seit 1985 wird das Toxin auch in der Behandlung des Blepharospasmus angewendet (SCOTT et al. 1985).

Nach Erstzulassung als Medikament für die Indikationen Strabismus und Blepharospasmus 1989 in den USA (BOTOX®) wurde 1991 eine andere Zulassungsform unter dem Handelsnamen DYSPORT® in Großbritannien eingeführt. Seit 1993 werden beide Präparate mit Zulassung für bestimmte Erkrankungen auch in Deutschland vertrieben.

Das therapeutische Prinzip von Botulinumtoxin wird seither zunehmend bei einer Reihe von Störungen, die mit einer *muskulären Hyperaktivität* (Muskelkontraktionen oder Muskelspasmen) oder *Überfunktionen exokriner Drüsen* (Störungen des autonomen Nervensystems) einhergehen, in vielen medizinischen Fachbereichen angewandt (HNO-Heilkunde, Neurologie, Augenheilkunde, Dermatologie, Pädiatrie, Gastroenterologie, Urologie, Gynäkologie, Plastische und MKG-Chirurgie).

Ein wichtiger Verwendungszweck ist die Behandlung der *kranialen Dystonien* im Gesichtsbereich (DRESSLER 2000), vor allem des *Blepharospasmus* (SCOTT et al. 1985, FRUEH et al. 1984, ELSTON 1987, ROGGENKÄMPER 1986, JANKOVIC et al. 1990), des *Meige-Syndroms* (ROHRBACH und LASKAWI 2003, DRESSLER 2000, BLITZER und SULICA 2001), des *Spasmus hemifacialis* (SAVINO et al. 1985, TANAKA et al. 1993, LASKAWI et al. 1994) und des *Bruxismus* (VAN ZANDIJCKE und MARCHAU 1990). Sie können mit Botulinumtoxin A zum Teil seit Anfang der 80er Jahre erfolgreich therapiert werden.

Sehr gute Therapieerfolge sind bei der *zervikalen Dystonie (Torticollis spasmodicus)* zu erzielen (DRESSLER 2000, JANKOVIC et al. 1990, ROHRBACH und LASKAWI 2003, JANKOVIC und BRIN 1991, BLITZER und SULICA 2001, TSUI et al. 1985).

Ebenso sind Behandlungserfolge bei *pharyngealer Dystonie* (1984 erstmals erfolgreich therapiert, BRIN et al. 1989, JANKOVIC und BRIN 1991), *spasmodischer Dysphonie* (JANKOVIC et al. 1990, TROUNG et al. 1991, SCHÖNWEILER et al. 1998, DRESSLER 2000, BLITZER und SULICA 2001, ROHRBACH und LASKAWI 2003, BIELAMOWICZ et al. 2002) und *palatinalem Tremor mit ear klick* bekannt (DRESSLER 2000, THANT und TAN 2003, ROHRBACH und LASKAWI 2003). Es wird außerdem von der Behandlung einer spasmodischen Dysphonie mit BTX-B (NEUROBLOC®) bei vorhandenen Antikörpern gegen BTX-A (SCHÖNWEILER und ZWIRNER 2005) berichtet.

Weiterhin nennen DRESSLER (2000) und JOST (2006) eine Reihe mit Botulinumtoxin zu behandelnde, seltenere Erkrankungen wie *spastische Krankheitsbilder*, *Schreibkrampf* (COHEN et al. 1989), *Fußdystonien* (JACKS et al. 2004), *infantile Zerebralparese, Tremor, faziale Synkinesien* und faziale Asymmetrien (z.B. bei Fehlregeneration nach Fazialisparese oder hypoglossofazialer Nervanastomose), *Strabismus* (SCOTT 1981), *endokrine Orbitopathie, protektive Ptosis* (DRESSLER et al. 1996, GUSEK-SCHNEIDER und ERBGUTH 1998, ELLIS und DANIELL 2001), *Entropion, Abduzensparese, Faltenbehandlung* und ästhetische Medizin (ASCHER et al. 2004, CARRUTHERS et al. 2004), *Analfissuren* (JOST 2002, BRISINDA et al. 2004), *Achalasie* (PASRICHA et al. 1993, FRIEDENBERG et al. 2004), diffuser *ösophagealer Spasmus*, Relaxationsstörung des oberen Ösophagus, *krikopharyngeale Dystonie*, Dysfunktion des Sphinkter ODDI, kindliche hypertrophe *Pylorusstenose*, postoperativer *Pylorospasmus*, *ösophageale Divertikulitis*, *Detrusorsphinkter-Dyssynergien*, *hyperreflektive Blase*, *Urethrismus, Neoblase, Vaginismus, axilläre, palmare und plantare Hyperhidrose, Rhinitis* (s. 1.3.7.3, S. 24) und neurologische Syndrome, deren Behandlung mit BTX-A erprobt wurde (*Nystagmus, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, tardive Dyskinesien*).

Seit wenigen Jahren erstreckt sich die Anwendung neben den klassischen Indikationen (Dystonien und Spastik) auch über die Therapie verschiedener Schmerzsyndrome oder anderer seltener Indikationen. Bei *Spannungskopfschmerzen* und *Migräne* stellt die Behandlung mit Botulinumtoxin eine Alternative dar (ROHRBACH und LASKAWI 2003, SILBERSTEIN et al. 2000, BRIN et al. 2002). Auch bei *myofaszialen oder seltenen*

Schmerzsyndromen kann Botulinumtoxin zu einer Verbesserung der Symptome führen (CHESHIRE et al. 1994).

Bei der bisher häufig nicht ausreichenden Therapie der nasalen Hypersekretion bei der *allergischen oder idiopathischen Rhinitis* scheint Botulinumtoxin A eine effektive Behandlungsmöglichkeit darzustellen (s. 1.2.5, S. 12, s.1.3.7.3, S. 24).

Mögliche neue Indikationen könnten auch *Tinnitusbeschwerden* oder *Depressionen* sein (STIDHAM et al. 2005, FINZI und WASSERMAN 2006, LASKAWI 2008). Weitere Untersuchungen zum klinischen Einsatz werden noch nötig sein.

Insgesamt wurden bisher mehr als 100 medizinische Anwendungsbereiche von Botulinumtoxin beschrieben**.**

1.3.7.2 HNO-Heilkunde

In der HNO-Heilkunde wird BTX-A seit vielen Jahren bei einer Vielzahl von Erkrankungen des muskulären sowie des autonomen Nervensystems und im Behandlungskonzept bei sekundären Problemen von Tumorpatienten erfolgreich angewendet. Zu den HNO-Indikationen des *muskulären Nervensystems* zählen (ROHRBACH und LASKAWI 2004 a, LASKAWI und ELLIES 2007, ROHRBACH und LASKAWI 2005, LASKAWI 2008):

- die klassischen Indikationen der fazialen Hyperkinesien (Blepharospasmus, Spasmus facialis, Synkinesien nach Fazialisdefektheilung),
- komplexe oromandibuläre Dystonien, Meige-Syndrom, spasmodische (laryngeale) und zervikale Dystonien sowie
- Dysphagien unterschiedlicher Genese (z.B. bei neurologischen Grunderkrankungen, nach Radiatio, nach Tumorchirurgie).

Zu den HNO-Indikationen des *autonomen Nervensystems* gehören (ROHRBACH und LASKAWI 2004 a, LASKAWI und ELLIES 2007, LAING et al. 2008):

- das gustatorische Schwitzen (Frey-Syndrom) nach operativer Entfernung der Ohrspeicheldrüse
- die absolute, relative und idiopathische Hypersalivation
- die Krokodilstränen (Tränenfluss beim Essen nach Defektheilung einer Fazialislähmung, BOROOJERDI et al. 1998, RIEMANN et al. 1999)
- die Hyperlakrimation (z.B. bei Vernarbungen des Tränennasenganges nach Tumoroperationen o.ä., LASKAWI 2008, KEEGAN et al. 2002)
- die (fokale) Hyperhidrose

- die unterstützende Therapie einer postoperativen Speichelfistel oder Sialadenitis (ELLIES et al. 2004).

Im Bereich der Störungen des autonomen Nervensystems gilt die Behandlung des Frey-Syndroms mit Botulinumtoxin inzwischen als Methode der Wahl und wird seit 1995 in Studien getestet. Nach der ersten Beschreibung einer erfolgreichen Verminderung der fehlgesteuerten Schweißsekretion (DROBIK und LASKAWI 1995, DROBIK et al. 1995) folgten zahlreiche Behandlungsversuche und Veröffentlichungen zu dieser Indikation (LASKAWI und ROHRBACH 2001, LASKAWI und ROHRBACH 2002, LASKAWI et al. 1998). Eine noch relativ junge Therapiemöglichkeit einer Hypersalivation ist die intraglanduläre Injektion des Medikamentes in die Glandulae parotideae und submandibulares (ELLIES et al. 2002 a). Im Rattentierversuch zeigte ELLIES et al. (1999) mit Hilfe immunhistochemischer Methoden eine signifikante Reduktion der Acetylcholinesterase durch lokale Botulinumtoxin-Anwendung, die eine Verminderung der Speichelmenge zur Folge hat.

1.3.7.3 Anwendung von Botulinumtoxin A bei Rhinitis

Die Symptome bei Patienten mit allergischer oder idiopathischer Rhinitis, v.a. die nasale Hypersekretion, können bisher häufig nicht ausreichend therapiert werden. Mögliche Therapieformen wurden im Abschnitt 1.2.5 aufgeführt.

Die Vorstellung, dass Botulinumtoxin A die nasal gesteigerte Sekretion der hauptsächlich cholinerg innervierten nasalen Drüsen bei der idiopathischen Rhinitis mindern kann, hatten SHAARI et al. sowie KIM et al. bereits in den 90er Jahren. Eine Arbeitsgruppe konnte bei Hunden nach lokaler Applikation von 50 Einheiten BTX-A (Gaze) eine deutliche Verminderung der Rhinorrhö messen (SHAARI et al. 1995). In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 60 Patienten mit intrinsischer (idiopathischer) Rhinitis wurde eine lokale Botulinumtoxin-A-Injektion in die mittlere und untere Nasenmuschel (4 Einheiten pro Nasenseite BOTOX®) durchgeführt, was in einer signifikanten Reduktion der nasalen Hypersekretion sowie des Taschentuchverbrauchs resultierte (KIM et al. 1998). Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Im Tierversuch mit 10 Meerschweinchen, bei denen die Maxilloturbinale (entspricht der unteren Nasenmuschel des Menschen) nach lokaler Applikation von 20 Einheiten BTX-A im Vergleich mit Placebo (Kochsalzlösung) unter histologischen Gesichtspunkten untersucht wurden, zeigte sich eine passagere Degeneration und Apoptose der submukösen, na-

salen Drüsen (ROHRBACH et al. 2001). Im Gegensatz zu KIM et al. (1998) wurde die Substanz nicht injiziert, sondern minimal-invasiv mittels Schwämmcheneinlage unter der Annahme appliziert, dass BTX-A über die gut vaskularisierte Schleimhaut wirken kann. Man beobachtete mit histochemischen Färbungen (HE- und PAS-Färbung) eine vakuolige Degeneration ausschließlich der Drüsen der Nasenschleimhaut, die mittels TUNEL-Färbung (Methode, mit der sich für die Apoptose charakteristische DNA-Fragmente nachweisen lassen) als Apoptose spezifiziert werden konnte. Innerhalb von etwa 3 Monaten trat eine Regeneration dieser histologisch nachweisbaren Drüsenveränderungen auf. Dabei waren zu keinem Zeitpunkt Entzündungsreaktionen (in Form von zellulären Infiltraten) nachweisbar.

Ebenfalls eine deutliche Reduktion der Hypersekretion sowie zusätzlich eine Verbesserung der Nasenatmungsbehinderung und der Niesfrequenz zeigte die minimal-invasive Behandlung einer Patientin mit intrinsischer (idiopathischer) Rhinitis mit insgesamt 40 Einheiten BOTOX® (20 Einheiten pro Nasenseite) per Schwämmchenapplikation im Rahmen eines Heilversuches (ROHRBACH und LASKAWI 2001).

Von einer chinesischen Arbeitsgruppe wurden 32 Patienten mit einer vasomotorischen (idiopathischen) Rhinitis durch Injektion von 20 Einheiten Botulinumtoxin A (10 Einheiten pro Nasenseite) in die Schleimhaut behandelt und eine signifikante Reduktion der Rhinorrhö bei allen Patienten sowie eine teilweise Reduktion von nasaler Obstruktion oder Niesereignissen beobachtet (WANG et al. 2003). Zusätzlich konnte eine temporäre Degeneration von Drüsen- und Gangepithel an der Nasenschleimhaut von Meerschweinchen nach lokaler Schwämmchenapplikation mit 10 Einheiten BTX-A durch histochemische Untersuchungen nachgewiesen (WANG et al. 2003) und die Arbeit von ROHRBACH et al. (2001) damit bestätigt werden.

Ebenfalls durch BTX-A-Injektion in die mittlere und untere Nasenmuschel (10 oder 20 Einheiten BOTOX®, Kontrollgruppe Kochsalz) konnte bei 30 Patienten mit vasomotorischer (idiopathischer) Rhinitis ein signifikanter Unterschied (Reduktion) im Gesamt-Symptomscore bei den mit BOTOX® behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden (ÖZCAN et al. 2006).

Die neueste randomisierte, placebokontrollierte Studie bei Patienten mit idiopathischer Rhinitis (ohne Eosinophiliesyndrom) konnte eine signifikante Reduktion der nasalen Hypersekretion durch Injektion mit BTX-A (je 2,5 Einheiten BOTOX® in mittlere und untere Nasenmuschel pro Nasenseite) im Vergleich zu Placebo (Kochsalz) nachweisen.

Eine dritte Patientengruppe wurde über 4 Wochen mit Ipratropiumbromid-Nasenspray (3 x 2 Hub pro Tag) behandelt und zeigte die beste, ebenfalls signifikante Reduktion der subjektiv gemessenen Sekretion (SAPCI et al. 2008).

Auch zur Wirksamkeit von BTX-A bei der allergischen Rhinitis liegen gesicherte Erkenntnisse vor: ÜNAL et al. (2003) wiesen eine deutliche Verbesserung von nasaler Hypersekretion und Obstruktion sowie Niesereignissen nach BOTOX®-Injektion von 20 bzw. 30 Einheiten pro Nasenseite in die unteren und mittleren Nasenmuscheln von Patienten (n = 34) mit allergischer Rhinitis im Vergleich zu Placebo (Kochsalzlösung) nach.

Auch im Tiermodell für eine allergische Rhinitis mit Ovalbumin-sensibilisierten Ratten (nasale Rhinorrhö und Niesen) konnte wiederum eine signifikante Reduktion der nasalen Sekretion gezeigt werden, ohne dass histologisch ein Auftreten von Ödem oder Entzündung in der Nasenschleimhaut gefunden wurde. Immunhistochemische Untersuchungen ergaben eine Verminderung von VIP-immunoreaktiven Fasern nach BTX-A-Behandlung und damit eine Verminderung der Sensitivität der sensorischen Schleimhautneurone (WEN et al. 2004). 2007 veröffentlichten WEN et al. eine weitere Arbeit mit dem Tiermodell für die allergische Rhinitis (Ovalbumin-sensibilisierte Ratten). Nach Behandlung mit Botulinumtoxin A (bzw. Kochsalz) stellten sie eine signifikante Verminderung der Symptome wie nasale Sekretion, Niesen und Naserubbeln in der BTX-A-behandelten Gruppe fest. Histologisch wurden nach Ovalbuminbehandlung bei den AR-Tieren neben einer Infiltration mit Eosinophilen und Lymphozyten weitere Schleimhautveränderungen wie Gefäßdilatation, Schwellung und Ödem sowie eine Hyperplasie seröser Drüsen und des Epithels gefunden. Bei den BTX-A-behandelten Tieren verschwanden die entzündlichen Merkmale der nasalen Schleimhaut und eine Atrophie der serösen Drüsen wurde beobachtet. Außerdem wurde immunhistochemisch eine geringere Anfärbung für Substanz P (SP) und Vasointestinales Peptid (VIP) gefunden (WEN et al. 2007).

In einer anderen randomisierten, placebokontrollierten, einfach blinden Studie wurde die Wirkung von BTX-A-, Steroid- (Triamcinolone) und Kochsalzinjektion in die unteren Nasenmuscheln bei Patienten mit allergischer Rhinitis verglichen. Die Wirkung von BTX-A auf die Symptome Obstruktion, Rhinorrhö, Niesen und Juckreiz war dabei statistisch signifikant besser als die Placebowirkung sowie bei den Symptomen Obstruktion und Rhinorrhö nach 8 Wochen auch signifikant besser als die Steroidwirkung (YANG et al. 2008).

1.4 ZIELSETZUNG

Allergische Erkrankungen (v.a. die allergische Rhinokonjunktivitis) und Krankheiten der oberen Luftwege haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen. In Mittel- und Nordeuropa leiden heute zwischen 10 und 20 % der Bevölkerung an einer allergischen Rhinitis (MALLING und WEEKE 1993, WÜTHRICH et al. 1994, WÜTHRICH et al. 1995) und 15 bis 52 % der Rhinitispatienten an einer nichtallergischen Form (SETTIPANE 2001).

Die Erkrankung der Rhinitis stellt somit sowohl für die betroffenen Patienten als auch für die ökonomischen Belange des Gesundheitssystems und die Produktivität eines Landes eine hochrelevante Diagnose dar (KNIGHT 1995). Die gängigen Therapieformen verbessern jedoch meist nicht alle Symptome der Rhinitis in optimalem Maße, und ihre Anwendung ist z.T. durch das Auftreten von Nebenwirkungen begrenzt.

Zum Zeitpunkt des Beginns dieser Studie lagen außer einer Arbeit (KIM et. al. 1998) keine klinischen Studien zur Untersuchung der Botulinumtoxinwirkung bei idiopathischer oder allergischer Rhinitis vor. Unter o.g. Gesichtspunkten und der Hypothese, dass Botulinumtoxin A durch lokale nasale Applikation seine anticholinerge Wirkung auf die submukösen Drüsen der Nasenschleimhaut optimal entfalten und zu einer Verminderung der nasalen Sekretion führen kann, erschien die Durchführung einer klinischen, placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie an Patienten mit dieser Erkrankung notwendig.

Dabei waren folgende Punkte zur Durchführung und Auswertung der Studie insgesamt von besonderem Interesse:

- Wirkt BTX-A bei der idiopathischen und allergischen Rhinitis?
- Wird durch die lokale nicht-invasive Applikationsart von BTX-A ein ausreichender therapeutischer Effekt hinsichtlich der Hemmung der nasalen Hypersekretion erreicht?
- Welche Dosis BOTOX® pro Nasenseite genügt, um einen positiven therapeutischen Effekt zu erreichen?
- Welche Applikationsdauer ist ausreichend?
- Ist eine subjektive oder objektive Veränderung der Nasenatmungsbehinderung, falls zuvor bestehend, zu verzeichnen?
- Wie lange hält der positive therapeutische Effekt an?
- Zu welchem Zeitpunkt setzt die Wirkung ein und welche Dynamik hat der Wirkeffekt?

2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

2.1 PATIENTENAUSWAHL

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 20 Patienten mit nasaler Hypersekretion bei idiopathischer oder allergischer Rhinitis zusammen, die aus der Ambulanz der Göttinger HNO-Universitätsklinik rekrutiert und nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien (s. 2.2, S. 28) ausgewählt wurden. Die Zuordnung zu den beiden Gruppen (idiopathische/allergische Rhinitis) erfolgte anhand der Anamnese sowie der Allergietestung.

Bei allen 20 Probanden erfolgten nach einem ausführlichen Beratungsgespräch sowie dem informativen und schriftlichen Einverständnis:

- eine eingehende Anamnese (s. 2.5.1, S. 36),
- eine komplette HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung (s. 2.5.2, S. 37),
- eine Exfoliativzytologie im Bereich der Nasenhaupthöhle (s. 2.5.6, S. 41),
- eine mikrobiologische Untersuchung der Nasenschleimhaut (s. 2.5.7, S. 45),
- eine rhinomanometrische Untersuchung (s. 2.5.5, S. 40) sowie
- eine Allergiediagnostik in Form eines Prick-Testes (s. 2.5.3, S. 38).

Bei anamnestischem oder klinischem Hinweis auf eine akute oder chronisch-entzündliche Nasennebenhöhlen-Erkrankung oder anatomische Besonderheiten erfolgte gegebenenfalls eine Bildgebung (s. 2.5.4, S. 39).

2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Ausgewählt wurden Patienten mit allergischer oder idiopathischer Rhinitis, für die folgende **Einschlusskriterien** galten:

- typische Anamnese mit klinischen Symptomen von nasaler Hypersekretion, Niesreiz und Nasenatmungsbehinderung seit mindestens 2 Monaten,
- gut dokumentierte Anamnese der nasalen Hypersekretion, Niesreiz und nasalen Obstruktion (u.a. im „Nasentagebuch“, s. 2.6.2, S. 46, s. 2.7.3, S. 48),
- Alter zwischen 20 und 80 Jahren beider Geschlechter,
- negativer Allergietest (skin prick) bei Patienten mit idiopathischer Rhinitis,
- positiver Allergietest (skin prick) bei Patienten mit allergischer Rhinitis und
- Ausschluss anderer Rhinitisformen (z.B. akute und chronische Sinusitis, akute, infektiöse Rhinitis u.a.).

Die **Ausschlusskriterien** waren:

- bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit,
- Vorliegen einer generalisierten Muskelschwäche (Myasthenia gravis),
- Einnahme von Aminoglykosidantibiotika im Behandlungszeitraum wegen möglicher Wirkungsverstärkung von Botulinumtoxin (2 Wochen vor bis 2 Wochen nach der Behandlung),
- auffällige Befunde oder massive anatomische Abweichungen in der äußeren und endoskopischen Untersuchung der Nase (z.B. Polypen, starke Septumdeviation) sowie in der Bildgebung (s. 2.5.4, S. 39),
- infektiöse Rhinosinusitis oder andere Infektionen der oberen Luftwege,
- Einnahme lokal oder systemisch wirkender Medikamente zur Therapie einer Rhinitis,
- schwere Allgemeinerkrankungen sowie
- klinischer Verdacht auf Dysplasien oder maligne Neoplasien.

Eine ausgewogene Geschlechterverteilung wurde angestrebt, war aber keine Voraussetzung für die Durchführung der Studie.

2.3 RHINITISDIAGNOSTIK

Laut dem Konsensusbericht zur nasalen Hyperreaktivität und allergischen Rhinitis (AWMF-LEITLINIE… 1996, KONSENSUSBERICHT… 1997) gehört zur Diagnostik dieser Krankheitsbilder eine Basis- und eine weiterführende Diagnostik, die zum Ausschluss anderer Erkrankungen unerlässlich sind. Von den empfohlenen diagnostischen Methoden (DYKEWICZ et al. 1998, INTERNATIONAL RHINITIS MANAGEMENT WORKING GROUP 1994) wurden in der Studie als **Basisdiagnostik** die

- *Anamnese,*
- *vordere und hintere Rhinoskopie (Rhinoscopia anterior et posterior),*
- *Endoskopie mit starren und flexiblen Optiken (30°, 0°),* (Untersuchung von Nasenhaupthöhle, Nasenrachenraum, ostio-meataler Einheit, ggfs. Nasennebenhöhlen z.B. nach Voroperation)

sowie als **weiterführende Diagnostik**

- ein *Allergietest* (Nachweis der Sensibilisierung und klinischen Relevanz) im Sinne eines Hauttests *(Prick-Test),*

- eine *aktive anteriore Rhinomanometrie* (Objektivieren der nasalen Obstruktion),
- ggfs. eine *Nasennebenhöhlendiagnostik* (konventionelle Röntgenaufnahme, Computertomografie, Sonografie),
- eine *Exfoliativzytologie* sowie
- eine *Bakteriologie/Mykologie, ggfs. Resistenzprüfung*

durchgeführt.

2.4 GESICHTSPUNKTE ZUR KLINISCHEN STUDIE

2.4.1 Allgemeiner Aufbau

Die sorgfältig ausgewählten Patienten wurden im Zeitraum von November 2001 bis Oktober 2003 ambulant an der Göttinger HNO-Universitätsklinik im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie behandelt, *welche als klinische Studie von der Ethikkommission der Georg-August-Universität genehmigt wurde.*

Die **Voraussetzungen** für die Studie waren:

1) Die Patienten der Zielgruppe haben eine solch ausgeprägte Symptomatik, dass ein Nachlassen der Symptomatik innerhalb von 7 Tagen (erster Wiedervorstellungstermin nach der Behandlung) klar von natürlicher Fluktuation getrennt werden kann.

2) Es existiert ein klar definiertes Kriterium, nach dem jeweils 7 Tage nach Applikation eine Wirksamkeit festgestellt werden kann.

3) Es gibt einen blinden Untersucher, der nach 7 Tagen nach den Angaben des Patienten entscheidet, ob die gewünschte Wirkung eingetreten ist oder ob alternativ die zweite Präparation angewendet werden soll.

4) Es gibt eine vom Untersucher unabhängige Person, die die Schwämmchen entsprechend dem Randomisierungsplan mit der zu untersuchenden Wirksubstanz (BTX-A) oder Placebo (Kochsalzlösung) präpariert und dem Untersucher absolut blind zur Anwendung bereitstellt.

5) Jede einzelne Präparation (BTX-A oder Placebo) wird in einer unter Verschluss gehaltenen Liste dokumentiert und von dem Präparator (klinischer Leiter) abgezeichnet.

6) Nach einer Randomisierungsliste werden die Patienten auf die Erstapplikation (BTX-A) bzw. Placebo (Kochsalzlösung) zugeteilt.

7) Nach 7 Tagen wird das Kriterium einer hinreichenden klinischen Wirksamkeit festgestellt:

- bei hinreichender klinischer Wirksamkeit wird keine weitere Therapie durchgeführt;
- bei unzureichender klinischer Wirksamkeit wird die alternative Präparation appliziert.

8) Nach weiteren 7 Tagen wird erneut die klinische Wirkung beurteilt.

9) Bei diesem Design ergeben sich insgesamt 6 Endpunkte hinsichtlich der Therapie und der kurzfristigen Wirkung (s. Abb. 5).

10) Die Randomisierung wird nach idiopathischer und allergischer Rhinitis getrennt durchgeführt.

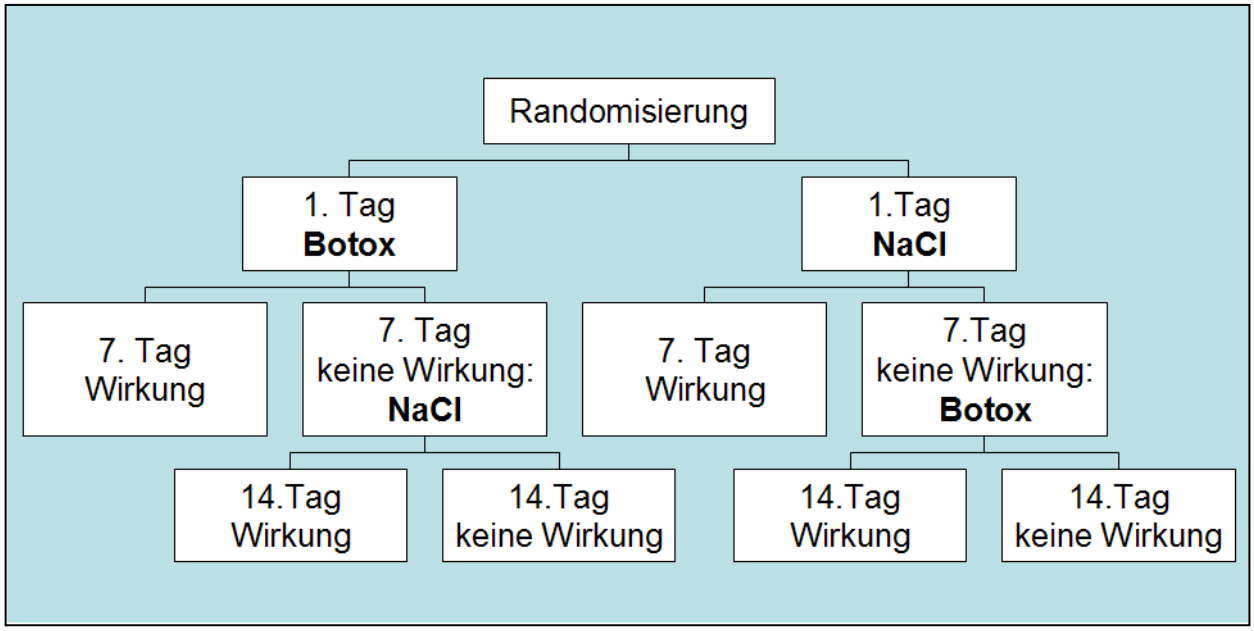


Abb. 5 Möglichkeiten der Therapie und kurzfristigen Wirkung mit 6 Endpunkten nach verwendetem Studiendesign

Die Voraussetzung zu **1)** erfüllten alle teilnehmenden Probanden, da bei ihnen entsprechend den Einschlusskriterien für die Studie (s. 2.2, S. 28) eine ausgeprägte, seit mindestens zwei Monaten bestehende klinische Symptomatik (Hypersekretion, meist Niesreiz und nasale Obstruktion) vorlag (z.B. durchschnittlicher Taschentuchverbrauch 20,51 ± 10,89 TT). Es wurde davon ausgegangen, dass sowohl die Patienten selbst als auch die behandelnden Ärzte eine klare Trennung zu natürlicher Fluktuation vornehmen konnten. Die Veränderungen der klinischen Symptomatik nach 7 Tagen konnten anhand der Einträge im Nasentagebuch (s. 2.6.2, S. 46) überprüft werden (Anzahl der Taschentücher und Niesereignisse, Nasensekretion und Nasenatmungsbehinderung auf Skala 0-4).

Als klar definiertes, entscheidendes Kriterium für eine eingetretene Wirksamkeit zu **2)** galt die subjektive Feststellung einer klinischen Beschwerdebesserung nach 1 Woche (1. Kontrollvorstellung) durch die Patienten selbst, nach welcher sie befragt wurden.
Eine einheitliche, mengenmäßige Festlegung einer eingetretenen Wirksamkeit vor Beginn der Studie erschien aufgrund der inhomogenen Parameter nicht sinnvoll.

2.4.2 Durchführende Personen

Für den ordnungsgemäßen Ablauf der therapeutischen Prüfung waren der *Leiter der klinischen Prüfung* (Herr Prof. Dr. med. R. Laskawi) sowie der *Behandler* (Frau Dr. med. S. Rohrbach) verantwortlich. Der Prüfungsleiter verfügte als approbierter HNO-Facharzt über eine langjährige Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von HNO-Erkrankungen sowie in der Durchführung klinischer Studien, kontrollierte den korrekten Verlauf des Projekts und war während der gesamten Prüfdauer ständig erreichbar. Seine Aufgaben lassen sich durch die Studienvoraussetzungen **4), 5), 6)** und **10)** beschreiben.
Die *behandelnde*, approbierte *Ärztin* mit mehrjähriger Erfahrung in klinischer und wissenschaftlicher Tätigkeit war für den Kontakt mit den Patienten, die Erhebung der Anamnese und klinischen Befunde, die Patientengespräche, Aufklärung und betreuende Führung der Patienten sowie für die Durchführung der eigentlichen Anwendung entsprechend dem Studienprotokoll verantwortlich. Ihre Aufgaben decken sich mit den Inhalten der Punkte **3), 7), 8)** und **9)** der Studienvoraussetzungen. Nach subjektiven Angaben des Patienten, erhoben aus der erneuten Anamnese und Auswertung des Nasentagebuchs, entschied der Behandler (Untersucher) bei der ersten Wiedervorstellung, ob eine klinische Wirksamkeit eingetreten war oder nicht [**3), 7)**].
Beide für die Studiendurchführung wichtige Personen (Leiter und Behandler) waren im gesamten Verlauf der klinischen Prüfung durch dieselben Ärzte repräsentiert. Dadurch konnte eine Kontinuität im Umgang mit den Patienten gewährleistet sowie in der Qualität stark schwankende Beurteilungen (durch Subjektivität des Beurteilers) vermieden werden.

2.4.3 Datenschutz

Sämtliche im Rahmen dieser Studie gewonnene Daten unterlagen dem Datenschutz und wurden anonym gespeichert und ausgewertet. Eine Kennzeichnung erfolgte durch Alter, Geschlecht, Initialen der Vor- und Zunamen der Patienten sowie durch das Untersuchungsdatum. Eine Probandenversicherung wurde abgeschlossen.

2.4.4 Randomisierung

Nur der Leiter der klinischen Studie traf die zufällige, unabhängige Auswahl über die für einen jeweiligen Patienten verwendete Substanz. In einem von ihm geführten Protokoll wurde entsprechenden Identifikationsnummern (Patientenidentifikation, z.B. IN 1, AL 1, s. 3.1.1, S. 57) die jeweils randomisiert zugeteilte Substanz (BTX-A oder Placebo) zugeordnet. Das Protokoll war keiner anderen Person zugänglich (insbesondere nicht dem blinden Behandler) und wurde an einem sicheren, nur dem Studienleiter bekannten Ort aufbewahrt. Diese Voraussetzungen für die Gewährleistung der Randomisierung der Studie lassen sich in den Punkten **5)**, **6)** und **10)** des o.g. Studiendesigns wiederfinden.

2.4.5 Verblindung

2.4.5.1 Praktische Durchführung

Im Rahmen unserer Studie wurde das Präparat BOTOX® (Pharm-Allergan, Ettlingen, Germany, s. 6.1, S. 171) verwendet. Eine Flasche BOTOX® enthält 100 Einheiten des Clostridium-Botulinumtoxins Typ A.

Das lyophilisierte Botulinumtoxin A (100 Einheiten) wurde mit 4,0 ml steriler physiologischer Natriumchloridlösung rekonstituiert (s. 6.1, S. 171, Abb. 6, 7), sodass die Menge von 0,1 ml der fertigen Lösung einer Dosis von 2,5 Einheiten Botulinumtoxin A entsprach. In 4 ml der so erhaltenen gebrauchsfertigen Lösung waren dann entsprechend 100 Einheiten Botulinumtoxin A (BOTOX®) enthalten.

Abb. 6 Aufziehen von 4 ml Kochsalzlösung

Abb. 7 Rekonstitution von BOTOX®

Die gebrauchsfertige BTX-A-Lösung konnte bis zu 24 Stunden bei 2-8°C im Kühlschrank gelagert werden. Nach Ablauf dieser empfohlenen Anwendungszeit wurde das Medika-

ment nicht mehr zur Behandlung der Patienten verwendet und die Reste der Injektionslösung verworfen.

Botulinumtoxin A (BOTOX®) und Placebo wurden in einem verschlossenen Kühlschrank aufbewahrt. In einem vom Behandlungszimmer unabhängigen, getrennten Raum präparierte der Studienleiter die jeweilige Substanz. Sowohl das Placebo als auch Botulinumtoxin A wurden in identische Insulinspritzen (s. 6.1, S. 171, Abb. 8) aufgezogen und diese mit einer feinen Injektionsnadel zur subkutanen Injektion (s. 6.1, S. 171, Abb. 8) versehen. Für jede zu behandelnde Nasenhöhle wurde ein Volumen von 1,6 ml verwendet entsprechend 40 Einheiten Botulinumtoxin A (1,6 ml BOTOX®) oder 1,6 ml steriler physiologischer Natriumchloridlösung.

Abb. 8 Aufziehen der Substanz in 1-ml-Insulinspritze

Die fertigen Zubereitungen für die minimal-invasive Behandlung der Patienten waren auf diese Weise äußerlich identisch, sodass eine Unterscheidung seitens des behandelnden Arztes oder des Patienten zwischen Medikament und Placebo nicht möglich und damit das Kriterium der Doppelblindheit gewährleistet war. Die Übergabe der fertigen Injektionsspritze an den Behandler erfolgte über eine dritte Person (MTA) oder auf indirektem Weg.

2.4.5.2 Eigenschaften von Placebo (Kochsalz) und Wirksubstanz (BTX-A)

Hinsichtlich der Gewährleistung einer doppelblinden Untersuchung geben die physikalischen Eigenschaften beider Lösungen weitere Sicherheit. Botulinumtoxin A wird als Lyophilisat (weißes Pulver auf Boden einer Glasflasche) geliefert und ist im gelösten Zustand eine farb- und geruchlose Flüssigkeit frei von Partikeln (Fachinformation BOTOX®). Auch bei 0,9 %iger Kochsalzlösung handelt es sich um eine farb- und geruchlose

Flüssigkeit. Weder durch ihr Aussehen noch durch ihren Geruch können beide Substanzen vom Patienten oder dem behandelnden Arzt differenziert werden.

Hinsichtlich des typisch salzigen Geschmacks der Placebolösung lässt sich bemerken, dass einerseits zu keinem Zeitpunkt der Behandlung ein Kontakt mit den lingualen Geschmacksknospen der Patienten stattfand, da die Flüssigkeit direkt auf die in der Nasenhöhle liegenden, sich rasch aufdehnenden Schwämmchen (s. 2.7.7.1, S. 49) gegeben wurde. Eine Identifizierung der Placebolösung durch einzelne Patienten kann also mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Andererseits wurde auch für die Zubereitung des lyophilisierten Botulinumtoxins A eine 0,9 %ige Natriumchloridlösung verwendet. Die Medikamentenzubereitung (BTX-A-Lösung) hatte aus diesem Grund auch einen typisch salzigen Geschmack (identisch zu Placebolösung), welcher weder vom Patienten noch vom Behandler der eigentlichen therapeutischen Substanz hätte zugeordnet werden können.

In unserer Studie wurde 0,9 %ige, isotonische Kochsalzlösung (s. 6.1, S. 171) als Placebo ausgewählt, da sie sich in Konsistenz, Farbe, Geruch und Geschmack nicht vom Medikament unterscheiden ließ und eine positive Wirkung auf die Rhinitissymptome (s. 4.2.2, S. 147) nicht angenommen wurde.

Eine gleiche Anzahl von Patienten (10 Patienten Kochsalzlösung, 10 Patienten BOTOX®) bekam entweder Placebo oder das auf seine therapeutische Wirkung zu untersuchende Toxin, sodass hinsichtlich der Auswertung und Gruppengröße eine vergleichbare Menge vorhanden war.

2.5 PATIENTENKONTAKT

Die in die Untersuchung aufgenommenen 20 Patienten wurden zunächst entsprechend dem geplanten Studiendesign behandelt. Drei Patienten (männlich, Alter zwischen 41 und 54 Jahren, Gruppen K, BK, KB, s. 3.1.6, S. 60) wurden nach Abschluss der klinischen Studie von der Auswertung ausgeschlossen, da bei ihnen wegen der weiten Entfernung der Klinik vom Wohnort und einer mangelnden Compliance eine kontinuierliche Dokumentation der Daten fehlte (s. 3.1.1, S. 57).

Sowohl der Studienleiter als auch der blinde Untersucher waren für Patientenkontakte verantwortlich. Zum Zeitpunkt des Erstkontaktes klagten alle Patienten über ausgeprägte klinische Symptome einer Rhinitis (idiopathisch oder allergisch) wie nasale Hypersekretion, Niesreiz, chronische nasale Obstruktion mit einer deutlichen Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch eine „ständig laufende Nase“.

Vor Aufnahme in die Studie sowie bei jeder folgenden Kontrollvorstellung wurde neben der eingehenden rhinologischen und allergologischen Anamnese unter strenger Beachtung der Ausschlusskriterien eine komplette HNO-ärztliche Untersuchung durchgeführt.

2.5.1. Anamnese

Die gründliche, systematische Anamnese, die in ungefähr 80 % der Fälle zu einer richtigen Verdachtsdiagnose und zu Hinweisen auf Komplikationen führen kann (HÜLSE und BACHMANN 1998), umfasste

- die *allgemeine HNO-fachärztliche* sowie
- die *spezielle rhinologische und allergologische Anamnese*

mit einer Analyse der Symptome nach Art, Ort, Verlauf und auslösender Ursache. Weiterhin gehörten zur vollständigen Krankengeschichte eine

- *Familienanamnese, Allgemein- und Berufsanamnese, soziale Anamnese,*
- *Fragen nach Allergien, Einnahme von Medikamenten, Nikotin- oder Alkoholabusus und Erkrankungen anderer Organregionen sowie stattgehabten Operationen.*

Alle Patienten wurden zu Beginn der Erst- und jeder Kontrollvorstellung insbesondere nach typischen Symptomen einer Rhinitis wie Sekretion, chronische Nasenatmungsbehinderung, Nies- und Juckreiz, aufgetretene Riechstörungen, trockene Nasenschleimhaut und Epistaxis sowie nach Schmerzen, Trockenheitsgefühl, Allergien, Augentränen, Fötor, Näseln und nächtlichem Schnarchen (Rhonchopathie) befragt, die zu den standardmäßig zu erfragenden *Leitsymptomen* bei einer Symptomatik im Bereich der Nase gehören (HÜLSE und BACHMANN 1998).

Zusätzliche Informationen über ein- oder beidseitiges Auftreten, vorangegangenes Trauma, zeitliches Auftreten, saisonale oder perenniale Symptomatik, genauere Lokalisation der Beschwerden, Art und Menge des Sekrets, entzündliche und andere Begleitsymptome (wie Sprachklang, Dyspnoe) waren dabei unersetzlich. Die *spezielle allergologische Anamnese* (BACHERT et al. 2003) umfasste Fragen nach allergischen Erkrankungen anderer Organsysteme, familiärer Häufung, örtlichen und zeitlichen Zusammenhängen, dem Arbeits- und Lebensumfeld, der Ernährung, Expositionen und Medikamenteneinnahme sowie der bisherigen Therapie.

2.5.2 Klinische Untersuchung

Bei der HNO-ärztlichen Untersuchung folgten nach der äußeren *Inspektion* des Zielorgans und seiner Umgebung die *Palpation* und *instrumentelle Untersuchung* der Lumina mittels geeigneter Lichtquellen und endoskopischer Optiken. Anschließend wurden eventuell notwendige Funktionsprüfungen veranlasst. Die systematische Reihenfolge der Organuntersuchungen, die wichtig ist, um Befunde nicht zu übersehen oder zu vergessen, beinhaltete die beidseitige *Ohrmikroskopie* einschließlich Prüfung von Nystagmen (Frenzel-Brille), die *instrumentelle Examination von Nase, Nasopharynx, Nasennebenhöhlen* (wenn möglich)*, Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Kehlkopf*, Inspektion und Palpation von *Hals und Speicheldrüsen*, Prüfung der *Hirnnervenfunktionen* sowie knöcherner Strukturen.

2.5.2.1 Vordere Rhinoskopie (Rhinoscopia anterior)

Sie lässt eine Beurteilung von Nasenvorhof und den vorderen Anteilen der Nasenhauptthöhle zu. Pathologische Veränderungen der knöchernen und knorpeligen Wandstrukturen, der Schleimhaut und des Lumeninhaltes sowie die genauere Lokalisation einer Blutungsquelle, Stenose, eitrigen Sekretion oder eines lumenverlegenden Prozesses können durch diese Untersuchung erkannt werden. (HÜLSE und BACHMANN 1998, GREVERS 2000).
Die vordere Rhinoskopie wurde als Bestandteil der HNO-ärztlichen Untersuchung bei allen Patienten zu jeder Konsultation durchgeführt und war bei vorsichtiger Durchführung für die Patienten schmerzfrei. Mit einem geeigneten Nasenspekulum konnte der Untersucher die Nasenhaupthöhle und nach Neigen des Kopfes auch den Nasenboden, die mittleren und unteren Nasenmuscheln, die vorderen Septumabschnitte sowie die Region des mittleren Nasenganges beurteilen.

2.5.2.2 Hintere Rhinoskopie (Rhinoscopia posterior)

Diese Untersuchung, die früher zur Beurteilung des Nasenrachenraumes und der hinteren Nasenabschnitte durchgeführt wurde, erübrigt sich heute meist, da mit der Etablierung endoskopischer Techniken (s. 2.5.2.3, S. 37) eine gute Untersuchung o.g. Regionen möglich ist.

2.5.2.3 Endoskopie

Die nasenendoskopische Untersuchung ist das aussagefähigste, wichtigste klinische Untersuchungsverfahren in der rhinologischen Diagnostik. Neben *starren Endoskopen* mit ver-

schiedenen Abwinkelungen der Sehachse (0°, 30°, 70°) existieren auch flexible *Fiberendoskope*, mit denen neben der Untersuchung der Nase auch eine Exploration des gesamten Rachenraumes und des Kehlkopfes möglich ist. Nachteile sind eine geringere Lichtstärke, eine schlechtere Bildauflösung und die Benötigung beider Hände des Untersuchers (GREVERS 2000). Die vordere Rhinoskopie und Nasenendoskopie wurden in den Untersuchungseinheiten jeweils am sitzenden Patienten vor und nach Anwendung des Medikamentes oder abschwellender Maßnahmen (im Rahmen der Rhinomanometrie) durchgeführt. Es wurde auf anatomische Besonderheiten (Hinweis auf entzündliche Erkrankung der Nase und Nasennebenhöhlen, Tumor o.ä.) sowie eine Beurteilung der ostiomeatalen Einheit und des Nasenrachens geachtet.

2.5.3 Allergiediagnostik

Bei allen Patienten wurde zum Ausschluss einer allergischen Genese der Rhinitis bzw. zur Identifizierung eines möglichen auslösenden Allergens ein Allergietest in Form eines Prick-Testes in der Abteilung für Dermatologie der Universitätsklinik oder bei einem niedergelassenen Dermatologen veranlasst oder war bei Erstvorstellung schon vorhanden. Die Ergebnisse der Allergietestung wurden von entsprechend ausgebildeten Allergologen beurteilt und den Studienärzten in einem schriftlichen Befundbrief mitgeteilt.

Die Diagnose einer idiopathischen Rhinitis wurde neben Anamnese und Untersuchung anhand eines *negativen Prick-Tests* gestellt. Wurde bei einem Patienten eine allergische Sensibilisierung auf ein oder mehrere Allergene festgestellt *(positiver Prick-Test)*, so erfolgte bei zusätzlichem Vorliegen entsprechender typischer Symptome die Einordnung in die Patientengruppe mit allergischer Rhinitis (AL 1, s. 3.1.1, S. 57).

Eine Allergiediagnostik beinhaltet normalerweise fünf Schritte, die aufeinander aufbauen und sich gegenseitig ergänzen: *Anamnese* und klinische Untersuchung (*Endoskopie*), Allergietests in Form von *Hauttests*, *Labortests* (in-vitro-Diagnostik) und *Provokationstests* (BACHERT 1996 a, BACHERT und GANZER 1997, AWMF-LEITLINIE… 1996, DYKEWICZ et al. 1998, BACHERT et al. 2003).

Eine genaue, allergologisch qualifizierte Anamnese und endoskopische Untersuchung wurden bei jedem Patienten erhoben (s. 2.5.1, S. 36; s. 2.5.2, S. 37). Zusätzlich wurde bei allen Patienten die dritte Stufe der Allergiediagnostik (Hauttest) durchgeführt. Bei keinem Patienten mit negativem Pricktest ergab sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Allergie, weswegen kein nasaler Provokationstest durchgeführt werden musste.

Ein Hauttest stellt das wesentliche diagnostische Verfahren zum Nachweis IgE-vermittelter Sensibilisierungen dar (BACHERT et al. 2003). Es werden Allergene in die Haut eingebracht und beobachtet, ob eine charakteristische Reaktion am Testort (Hinweis auf Sensibilisierung) auftritt. Kommerziell erhältliche, standardisierte Testsubstanzen rufen bei einer nichtallergischen Normalperson unter üblichen Testbedingungen keine Reaktion hervor. Da trotz korrekter Testdurchführung bei allergischen Personen verstärkte lokale oder systemische Reaktionen möglich sind, sollten Notfallausrüstung und für den Notfall geschultes Personal bei Durchführung eines Hauttests vorhanden sein.

Kontraindikationen für einen Hauttest (verminderter Allgemeinzustand, anamnestische oder klinische Erscheinungen einer Hautkrankheit, Einnahme immun-supprimierender oder antiallergischer Medikamente sowie eventuelle schwere allergische Reaktionen in der Vorgeschichte) lagen bei keinem der Patienten vor.

Bei der durchgeführten Standardmethode, dem *Pricktest* (Hauttest), werden standardisierte Testextrakte verwendet. Er ist technisch gut reproduzierbar, erlaubt eine orientierende Untersuchung bei Typ-I-Sensibilisierungen auf Pollen, Milben und Tierepithelien und ist für den Patienten wenig belastend und kaum schmerzhaft (DGAI et al. 2004).

Ein Tropfen des Allergenextrakts wird auf die Haut (z.B. Unterarmvolarseite) aufgetragen und durch diesen hindurch mit einer Impflanzette oberflächlich im schrägen Winkel in die Haut eingestochen. Nach 15-20 Minuten zeigt sich eine positive Reaktion als juckende Quaddel mit umgebender Rötung, die innerhalb weniger Stunden abklingt. Die Hautreaktionen werden im Vergleich zu einer Kontrollreaktion mit physiologischer Kochsalzlösung (Negativkontrolle) und Histaminlösung (0,1 %, Positivkontrolle) anhand des Durchmessers von Quaddel und Erythem beurteilt (PSCHYREMBEL 2007, ARNOLD und GANZER 2005).

2.5.4 Bildgebung

Bei anamnestisch oder klinisch nicht sicher auszuschließender akuter oder chronischer Sinusitis oder anderer Pathologien sowie bei eventuell vorhandenen, in der HNO-ärztlichen Untersuchung festgestellten anatomischen Besonderheiten wurde eine *konventionelle Röntgenübersichtsaufnahme* der Nasennebenhöhlen im okzipito-mentalen und okzipito-frontalen Strahlengang (Rö-NNH o.m./o.f.) bzw. eine *Computertomografie* (CT) der Nasennebenhöhlen in koronarer Schnittführung mit axialer Rekonstruktion angefertigt und durch einen Facharzt für Radiologie sowie die Studienärzte befundet (s. 2.5.4, S. 39).

Die computertomografische Untersuchung der Nasennebenhöhlen stellt heute die Untersuchung der ersten Wahl für eine ausreichende Beurteilung der Nasennebenhöhlenverhältnisse, der Schleimhaut und angrenzenden knöchernen Strukturen dar.

2.5.5 Rhinomanometrie

Zur Objektivierung einer bestehenden Nasenatmungsbehinderung, die bei einigen Patienten vor Beginn der Studie vorlag (s. 3.2.1.5, S. 73), führte man bei allen Probanden rhinomanometrische Untersuchungen durch.

Das heute am besten standardisierte, genaueste Verfahren zur Prüfung der Luftdurchgängigkeit der Nase ist die *aktive anteriore Rhinomanometrie* (DAMM 2006, GREVERS 2000, WÜLLENWEBER 1996). Die Variabilität des Messwertes (zahlenmäßig erfasster Wert des Nasenwiderstandes) beruht auf dem Nasenskelett, den Schwellkörpern und dem Spiel der Nasenflügel (ENZMANN 1983). Es handelt sich um eine objektive Messung des durchströmenden Luftvolumens pro Zeiteinheit, die in beiden Nasenhöhlen getrennt bestimmt wird. Sie wird charakterisiert durch verlässliche Strömungswerte der Nase (Flow in cm^3/s), eine relativ schnelle Messtechnik, objektivierbare und gut zu vergleichende Ergebnisse, eine gute Akzeptanz durch die Patienten, einfache Bedienung sowie ein gutes Preis-Leistungs-Verhältnis. In Kombination mit einer ausführlichen Anamnese und einem standardisiert erhobenen Befund stellt sie den Weg zu einer zuverlässigen und aussagekräftigen Diagnose und Beurteilung von Nasenatmungsbehinderungen dar (WÜLLENWEBER 1996).

Bei dieser Methode werden die *Druckdifferenz* Δp zwischen Naseneingang und Nasenrachenraum (Choane) sowie das *Atemluftvolumen pro Zeiteinheit* (Volumenstrom V, der in jeder Sekunde durch jeden Querschnitt der Nase fließt, Flow in cm^3/s) registriert und graphisch dargestellt. Hierzu wird ein Nasenloch verschlossen, während der nasale Atemstrom der Gegenseite gemessen wird. Einschränkungen der Aussagefähigkeit ergeben sich bei stark behinderter Nasenatmung oder vollständiger Verlegung der Nasenhaupthöhle (GREVERS 2000). Die Atemwegswiderstandskurve ergibt sich aus der synchronen Aufzeichnung der Druckdifferenz sowie dem ventilierten Luftvolumen. Da bei steigendem Differenzdruck durch zunehmende Turbulenz der Volumenstromzuwachs abnimmt, resultiert hieraus eine S-förmige Widerstandskurve.

Indiziert ist die aktive anteriore Rhinomanometrie zur Beurteilung organischer, mechanischer und funktioneller Atemwegsbehinderungen. Mit ihrer Hilfe lassen sich Ände-

rungen des Atemwegswiderstandes nach operativen Eingriffen, nasaler Allergenprovokation oder Medikamenteneinnahme objektivieren (ARNOLD und GANZER 2005).

In dieser klinischen Studie wurde die Messung mit dem Gerät („Rhinomanometer 200“, Firma Atmos Medizintechnik GmbH & Co., s. 6.1, S. 173) am sitzenden, zur ruhigen Spontanatmung angehaltenen Patienten durchgeführt. Die freie Nasenseite (z.B. rechte Seite) wurde gemessen und der Druck kontralateral (z.B. links) abgeleitet. Die Druckmesssonde für den Choanendruck wurde in das nicht zu messende Nasenloch luftdicht abschließend eingelegt und dem Patienten zusätzlich eine passende Mund-Nasen-Maske angepasst. Der Patient atmete dann bei geschlossenem Mund durch die andere, offene Nasenseite. Nach wenigen Minuten (5-10 Atemzüge) und Überprüfung einer verwertbaren Messung wurde der Vorgang auf der anderen Seite wiederholt.

Während der Messung zeichnete das Gerät selbständig die beidseitigen Messwerte (x-Achse: Differenzdruck Δ p; y-Achse: Atemstrom V) auf, mittelte sie und druckte die erhaltene typische Rhinomanometrie-Kurve zusammen mit den verschiedenen Daten aus. Das entstehende zangenartige Gebilde ermöglicht eine sehr einfache Auswertung: bei weit offener Zange ist der Atemwegswiderstand gering, bei geringer Öffnung dagegen hoch.

Nach oben beschriebener Messung wurde dem Patienten durch den Behandler ein Nasenspray (Wirkstoff Xylometazolin (= α-Sympathomimetikum), OTRIVEN®, s. Anhang, S. 173) zum Abschwellen der Nasenschleimhäute in beide Nasenlöcher gesprüht und die komplette anteriore Messung nach 10-15 Minuten wiederholt. Auf diese Weise konnte man eine mögliche Verbesserung der Nasendurchgängigkeit nach abschwellenden Maßnahmen erkennen.

2.5.6 Zytologischer Nasenabstrich

2.5.6.1 Entnahme

Dieser erfolgte mittels eines zytologischen Bürstenabstrichs unter Verwendung geeigneter, steriler Abstrichbürstchen (Steril®, s. 6.1, S. 172). Nach Anamnese und HNO-ärztlicher Untersuchung wurden die Abstriche bei den Vorstellungen in der Ambulanz entnommen. Die optimalen Bedingungen zur Abstrichentnahme wurden durch Verwendung einer Lichtquelle (Stirnkranz) und eines geeigneten Nasenspekulums geschaffen. Mit Hilfe vorsichtiger, leicht drehender Bewegungen entlang des mittleren Bereiches der unteren und mittleren Nasenmuschel wurde vom behandelnden Arzt mit Sicht auf Vestibulum und Septum nasi sowie Concha nasalis inferioris Zellmaterial gewonnen, ohne andere Struk-

turen zu berühren (keine vorherige Applikation abschwellender Nasentropfen oder Lokalanästhetika). Für die Patienten stellte der zytologische Abstrich (wie auch der mikrobiologische Abstrich, s. 2.5.7, S. 45) eine schmerzfreie, nicht beeinträchtigende Maßnahme dar.

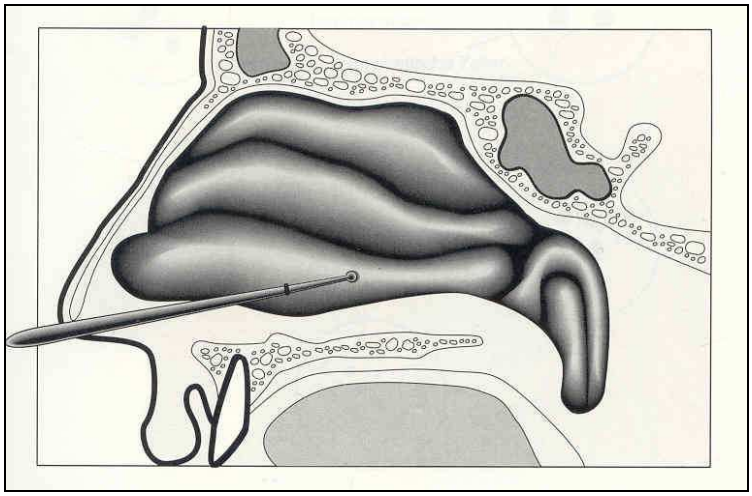


Abb. 9 Nasenzytologie: Kürettenabstrich im mittleren Bereich der unteren Nasenmuschel (entnommen aus HEPPT 1995, S.19)

Das gewonnene Zell- und Sekretmaterial wurde nach Entnahme direkt mit einer möglichst gleichmäßigen Dicke auf mehrere Objektträger (s. 6.1, S. 172) ausgestrichen, für 10-20 Minuten bei Raumtemperatur luftgetrocknet (Fixierung), mit einer Patientenidentifikation (Namen, Geburtsdatum) versehen und unter Verwendung eines entsprechenden Begleitscheines (Probennummer, Datum, Entnahmelokalisation etc.) der Abteilung für Zytopathologie der Universität Göttingen zur weiteren Bearbeitung zugeführt. Nach Eingang dort wurde zum Zwecke der Archivierung (10 Jahre) und ggfs. erneut notwendigen mikroskopischen Untersuchung jedem Präparat eine eindeutige fortlaufende Eingangsnummer, Jahreszahl und Patienteninitialien zugeordnet.

2.5.6.2 Färbemethoden (Panoptische Färbung nach Pappenheim)

Die auf den Objektträgern (OT) befindlichen Abstrichpräparate wurden im Linearfärbeautomaten „Combitek“ (bestehend aus 23 kleinen Glastauchbecken zur Bewegung der OT in Farb- oder Spüllösung, s. 6.1, S. 173) mittels der May-Grünwald-Färbung mit Eosin-Methylenblau-Lösung sowie der Giemsa-Färbung (mit Sörensenpuffer verdünnter Giemsa-Farbe, S. 172) entsprechend der unten stehenden Tabelle (s. Tab. 5) für die mikroskopische Untersuchung durch den Zytopathologen sichtbar gemacht *(Färbung nach Pappenheim)*. Zur Haltbarmachung der Zellmaterialien auf dem Objektträger wurden die

Präparate mit Klebefilm und Xylol im „Tissue-Tek-Eindeckautomat“ (s. 6.1, S. 173) eingedeckt und standen dann der zytopathologischen Beurteilung zur Verfügung.

Schritt	Inhalt	Durchführung	Materialien	Anzahl Tauchbecken	Minuten	Gesamt -zeit
1	May-Grünwald-Färbung	Eintauchen der OT in Tauchbecken	Eosin-Methylen-blau-Lösung	4	4 x 3 min	12 min
2	Spülen	Eintauchen der OT in Tauchbecken	Aqua dest.	3	3 x 3 min	9 min
3	Giemsa-Färbung	Eintauchen der OT in Tauchbecken	Azur-Eosin-Methylenblaulösung, verdünnt mit Sörensenpuffer	13	13 x 3 min	39 min
4	Spülen	Eintauchen der OT in Tauchbecken	Aqua dest.	3	3 x 3 min	9 min
5	Trocknen		Fön			
6	Lösen des Klebefilmes	Hinzufügen Xylol	Xylol, Tissue-Tek - Eindeckautomat			
7	Eindecken	Klebefilm	Tissue-Tek-Eindeckautomat			

Tab. 5 Ablauf der Färbung des zytologischen Nasenabstrichs mittels Pappenheimfärbung, **OT** = Objektträger

Als Färbelösungen wurden die kommerziell erhältlichen Färbelösungen *May-Grünwalds Eosin-Methylenblaulösung* und *Giemsa-Farbe (Azur-Eosin-Methylenblaulösung,* s. 6.1, S. 172) verwendet.

400 ml der Stammlösung A (Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Fa. Merck, Darmstadt) + 400 ml der Stammlösung B (Kaliumdihydrogenphosphat, Fa. Merck, Darmstadt) = **Sörensenpuffer** (Pufferlösung mit Salzsäure und pH-Messpapier auf pH-Wert von 6,5 einstellen)

Tab. 6 Herstellung des Sörensenpuffers

Die Farbe für die May-Grünwald-Färbung wurde im industriell unveränderten Zustand verwendet. Zur Verdünnung der Azur-Eosin-Methylenblaulösung (Giemsa-Farbe) verwendete man den sogenannten *Sörensenpuffer* (pH-Wert 6,5). Die Herstellung des Sörensenpuffers und der Giemsafärbelösung erfolgte nach abgebildetem Schema (s. Tab. 6, 7).

400 ml der Stammlösung A (= Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Fa. Merck) + **400 ml der Stammlösung B** (= Kaliumdihydrogenphosphat, Fa. Merck) = Sörensenpuffer (mit Salzsäure und pH-Messpapier auf pH-Wert von 6,5 einstellen) + 3200 ml **Aqua dest.** = 4000 ml, davon 400 ml verwerfen, + **400 ml Giemsafarbe** (Azur-Eosin-Methylenblau-Lösung) **= 4000 ml Färbelösung für die Giemsa-Färbung**

Tab. 7 Herstellung der Giemsa-Färbelösung

Die Färbung zytologischer Nasenabstriche soll das sichere Erkennen von eosinophilen, basophilen und neutrophilen Granulozyten, mononukleären Zellen, Lymphozyten sowie epithelialen Zellelementen ermöglichen (BACHERT 1991). Diese Voraussetzungen werden von der hier angewandten panoptischen Färbung nach Pappenheim erfüllt, die allgemein als Färbung für Blutausstriche, Schnittpräparate oder *luftgetrocknete Ausstriche* verwendet werden kann. Sie wird gewöhnlich für die Exfoliativzytologie oder für Feinnadelpunktate benutzt (ROMEIS 1989, BACHERT 1991). Epithelzellen und Leukozyten können standardisiert differenziert werden (HEPPT 1995). Nachteile bestehen im Auftreten degenerativer Veränderungen (v.a. des Zellkerns) und darin, dass labile Zellen dem Nachweis entgehen können.

2.5.6.3 Auswertung und Beurteilung (Lichtmikroskopie)

Zur Auswertung der gefärbten, eingedeckten Objektträger durch den Zytopathologen wurden in allen Präparaten zunächst bei einer 100-fachen Vergrößerung mit dem Lichtmikroskop alle Gesichtsfelder durchgemustert, um einen Hinweis auf die Qualität der Präparate zu erhalten. Für die genauere mikroskopische Untersuchung der Präparate wurde der Hintergrund betrachtet und hinsichtlich des Vorkommens von Zelltrümmern beurteilt. Die Analyse der Verteilung der Zellen und Mikroorganismen erfolgte als semiquantitative Schätzung (graduelle Einteilung 0, +, ++, +++ bzw. Zellzahl wenig, mäßig, zahlreich) pro Gesichtsfeld (s. Tab. 8).

Als Kriterien für die Beurteilung der nasenzytologischen Abstriche und die Zelldifferenzierung waren wichtig:

- Sekretbeschaffenheit/Hintergrund (Zelltrümmer)
- Oberflächenepithel (Plattenepithelien, Zylinderepithelien, Metaplasien)

- Zelluläre Immunabwehr und das Verhältnis Epithelien/Leukozyten
- Mikroorganismen

- Durchmusterung bei kleiner Vergrößerung (Qualität)
- Genaueres Anschauen unter

25er Objektiv	Beurteilung von Qualität der Präparate, Dicke, Artefakten, Übersicht der Zellverteilung, mäanderförmiges Durchmustern, semiquantitative Schätzung (Zellzahl wenig, mäßig, zahlreich)
40er Objektiv	genauere Differenzierung der Zellen und Mikroorganismen, Beurteilung von Kern- und Zytoplasmastrukturen, Bakterien, Pilzen

Tab. 8 Lichtmikroskopische Auswertung zytologischer Präparate der Nasenschleimhaut (modifiziert nach HEPPT 1995, S. 17)

Es wurden Form, Verteilung und Zellveränderungen der einzelnen Zellen des *Oberflächenepithels* (zilientragende Zellen, nicht zilientragende Zellen, Becherzellen, Basalzellen, Intermediärzellen, Plattenepithelien) sowie das Vorkommen und die Form von Vertretern der *zellulären Immunabwehr* (Entzündungszellen: neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Lymphozyten, Mastzellen, Monozyten, Makrophagen) betrachtet. Möglicherweise vorhandene *Mikroorganismen* (Bakterien, Pilze) wurden beschrieben und die Beschaffenheit und Farbe des *Nasensekretes* beurteilt.
In der höheren Vergrößerung wurde insbesondere auf *Zell- und Zytoplasmaveränderungen* (Atypien, unregelmäßiges Zellbild [Tumorzellen/maligne Entartung], Hyperplasien, Metaplasien [Hyperchromasie, Nukleolenbildung, Mitosestadien, Zunahme der Kern-Zytoplasma-Relation]) sowie auf *zytologische Hinweise für das Vorliegen einer spezifischen oder unspezifischen Entzündung* geachtet. Die Ergebnisse der zytopathologischen Untersuchung wurden dem anfordernden Arzt in einem schriftlichen Befundbrief mitgeteilt.

2.5.7 Mikrobiologischer Nasenabstrich

Entsprechend der Gewinnung des exfoliativzytologischen Abstriches (siehe 2.5.6.1) erfolgte die Entnahme von Material zur mikrobiologischen Untersuchung, d.h. im Anschluss an Anamnese, HNO-ärztliche Untersuchung (Nasenendoskopie) und zytologischen Nasenabstrich.
Geachtet wurde insbesondere auf eine kontaminationsfreie Materialentnahme. Man verwendete wie bei der Exfoliativzytologie einen speziellen sterilen Abstrichtupfer (Steril®, s.

6.1, S. 172), der sofort nach Entnahme in ein ebenfalls steriles, dazugehöriges Transportröhrchen gegeben wurde. Nach Beschriftung der Probenbehälter und des Begleitscheines mittels Barcode-Etiketten mit einer Patientenidentifikation (Namen, Geburtsdatum) sowie Probennummer, Datum, Uhrzeit und Lokalisation der Entnahmestelle wurde das Material per Haustransportdienst innerhalb von maximal 1-2 Stunden der Abteilung Medizinische Mikrobiologie der Universitätsklinik Göttingen zur weiteren Aufarbeitung zugeführt, um das Absterben von empfindlichen Keimen und das Überwuchern durch eventuelle Kontaminationskeime zu verhindern.

Nach Eingang dort erfolgte eine standardisierte mikrobiologische Behandlung. Die Proben wurden durch das Laborpersonal (MTA) mit Hilfe von sterilen Ösen auf üblichen Nährböden (ENDO, Blutagar, Kochblutagar, Claubergagar) ausgestrichen und entsprechend weiterbehandelt (bebrütet). Es erfolgte eine Zuordnung der gewachsenen Keime zu bestimmten Bakterienstämmen anhand ihres Aussehens, der Form, der Farbe, eventueller Schleimbildung, Hämolysehöfe bzw. biochemischer Charakteristika. Die Auszählung der gebildeten Kolonien wurde elektronisch für jeden Nasenabstrich bzw. Patienten dokumentiert. Die Ergebnisse wurden von ärztlicher Seite überprüft und anhand eines schriftlichen Erregerbefundbogens dem anfordernden HNO-Arzt mitgeteilt.

2.6 DOKUMENTATION

2.6.1 Patientenakten

Die Dokumentation der Daten erfolgte in Form von Patientenakten, welche von den behandelnden Ärzten geführt wurden. Darin befanden sich neben den klinischen Verlaufsbögen sämtliche Ergebnisse und Befunde der durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

2.6.2 Nasentagebuch (s. auch 2.7.3, S. 48, s. Abb. 72 a-c)

Bei allen Patienten lag zu Beginn der klinischen Prüfung eine wässrige, klare, die Lebensqualität deutlich einschränkende **nasale Sekretion** vor, deren Schweregrad von den Probanden subjektiv beurteilt und in einem „Nasentagebuch“ festgehalten wurde. Auch die Erfassung einer vorhandenen **Nasenatmungsbehinderung** (NAB) erfolgte auf diese Weise. Dabei verwendete man eine Abstufung von 0 bis 4 (Schweregrade 0 bis 4, 0 = keine Symptome, 1 = milde Symptome, 2 = mittelmäßige Symptome, 3 = mittelmäßige bis starke Symptome, 4 = starke Symptome). Neben subjektiven Angaben über die nasale Sekretion

und Obstruktion (NAB) wurde die Anzahl der täglich **verbrauchten Taschentücher** (jeweils nur einmal verwendet) und die tägliche **Anzahl an Niesereignissen** erfasst. Diese Form der Datenerhebung (Nasentagebuch) wurde bereits 1998 von KIM und Mitarbeitern in deren klinischer Studie (KIM et al. 1998) verwendet und diente als Vorlage.

Nasentagebuch

1. ambulante Vorstellung: Aushändigung des Nasentagebuches, Aufklärung, Einwilligung
Punkte: 0=keine, 1=milde, 2=mittelmäßige, 3=mittelmäßige bis starke, 4=starke Symptome

Tag	verbrauchte Tachentücher, 1x benutzen (Anzahl)	Nasensekretion (Punkte)	Nasenatmungsbehinderung (Punkte)	Niesen (Anzahl)	trockene Nase? (ja/nein)	Nasenbluten? Riechstörungen? (ja/nein)
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						

Abb. 10 Verwendetes Nasentagebuch nach KIM et al. 1998

Über den gesamten Zeitverlauf der Studie (s. 2.6.3, S. 47) wurden auch eventuell auftretende Nebenwirkungen wie Nasenbluten, Riechstörungen oder trockene Nase im Nasentagebuch dokumentiert (s. Abb. 10).

Die Patienten verwendeten zur Dokumentation ihrer Symptome zum Teil kleine Hefte, die sie immer bei sich trugen und in denen sie bei Auftreten eines Symptoms (z.B. Niesen, Schneuzen) umgehende Eintragungen machen konnten.

2.6.3 Nachbeobachtungszeit

Der zu beobachtende Zeitraum erstreckte sich über die 14 Tage (2 Wochen) *vor* der ersten Behandlung bis 84 Tage (12 Wochen) *nach* der ersten Behandlung, also insgesamt 98 Tage.

2.7 PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

2.7.1 Ambulante Erstvorstellung

Die Studienteilnehmer stellten sich ambulant in der Göttinger HNO-Universitätsklinik vor. Nach der detaillierten *Anamneseerhebung* (s. 2.5.1, S. 36), der *HNO-ärztlichen Untersuchung* (s. 2.5.2, S. 37) sowie der *rhinomanometrischen Untersuchung* zur Dokumentation der nasalen Obstruktion (s. 2.5.5, S. 40) und Erhebung eines *exfoliativzytologischen und mikrobiologischen Nasenabstriches* (s. 2.5.6, S. 41; s. 2.5.7, S. 45) erfolgten ein ausführliches *Informationsgespräch* über die Fakten zur klinischen Studie sowie die *Aufklärung* über die mögliche Behandlung mit Botulinumtoxin A oder Kochsalz (s. 2.7.2, S. 48).

2.7.2 Einwilligung und Aufklärung

Vor Aufnahme in die klinische Prüfung und Aushändigung des Nasentagebuches musste die *schriftliche Einwilligung der Patienten zur Teilnahme an der Studie* (s. 6.3, S. 177) erfolgen. Darin wurden allgemeine und detaillierte Informationen zu Ziel und Ablauf der Studie, Erfassung und Veröffentlichung von Daten sowie Versicherung der Probanden genannt. Zusätzlich musste die *ausführliche Patientenaufklärung* (s. 6.4, S. 179) mit Informationen zum Medikament (BTX-A) und Placebo (Kochsalz), dem praktischen Ablauf, Kontraindikationen, möglichen Risiken oder Komplikationen sowie der Möglichkeit des Studienabbruches durch den behandelnden Arzt erfolgt sein und mit Datum und Unterschrift des Arztes und des Patienten als *rechtskräftige Einwilligung* vorliegen.

2.7.3 Nasentagebuch

Nach Einwilligung zur Aufnahme in die Studie wurde allen Patienten etwa zwei Wochen (14 Tage) vor der ersten Behandlung ein sog. *„Nasentagebuch“* ausgehändigt. Die Probanden wurden ausführlich angewiesen, das Nasentagebuch zunächst zwei Wochen (14 Tage) lang zu führen und regelmäßige Eintragungen über ihre Symptome, den Schweregrad, Nebenwirkungen oder sonstige Auffälligkeiten vorzunehmen.

Bei der nächsten Wiedervorstellung in der HNO-Universitätsklinik (meist Tag der ersten Behandlung) prüften die Studienärzte die Regelmäßigkeit und Vollständigkeit der Eintragungen im Nasentagebuch und dokumentierten die erhobenen, klinischen Befunde.

Erfasst wurden im sog. „Nasentagebuch“ mehrheitlich subjektive Angaben der Patienten zu folgenden Symptomen: *Anzahl der verbrauchten Taschentücher* (jeweils nur einmal

verwendet), *nasale Sekretion*, *Nasenatmungsbehinderung, Anzahl der Niesereignisse*, *Trockenheit der Nase*, *Nasenbluten* und *Riechstörungen.* Die Einschätzung erfolgte täglich. Voraussetzungen für die korrekte Führung des Nasentagebuches und somit eine zuverlässige Dokumentation des klinischen Krankheitsverlaufes waren ein Mindestmaß an intellektueller Auffassungsgabe und soziale sowie berufliche Bedingungen, in denen eine kontinuierliche Tagebuchführung möglich war. Eine genaue Dokumentation im Nasentagebuch war essentiell für die Auswertung der therapeutischen Effekte.

2.7.4 Rhinomanometrie

Zur Objektivierung einer möglicherweise vorliegenden Nasenatmungsbehinderung vor oder nach Behandlung wurden jeweils bei den ambulanten Wiedervorstellungen Rhinomanometrien durchgeführt (s. 2.5.5, S. 40).

2.7.5 Zytologie

Ebenso wurden im Rahmen der Erst- und Kontrollvorstellungen exfoliativzytologische Nasenabstriche von den Patienten gewonnen (s. 2.5.6, S. 41).

2.7.6 Mikrobiologie

Zur Dokumentation der Besiedlung der Nasenschleimhaut mit Keimen wurden mikrobiologische Nasenabstriche bei den ambulanten Vorstellungen gewonnen (s. 2.5.7, S. 45).

2.7.7 Praktische Durchführung der Behandlung

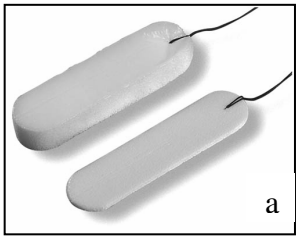
Bei der ersten Wiedervorstellung folgte normalerweise auch die erste Behandlung mit Botulinumtoxin A (BOTOX®) oder Placebo nach Anamnese, Nasenendoskopie, Entnahme der Nasenabstriche (Zytologie, Mikrobiologie) und Durchführung einer Rhinomanometrie.

2.7.7.1 Lokale, minimal-invasive Applikation der Wirksubstanz

Zur schonenden Applikation der Wirksubstanz BTX-A (bzw. Placebo) wurden entsprechend zugeschnittene Schwämmchen verwendet, die im trockenen Zustand in den unteren Nasengang der Patienten eingelegt wurden (Merocel®, s. 6.1, S. 171, Abb. 11 a, b, c, 12 a, 12 c). Die Platzierung der Schwämmchen erfolgte mit einer Bajonettpinzette (s. Abb. 12 a) unter Zuhilfenahme der Lichtquelle (Stirnkranz). Anschließend wurden sie mit Hilfe einer Insulinspritze (s. 2.4.5.1, S. 33) mit dem rekonstituierten BOTOX® bzw. Place-

bo getränkt (s. Abb. 12 b, 13 a, b) und zum Aufquellen gebracht. Sie bedeckten so im feuchten Zustand große Flächen der drüsentragenden Nasenschleimhaut des Septum nasi sowie der unteren (ggfs. auch der mittleren) Nasenmuscheln (s. Abb. 12 c). Die Schwämmchen verblieben für 30 Minuten intranasal und wurden dann mit Hilfe der Pinzette entfernt (s. Abb. 12 c, s. 6.1, S. 172).

Abb. 11 a:
Merocel®-Schwämmchen



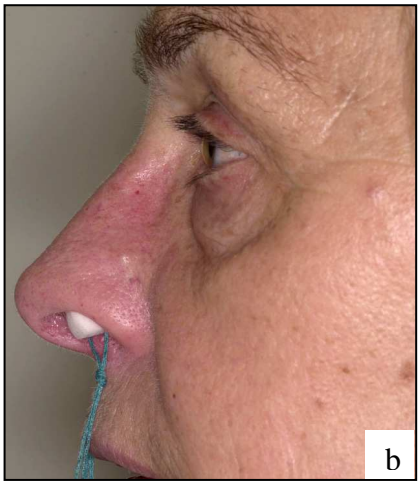


Abb. 11 b:
Schwämmchen in situ, seitliche Ansicht

Abb. 11 c:
Schwämmchen in situ, frontale Ansicht

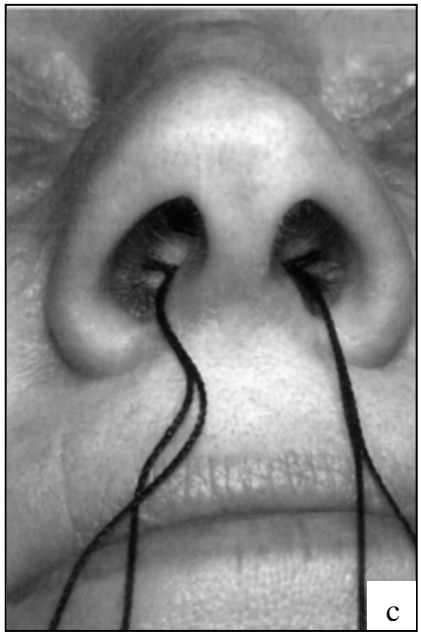
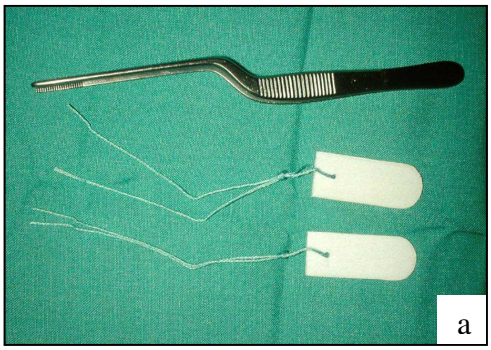
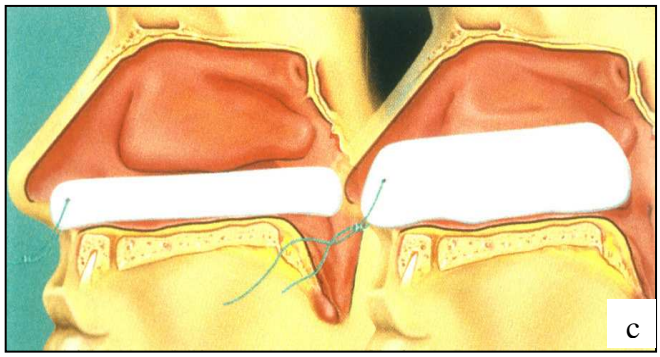


Abb. 11 a, b, c Schwämmchenapplikation der Substanz

Die Patienten wurden gebeten, sich nach erfolgter Behandlung noch ca. 15-30 Minuten in der HNO-Universitätsklinik aufzuhalten, um gegebenenfalls unvorhersehbare, allergische Reaktionen oder Unverträglichkeitsreaktionen erkennen und therapeutisch agieren zu können.

Bei den von uns verwendeten Merocel®-Schwämmchen handelt es sich um hochsaugfähige, gepresste Tamponaden, die sich unter Flüssigkeitsaufnahme entfalten, durch eine hohe Kapillarität ein hervorragendes Transportmittel für medikamentöse Lösungen sind und ein Vielfaches ihres Eigengewichtes an Flüssigkeit aufnehmen können. Das Material ist fusselfrei, gut verträglich sowie im feuchten Zustand weich und anschmiegsam, sodass die Patienten schmerzfrei behandelt werden konnten.





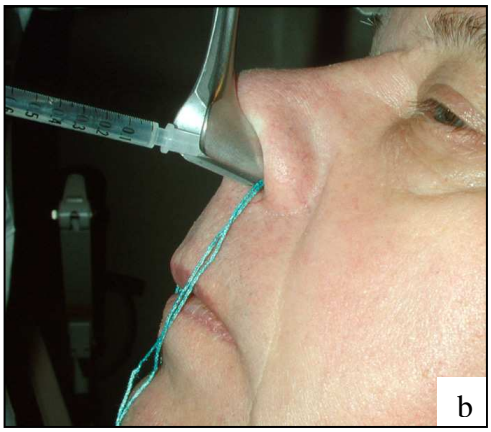


Abb. 12 a:

Merocel®-Schwämmchen und Bajonettpinzette

Abb. 12 b:
Applikation des Medikamentes/ Placebos mittels Insulinspritze

Abb. 12 c:
Schwämmchen intranasal, vor und nach Applikation der Wirksubstanz/ Placebo

Abb. 12 a, b, c Schwämmchenapplikation der Substanz

Eine für die Patienten möglicherweise unangenehme oder schmerzhafte Injektion der Substanz in die Nasenmuscheln, wie von anderen Arbeitsgruppen beschrieben (KIM et al. 1998, UNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006, WANG et al. 2003), konnte durch diese Methode vermieden werden. Gleichzeitig war ein im Vergleich zur lokalen *Injektion* großflächigerer Effekt auf die Drüsen der nasalen Schleimhaut anzunehmen (s. Abb. 12 c).

2.7.7.2 Dosis

Je Nasenseite wurde eine Dosis von 40 Einheiten BOTOX®, entsprechend eines Flüssigkeitsvolumens von 1,6 ml (s. 2.4.5.1, S. 33) verwendet. Pro Patient ergab sich so eine Dosis von insgesamt 80 Einheiten BOTOX® bzw. die entsprechende Menge NaCl-Lösung (3,2 ml).

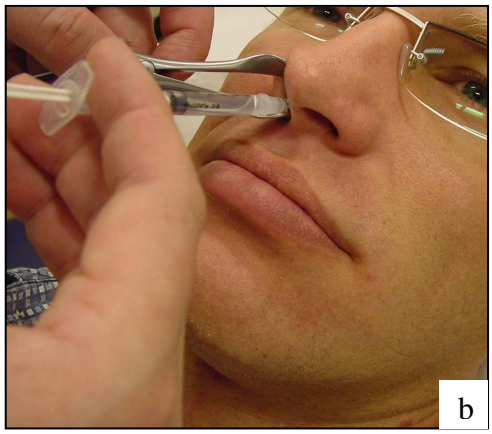


Abb. 13 a: Utensilien zur lokalen Behandlung (Spekulum, Insulinspritze, BOTOX®)

Abb. 13 b: Applikation des Medikamentes/ Placebos mittels Insulinspritze

Abb. 13 a, b Applikation der Substanz

2.7.8 Ambulante Kontrollvorstellungen

Die Patienten stellten sich (bei Beachtung des Studienprotokolls) insgesamt sechsmal ambulant vor: bei Erstvorstellung (s. 2.7.1, S. 48) sowie zu weiteren 5 ambulanten Kontrollterminen nach 1, 2, 4, 8 und 12 Wochen im Anschluss an die Erstbehandlung. Es wurden jeweils Einsicht in das weitergeführte Nasentagebuch genommen, die Nasenendoskopie sowie bei den meisten Patienten weitere zytologische, mikrobiologische Abstriche und Rhinomanometrien durchgeführt (s. 3.2.4.1, S.107, s. 3.2.5.1, S. 122, s. 3.2.6.1, S. 136).

Bei der Wiedervorstellung nach 7 Tagen wurde vom blinden Behandler nach subjektiven Angaben der Patienten sowie den subjektiven Daten des Nasentagebuchs entschieden, ob die gewünschte Wirkung (Reduktion der Symptome) eingetreten war. Dabei wurde immer der *subjektiven Bewertung durch die Patienten selbst* die entscheidende Bedeutung für das Eintreten eines positiven therapeutischen Effektes beigemessen, auch wenn die Daten im Nasentagebuch teilweise eine andere Aussage hätten schlussfolgern lassen.

Bei durch die Patienten *subjektiv eingeschätztem positiven Effekt* der 1. Behandlung nach 1 Woche erfolgte *keine weitere Behandlung* (s. 2.4.1, S. 30). Es wurde gemäß dem Studienprotokoll verfahren (Führen des Tagebuches, klinische Kontrollen nach 2, 4, 6, 8, 12 Wochen, s. Abb. 14, S. 54). Gaben die Patienten zum Zeitpunkt der ersten Kontrolluntersuchung nach Erstbehandlung (1 Woche) nach subjektiver Einschätzung *keine ausreichende positive klinische Wirkung* an, so wurde eine 2. Behandlung mit der jeweils alternativen

Substanz durchgeführt. Nach weiteren 7 Tagen (2. Kontrollvorstellung) wurde überprüft, ob dann subjektiv ein positiver Effekt eingetreten war. Entsprechend der **subjektiven Patienteneinschätzung** über einen vorhandenen oder nichtvorhandenen positiven Therapieeffekt nach 1 Woche wurde also darüber entschieden, ob die alternative Behandlung durchgeführt wurde. Für die Möglichkeiten der durchgeführten Behandlung und eingetretenen Wirkung ergaben sich damit sechs theoretische Gruppen (s. Tab. 9, s. Abb. 5),

Gruppe 1	Behandlung **BOTOX®** ►	nach 7 Tagen	► **Wirkung JA**
Gruppe 2	Behandlung **BOTOX®** ►	nach 7 Tagen	► **Wirkung NEIN**
	Alternativsubstanz **KOCHSALZ** ►	nach 14 Tagen	► **Wirkung JA**
Gruppe 3	Behandlung **BOTOX®** ►	nach 7 Tagen	► **Wirkung NEIN**
	Alternativsubstanz **KOCHSALZ** ►	nach 14 Tagen	► **Wirkung NEIN**
Gruppe 4	Behandlung **KOCHSALZ** ►	nach 7 Tagen	► **Wirkung JA**
Gruppe 5	Behandlung **KOCHSALZ** ►	nach 7 Tagen	► **Wirkung NEIN**
	Alternativsubstanz **BOTOX®** ►	nach 14 Tagen	► **Wirkung JA**
Gruppe 6	Behandlung **KOCHSALZ** ►	nach 7 Tagen	► **Wirkung NEIN**
	Alternativsubstanz **BOTOX®** ►	nach 14 Tagen	► **Wirkung NEIN**

Tab. 9 Theoretische Möglichkeiten einer Wirkung

nämlich zwei mögliche theoretische *Gruppen ohne jeglichen positiven Wirkeintritt* (s. Tab. 9) und vier mögliche theoretische *Gruppen mit einer eintretenden positiven Wirkung* (s. Tab. 9) nach erster oder zweiter Behandlung.

2.7.9 Anforderungen an die Patienten

Von den teilnehmenden Probanden wurde erwartet, die ein- oder zweimalige Behandlung von ca. 30 Minuten Dauer mit einem eingelegten Schwämmchen in beiden unteren Nasengängen zu verbringen, die folgenden 5 ambulanten Kontrolltermine wahrzunehmen sowie das Nasentagebuch regelmäßig und zuverlässig zu führen.

2.8 SONSTIGES

2.8.1 Medikamente

Es sollte keine Einnahme von begleitenden Medikamenten zur Therapie der idiopathischen oder allergischen Rhinitis (z.B. Ipratropiumbromid) oder von Aminoglykosidantibiotika erfolgen (s. 2.2, S. 28). Andere Medikamente, die keine Kontraindikation zur Anwendung von BTX-A darstellen und deren Einnahme aufgrund bestimmter Vorerkrankungen notwendig war, konnten weiterhin verwendet werden.

2.8.2 Schema des Studienablaufes

1. Vorstellung in HNO-Poliklinik

Anamnese
HNO-Untersuchung
Rhinomanometrie
Gespräch/Aufklärung/Einwilligung
Aufnahme in die klinische Studie
Aushändigung Nasentagebuch

↓

nach 2 Wochen
Wiedervorstellung
Anamnese (A)
Einsicht ins Nasentagebuch (Erhebung der Daten)
HNO-Untersuchung (U)
Rhinomanometrie (Rhino)
Zytologie (Z)
Mikrobiologie (M)

Behandlung (randomisiert, doppelblind)
BOTOX® oder Kochsalz

↓

1 Woche nach Behandlung
1. Kontrollvorstellung
A, U, Rhino, Z, M
Einsicht Nasentagebuch (Erhebung der Daten)
Entscheidung: Wirkung eingetreten oder nicht

↓	↓
ausreichende Wirkung	keine ausreichende Wirkung
↓	↓
keine erneute Behandlung	alternative Behandlung (BOTOX® o. Kochsalz)

↓

2 Wochen nach Behandlung
2. Kontrollvorstellung
A, U, Rhino, Z, M
Einsicht Nasentagebuch
Kontrolle des Effektes der 1. Behandlung
Ausreichende Wirkung nach alternativer Behandlung eingetreten?

↓

4 Wochen, 8 Wochen und 12 Wochen nach Behandlung
3., 4., und 5. Kontrollvorstellung
A, U, Rhino, Z, M
Einsicht Nasentagebuch

↓

Abschluss der Studie

Abb. 14 Schema des Studienablaufes

2.8.3 Besonderheiten der Behandlung

Eine Hospitalisierung, besondere Ernährung oder Begleittherapie der Patienten war während des gesamten Behandlungszeitraumes nicht nötig. Die Therapie erfolgte ambulant.

2.8.4 Unerwünschte Ereignisse

Als unerwünschte Ereignisse, bei deren vermehrtem Auftreten das Abbrechen der Behandlung und der Ausschluss des jeweiligen Patienten aus der Studie vereinbart wurden, galten:

- trockene Nase,
- Nasenbluten,
- Zunahme der Nasenatmungsbehinderung,
- jegliche Befindlichkeitsstörungen, die während oder nach der Behandlung auftraten,
- Unfälle wie Verletzungen der Nase o.ä.

Ein Studienabbruch aus diesen Gründen oder eine Information an die Ethikkommission wegen schwerwiegender Nebenwirkungen war jedoch bei keinem der Patienten nötig.

2.8.5 Abbruch der Studie bei einem Probanden (Drop-out)

Folgende, vor Studienbeginn festgelegte Umstände konnten zu einem Abbruch der Studie bei einem einzelnen Probanden führen (drop-out):

- Rücknahme der Einwilligung des Probanden,
- nichttolerierbare unerwünschte Wirkungen,
- Verletzung des Studienprotokolls,
- Auftreten eines Ausschlusskriteriums,
- Auftreten einer Erkrankung,
- eingetretene Schwangerschaft sowie
- andere die Gesundheit des Probanden gefährdende Umstände bei weiterer Teilnahme an der Studie.

Bei 3 Patienten, die wegen nicht wahrgenommener Kontrolluntersuchungen (s. 2.5, S. 35) von der Auswertung der Studienergebnisse ausgeschlossen wurden, war keine Aussage über den therapeutischen Effekt möglich.

2.9 WIRKSUBSTANZ BOTULINUMTOXIN TYP A BZW. PLACEBOSUBSTANZ NATRIUMCHLORIDLÖSUNG 0,9 %

In dieser klinischen Studie wurde als zu testende Wirksubstanz ausschließlich BOTOX® verwendet (s. 1.3.6.1, S. 19).

Als Placebosubstanz wurde 0,9 %ige sterile Kochsalzlösung (s. 6.1, S. 171) verwendet wie auch bei anderen Arbeitsgruppen, die Untersuchungen zur Wirkung von Botulinumtoxin an der Nasenschleimhaut durchgeführt haben (SHAARI et al. 1995, KIM et al. 1998, ROHRBACH et al. 2001, ÜNAL et al. 2003, WEN et al. 2004, ÖZCAN et al. 2006, WEN et al. 2007). Eine positive klinische Wirkung des Placebos auf die Symptome der idiopathischen oder allergischen Rhinitis wurde primär nicht erwartet.

2.10 AUSWERTUNG, STATISTISCHE METHODEN UND VERWENDETE PROGRAMME

Die Auswertung der gesamten Patientendaten (des Nasentagebuches, der rhinomanometrischen Untersuchungen sowie der Befunde der exfoliativzytologischen und mikrobiologischen Nasenabstriche) erfolgte im Rahmen der Dissertationsarbeit durch Frau K. Junghans sowie unterstützend durch die Studienärzte (Prof. Dr. med. R. Laskawi, Dr. med. S. Rohrbach).

Die Auswertung und Auflistung aller gesammelten Daten (Nasentagebücher, Akteneinträge, Untersuchungsbefunde etc.), die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen sowie die graphische Darstellung der erfassten Parameter und aller abzubildenden Daten wurden mit Hilfe der Programme MS EXCEL und MS WORD durchgeführt. Bei der Umsetzung des methodischen Aufbaus, der Beschreibung der Studie und der Auswertung wurden wir von Herrn Prof. Dr. rer. nat. R. Hilgers beraten und mit konstruktiven Vorschlägen unterstützt.

Da es sich insgesamt um relativ wenige Patienten, kleine Gruppengrößen und hauptsächlich subjektiv erfasste Parameter handelte, erschien eine semiquantitative und größtenteils beschreibende Auswertung sinnvoll. Statistische Tests wurden nicht angewendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 PATIENTEN- UND STUDIENDATEN

3.1.1 Anzahl der Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 20 Patienten (5 Frauen, 15 Männer), davon 19 Patienten (5 Frauen, 14 Männer) mit idiopathischer Rhinitis und 1 Patient (1 Mann) mit allergischer Rhinitis. Es erfolgte eine anonyme Auswertung (s. 2.4.3, S. 32). Im Folgenden werden die Patienten und ausgewerteten Daten benannt nach IN 1 bis IN 19 (für Patienten mit idiopathischer Rhinitis) und AL 1 (für Patient mit allergischer Rhinitis).

Von den in die Untersuchung aufgenommenen Patienten (n = 20) wurden 3 Patienten im Studienverlauf von der weiteren Behandlung sowie der abschließenden Auswertung wegen bereits genannter Gründe (s. 2.5, S. 35) ausgeschlossen. Alle folgenden, beschriebenen Daten und Auswertungen beziehen sich ausschließlich auf die in der Endauswertung berücksichtigten Patienten (n = 17).

3.1.2 Geschlechtsverteilung der Patienten

Zur Auswertung kommen somit insgesamt 17 Patienten mit idiopathischer (n = 16) oder allergischer Rhinitis (n = 1), davon 5 Frauen und 12 Männer (s. Abb. 15).

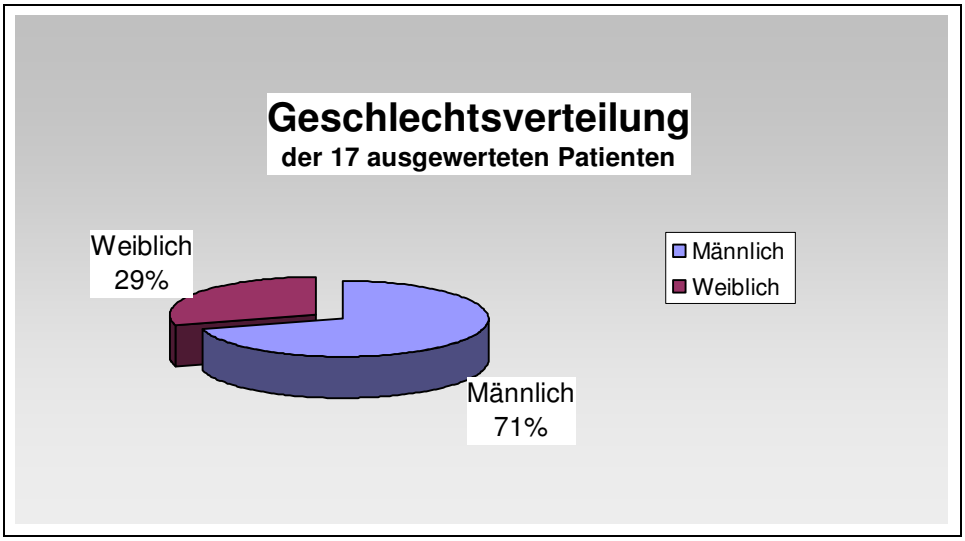


Abb. 15 Geschlechtsverteilung der 17 ausgewerteten Patienten

3.1.3 Alter der Patienten

Das Durchschnittsalter der 17 ausgewerteten Patienten insgesamt betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 64,76 ± 9,72 Jahre und verteilte sich zwischen 44 und 80 Jahren (s. Abb.

17). Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag bei 60,00 ± 13,95, das der männlichen Patienten bei 66,75 ± 7,21 Jahren (s. Abb. 16).

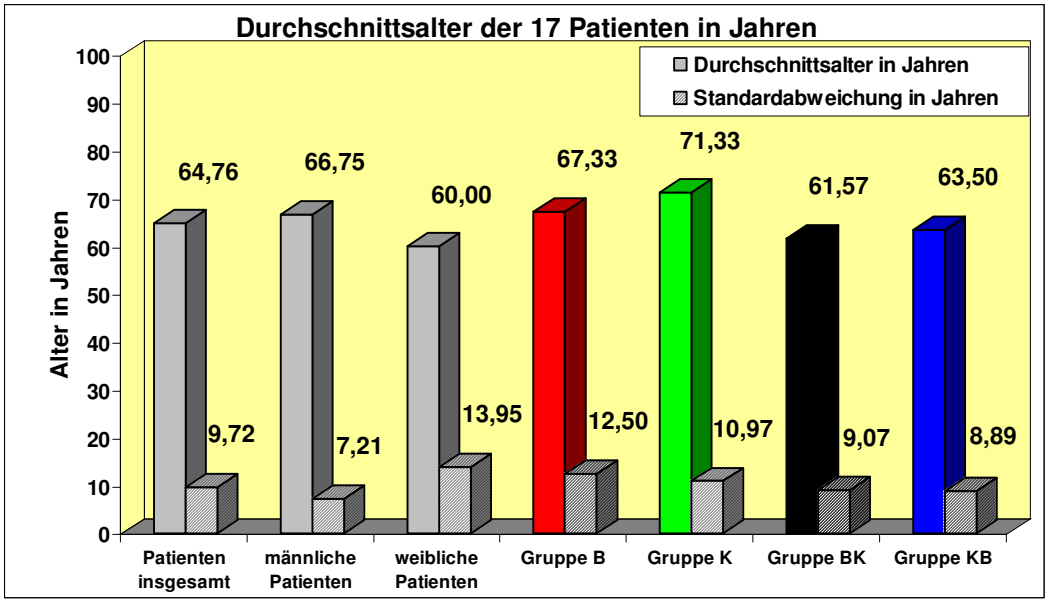


Abb. 16 Durchschnittsalter der 17 Patienten nach Gruppen

Nach Gruppen betrachtet (Gruppeneinteilung s. 3.1.6, S. 60) lag das Durchschnittsalter in **Gruppe B** (2 Männer, 1 Frau) bei 67,33 ± 12,50 Jahren, in **Gruppe K** (3 Männer) bei 71,33 ± 10,97 Jahren, in **Gruppe BK** (5 Männer, 2 Frauen) bei 61,57 ± 9,07 Jahren und in **Gruppe KB** (2 Männer, 2 Frauen) bei 63,50 ± 8,89 Jahren (s. Abb.16, Tab. 10).

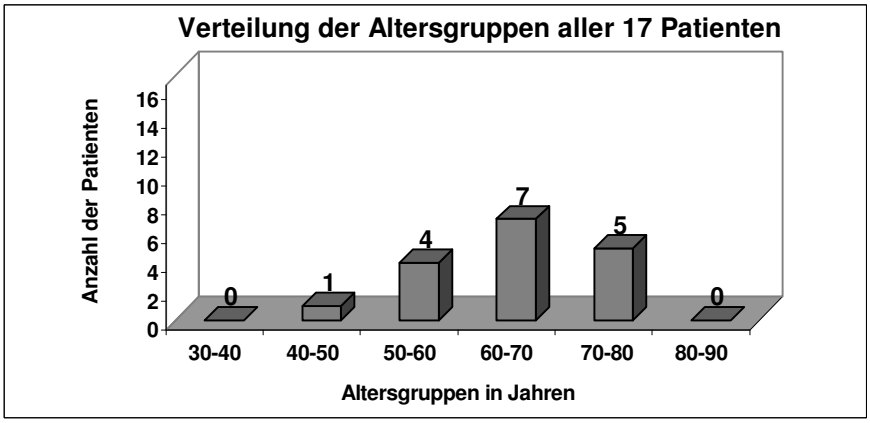


Abb. 17 Altersverteilung der 17 Patienten

3.1.4 Nachbeobachtungszeit

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Patienten insgesamt lag bei **84,76 ± 48,41 Tagen** (weibliche Patienten 118,20 ± 74,26 Tage, männliche Patienten 70,83 ± 26,15

Tage), die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit **in Wochen** bei **12,06 ± 6,80** (weibliche Patienten 16,60 ± 10,60 Wochen, männliche Patienten 10,17 ± 3,61 Wochen).

Von den 17 Patienten wurden **12 Patienten** über eine Dauer von **mindestens 84 Tagen** behandelt (s. Abb. 18). Für die Auswertung berücksichtigt wurden nur die Tage -14 bis 84. Unterschieden nach den einzelnen Gruppen ergaben sich folgende Verteilungen: in **Gruppe B** (n = 3) lag die Nachbeobachtungszeit zwischen 87 und 98 Tagen, in **Gruppe K** (n = 3) zwischen 20 und 84 Tagen, wobei 1 Patient (IN 15) über 20 Tage (2,86 Wochen) behandelt wurde. In **Gruppe BK** (n = 7) lag die Nachbeobachtungszeit zwischen 27 und 231 Tagen, wobei 1 Patient (IN 4) über 62 Tage (8,86 Wochen) und 1 Patient (IN 10) über 27 Tage (3,86 Wochen) behandelt wurde. In **Gruppe KB** (n = 4) lag die Nachbeobachtungszeit zwischen 34 und 84 Tagen, wobei 1 Patient (IN 7) über 45 Tage (6,43 Wochen) und 1 Patient (IN 13) über 34 Tage (4,86 Wochen) behandelt wurde (s. Abb. 18).

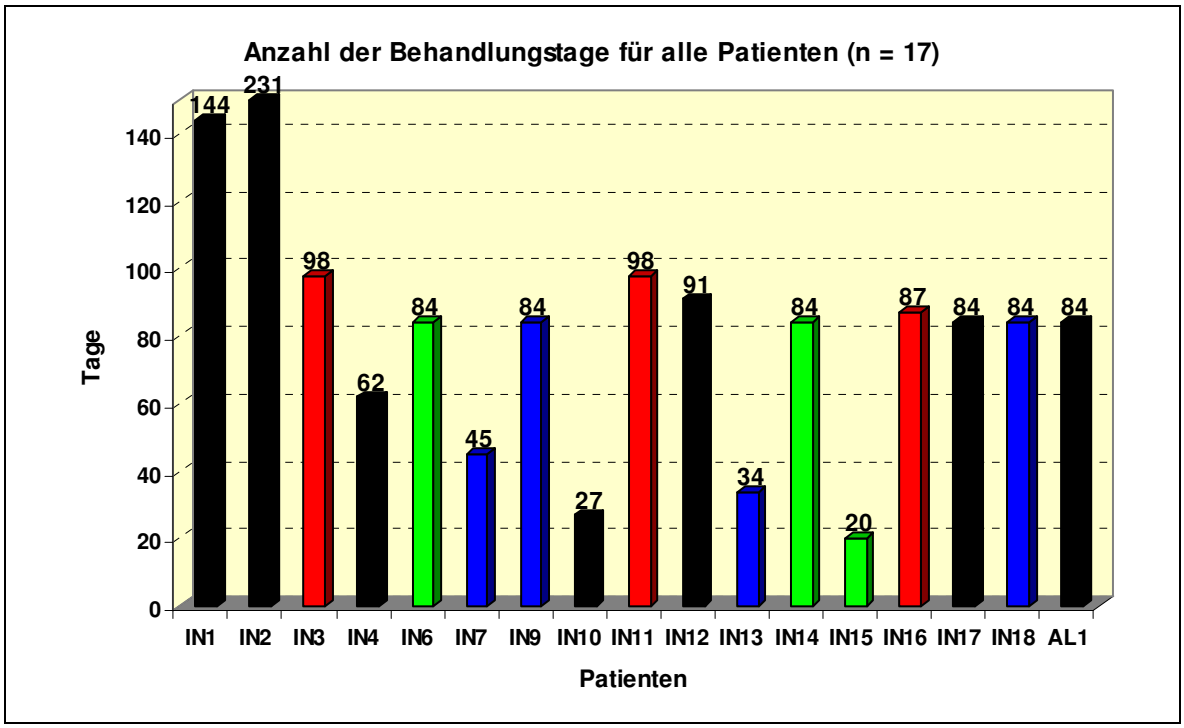


Abb. 18 Anzahl der Behandlungstage insgesamt für alle 17 Patienten

3.1.5 Behandlungszeitpunkt

Bei den insgesamt 6 Patienten der **Gruppe B** (n = 3) und **K** (n = 3) erfolgte die erste Behandlung jeweils am Tag 0. In **Gruppe BK** (n = 7) erfolgte die erste Behandlung am Tag 0 (Botulinumtoxin), die zweite Behandlung (Kochsalz) erfolgte an den Tagen 7 (n = 4), Tag 14 (n = 1) sowie Tag 21 (n = 2). In **Gruppe KB** (n = 4) erfolgte die erste Behandlung

am Tag 0 (Kochsalz), die zweite Behandlung (Botulinumtoxin) erfolgte an den Tagen 7 (n = 1), Tag 14 (n = 1), Tag 21 (n = 1) sowie Tag 28 (n = 1).

3.1.6 Gruppeneinteilung

Nach verwendetem Studiendesign (s. 2.4, S. 30) ergaben sich vier verschiedene Behandlungsgruppen, die sich in Art und Anzahl der Behandlungen unterschieden. Die Patienten wurden randomisiert und doppelblind den jeweiligen Gruppen zugeteilt (s. Tab. 10, 11, s. 2.4.4, s. 2.4.5, S. 33).

Zur besseren Übersichtlichkeit der Ergebnisse wurde in dieser Arbeit *jeder* Behandlungsgruppe jeweils *eine* Farbe zugeordnet und in den Tabellen und Abbildungen immer einheitlich farblich gekennzeichnet (ROT = Gruppe B, GRÜN = Gruppe K, SCHWARZ = Gruppe BK und BLAU = Gruppe KB).

Nach Abschluss der Studie und Entblindung ergab sich folgende Gruppeneinteilung:

- **Gruppe B = BOTOX® (n = 3; 2 Männer, 1 Frau, ROT)**

Es erfolgte eine Behandlung mit Botulinumtoxin am Tag 0. Bei Kontrolle nach 7 Tagen gaben die Patienten dieser Gruppe eine subjektive Besserung der Symptomatik (Wirkung) an; daher erfolgte keine weitere Behandlung (kein Placebo/Kochsalz).

- **Gruppe K = Kochsalz (n = 3; 3 Männer, GRÜN)**

Es erfolgte eine Behandlung mit Placebo/Kochsalz am Tag 0. Bei Kontrolle nach 7 Tagen gaben die Patienten dieser Gruppe eine subjektive Besserung der Symptomatik (Wirkung) an; daher erfolgte keine weitere Behandlung (kein Botulinumtoxin).

- **Gruppe BK = BOTOX®/Kochsalz (n = 7; 5 Männer, 2 Frauen, SCHWARZ)**

Es erfolgte eine erste Behandlung mit Botulinumtoxin am Tag 0 sowie eine zweite Behandlung mit Kochsalz zwischen Tag 7 und 36. Bei Kontrolle nach 7 Tagen gaben die Patienten dieser Gruppe keine subjektive Besserung der Symptomatik (keine Wirkung) an; daher erfolgte eine weitere (alternative) Behandlung (Placebo).

- **Gruppe KB = Kochsalz/BOTOX® (n = 4; 2 Männer, 2 Frauen, BLAU)**

Es erfolgte eine erste Behandlung mit Placebo/Kochsalz am Tag 0 sowie eine zweite Behandlung mit Botulinumtoxin zwischen Tag 7 und 28. Bei Kontrolle nach 7 Tagen gaben die Patienten dieser Gruppe keine subjektive Besserung der Symptomatik (keine Wirkung) an; daher erfolgte eine weitere (alternative) Behandlung (Botulinumtoxin).

Gruppe	Anzahl Patienten	♀	♂	Altersspanne in Jahren	Durchschnittsalter ± Standardabweichung in Jahren
B	3	1	2	55 – 80	67,33 ± 12,50
K	3	0	3	59 – 80	71,33 ± 10,97
BK	7	2	5	44 – 73	61,57 ± 9,07
KB	4	2	2	52 – 73	63,50 ± 8,89

Tab. 10 Übersicht der Gruppeneinteilung
♀ = Frauen, ♂ = Männer

Nach Beendigung der Studie und Aufheben der Verblindung zur Auswertung ergaben sich folgende Patientenverteilungen (s. Tab. 11): zu **Gruppe B** gehörten die Patienten IN 3, IN 11 und IN 16, zu **Gruppe K** die Patienten IN 6, IN 14 und IN 15, zu **Gruppe BK** die Patienten IN 1, IN 2, IN 4, IN 10, IN 12, IN 17 und AL 1 und zu **Gruppe KB** die Patienten IN 7, IN 9, IN 13 und IN 18.

Patient	Gruppe B	Gruppe K	Gruppe BK	Gruppe KB
IN 1			X	
IN 2			X	
IN 3	X			
IN 4			X	
IN 6		X		
IN 7				X
IN 9				X
IN 10			X	
IN 11	X			
IN 12			X	
IN 13				X
IN 14		X		
IN 15		X		
IN 16	X			
IN 17			X	
IN 18				X
AL 1			X	

Tab. 11 Übersicht Gruppeneinteilung der einzelnen Patienten

3.2 ERGEBNISSE DER UNTERSUCHTEN PARAMETER

3.2.1 Auswertung des Nasentagebuches nach einzelnen Patienten

3.2.1.1 Allgemeine Grundlagen der Auswertung

Erfasst wurden alle Daten aus den genannten Nasentagebüchern (s. 2.6.2, S. 46; s. 2.7.2, S. 48), die während der Behandlungszeit täglich von den Patienten ausgefüllt wurden.

Als ursprüngliche Daten, aus denen alle folgenden Daten und Berechnungen entstanden, wurden die Anzahl der verbrauchten Taschentücher (**jede** Benutzung eines Taschentuches galt als **ein** gezähltes Taschentuch) und der gezählten Niesereignisse pro Tag sowie die Skalierung von empfundener Nasensekretion oder Nasenatmungsbehinderung (0 bis 4) genommen.

In die Wertung einbezogen wurden die Tage -14 bis 84, entsprechend einer zweiwöchigen Vorbeobachtungszeit vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) sowie der 12 Wochen der Behandlungsdauer und Nachbeobachtungszeit (follow-up, Tag 0 bis 84). Zum Zeitpunkt 0 (Tag 0) erfolgte bei allen Patienten jeweils die erste Behandlung.

Um einen Vergleichswert für jeden einzelnen Patienten mit den Daten **vor** der Behandlung und **nach** der Behandlung (im Verlauf der Tage 0-84) zu haben, wurde jeweils aus den Tagen **vor** Behandlung (Tag -14 bis Tag -1) der Mittelwert sowie die zugehörige Standardabweichung bestimmt und dies als **Ausgangswert vor Behandlung** verwendet. Entsprechend konnte für alle Patienten und dokumentierten Parameter (Taschentücher = TT, Sekretion, Nasenatmungsbehinderung = NAB und Niesen) eine Aussage zur positiven oder negativen Änderung des gemessenen Wertes **nach** Behandlung in Bezug auf die Ausgangswerte **vor** Behandlung getroffen werden. Diese Auswertung erfolgte sowohl nach Absolutwerten (Anzahl TT und Niesereignisse, Sekretion und NAB Skala 0-4) als auch nach Prozentwerten. Diese erhielt man durch Gleichsetzen des absoluten Mittelwertes **vor** Behandlung mit 100 % und der entsprechenden Prozentberechung des Wertes **nach** Behandlung.

3.2.1.2 Allgemeine Bewertung

Folgende Ergebnisse zeigten sich nach Auswertung für die einzelnen Patienten (s. auch Abschnitt 3.2.1.3 ff., S. 64, s. Abb. 19, 24, 29, 34, Tab. 11 a, 12, 13, 14, 15).

Befragt nach einer subjektiven Einschätzung des gesamten Behandlungseffektes (nach Abschluss der Studie), bewerteten 12 der 17 Patienten (70,6 %) das Ergebnis als insgesamt positiv, d.h. sie verspürten eine allgemeine Besserung ihrer Symptome. 5 der 17 Patienten

(29,4 %) bewerteten das Ergebnis nach Studienende als subjektiv unverändert, kein Patient verspürte eine subjektive Verschlechterung seines allgemeinen Befindens (s. Tab. 11 a, Tab. 19).

Patient	TT	$Red_{TT\%}$	Sekretion	$Red_{Sek\%}$	NAB	$Red_{NAB\%}$	Niesen	$Red_{Nies\%}$	SB
IN 1	▼	36,72	▼	26,82	Ø	0	▼	47,57	+++
IN 2	▼	37,96	▼	5,24	▼	25,51	▼	11,37	+
IN 3	▼	35,95	▼	26,82	▼	19,22	▼	62,16	+++
IN 4	+	-31,65	+	-0,26	▼	1,87	+	-60,32	0
IN 6	▼	32,87	+	-10,52	▼	5,58	▼	14,79	+++
IN 7	▼	18,53	+	-7,28	Ø	0	▼	n.b.	0
IN 9	▼	50,23	▼	4,50	Ø	0	▼	65,84	+++
IN 10	+	-11,91	+	-28,18	+	-41,95	▼	31,49	0
IN 11	+	-3,71	▼	20,00	Ø	0	▼	49,78	+
IN 12	▼	33,96	▼	46,18	Ø	0	+	-8,06	0
IN 13	▼	29,93	Ø	0	Ø	0	▼	77,14	+
IN 14	▼	29,02	▼	16,86	▼	40,54	▼	12,16	+
IN 15	▼	71,79	▼	27,30	Ø	4,55	▼	49,49	+
IN 16	▼	95,35	▼	92,35	Ø	0	▼	92,36	+++
IN 17	▼	38,67	▼	35,62	Ø	0	▼	23,42	+
IN 18	▼	6,46	▼	39,78	▼	51,76	+	-123,44	+
AL 1	▼	44,46	▼	45,03	▼	56,33	▼	38,46	0
$Patienten_{insgesamt}$	17		17		17		17		17
Reduktion (n)	14		12		7		14		12
Anstieg (n)	3		4		1		3		-
Unverändert (n)	-		1		9		-		5

Tab. 11 a Übersicht einzelne Patienten nach Effekt der Behandlung

TT = Taschentücher, **NAB** = Nasenatmungsbehinderung, $\mathbf{Red_{TT\%}}$ = Reduktion Taschentücher in %, $\mathbf{Red_{Sek\%}}$ = Reduktion Sekretion in %, $\mathbf{Red_{NAB\%}}$ = Reduktion Nasenatmungsbehinderung in %, $\mathbf{Red_{Nies\%}}$ = Reduktion Niesen in %, **SB** = Subjektive Bewertung insgesamt nach Abschluss der Studie, ▼= Reduktion, **+** = Anstieg, **Ø** = keine Änderung, **n** = Anzahl

Bei den Ergebnissen der Tagebuchauswertungen ergab sich bei 14 der 17 Patienten (82,4 %) nach Behandlung eine Reduktion des **Taschentuchverbrauches**, bei 3 Patienten (17,6 %) ein Anstieg (s. Tab. 11 a, 16 a, Abb. 19).

Bei 12 der 17 Patienten (70,6 %) zeigte sich nach Behandlung eine Reduktion der **Sekretion**, bei 4 Patienten (23,5 %) ergab sich ein Anstieg und bei 1 Patient (5,9 %) keine Änderung der Sekretion (s. Tab. 11 a, 16 a, Abb. 24).

Bei 7 der 17 Patienten (41,2 %) ergab sich nach Behandlung eine Reduktion der **Nasenatmungsbehinderung**, bei 1 Patient (5,9 %) ein Anstieg und bei 9 Patienten (52,9 %) keine Änderung der Nasenatmungsbehinderung (s. Tab. 11 a, 16 a, Abb. 29).

Bei 14 der 17 Patienten (82,4 %) zeigte sich nach Behandlung eine Reduktion der **Niesereignisse**, bei 3 Patienten (17,6 %) ein Anstieg der Niesanzahl (s. Tab. 11 a, 16 a, Abb. 34).

Die genaue Verteilung der Patienten (Reduktion, Anstieg oder unveränderter Befund) für die verschiedenen Gruppen und Parameter ist in Tab. 19 (s. 3.2.2, S. 88) zu finden.

3.2.1.3 Taschentuchverbrauch

Bei der Auswertung des Taschentuchverbrauches zeigte sich für die einzelnen Patienten betrachtet ein durchschnittlicher Taschentuchverbrauch pro Tag **vor der Behandlung** zwischen 8,43 (± 1,34) und 42,50 (± 6,43) und **nach der Behandlung** zwischen 1,98 (± 1,70) und 30,76 (± 6,53). Die durchschnittliche Reduktion des Taschentuchverbrauches (Differenz aus Werten vor und nach Behandlung) lag zwischen -6,92 (Anstieg) und 40,52 Taschentüchern und zwischen -31,65 % (Anstieg) und 95,35 % (s. Tab. 12, Abb. 19).

Patient	Anzahl TT Mittelwert$_{vor}$	±	Anzahl TT Mittelwert$_{nach}$	±	Reduktion um Anzahl$_D$	Reduktion um %
IN 1	39,43	8,13	24,95	18,31	14,48	36,72
IN 2	9,50	2,10	5,89	2,93	3,61	37,96
IN 3	19,93	4,30	12,76	2,29	7,17	35,95
IN 4	21,86	2,82	28,78	4,01	-6,92	-31,65
IN 6	8,36	1,82	5,61	0,82	2,75	32,87
IN 7	36,93	6,08	30,76	6,53	6,17	18,53
IN 9	20,07	2,53	9,99	2,43	10,08	50,23
IN 10	21,86	4,49	24,46	4,55	-2,60	-11,91
IN 11	11,14	1,83	11,55	2,01	-0,41	-3,71
IN 12	8,64	1,08	5,71	1,37	2,93	33,96
IN 13	23,43	2,71	16,89	3,67	6,54	29,93
IN 14	13,79	3,60	9,79	2,07	4,00	29,02
IN 15	19,50	1,79	5,76	1,64	13,74	71,79
IN 16	42,50	6,43	1,98	1,70	40,52	95,35
IN 17	14,79	4,08	9,07	3,73	5,72	38,67
IN 18	28,50	8,86	26,66	5,88	1,84	6,46
AL 1	8,43	1,34	4,68	2,81	3,75	44,46
Gruppe B	24,52	14,48	8,78	5,10	15,74	42,57
Gruppe K	13,88	4,99	7,48	2,32	6,40	35,47
Gruppe BK	17,79	10,79	13,12	12,28	4,67	27,24
Gruppe KB	27,23	7,61	20,41	9,06	6,92	27,04
Alle	20,51	10,89	12,85	10,32	7,66	31,69

Tab. 12 Mittelwerte Taschentuchverbrauch vor und nach Behandlung

Anzahl TT Mittelwert$_{vor}$ = Mittelwert aus Anzahl Taschentücher vor der 1. Behandlung (Tag -14 bis -1), **Anzahl TT Mittelwert$_{nach}$** = Mittelwert aus Anzahl Taschentücher nach der Behandlung (Tag 0-84), **(±)** = dazugehörige Standardabweichung, **Reduktion um Anzahl$_D$** = durchschnittliche Reduktion der verbrauchten Taschentücher (Anzahl)

Die Verminderung des Taschentuchverbrauches (14 Patienten) lag zwischen 1,84 und 40,52 TT (6,46 % und 95,35 %), die Erhöhung des Taschentuchverbrauches (3 Patienten) nach Behandlung zwischen 0,41 und 6,92 TT (3,71 % und 31,65 %, s. Tab. 12, Abb. 19).

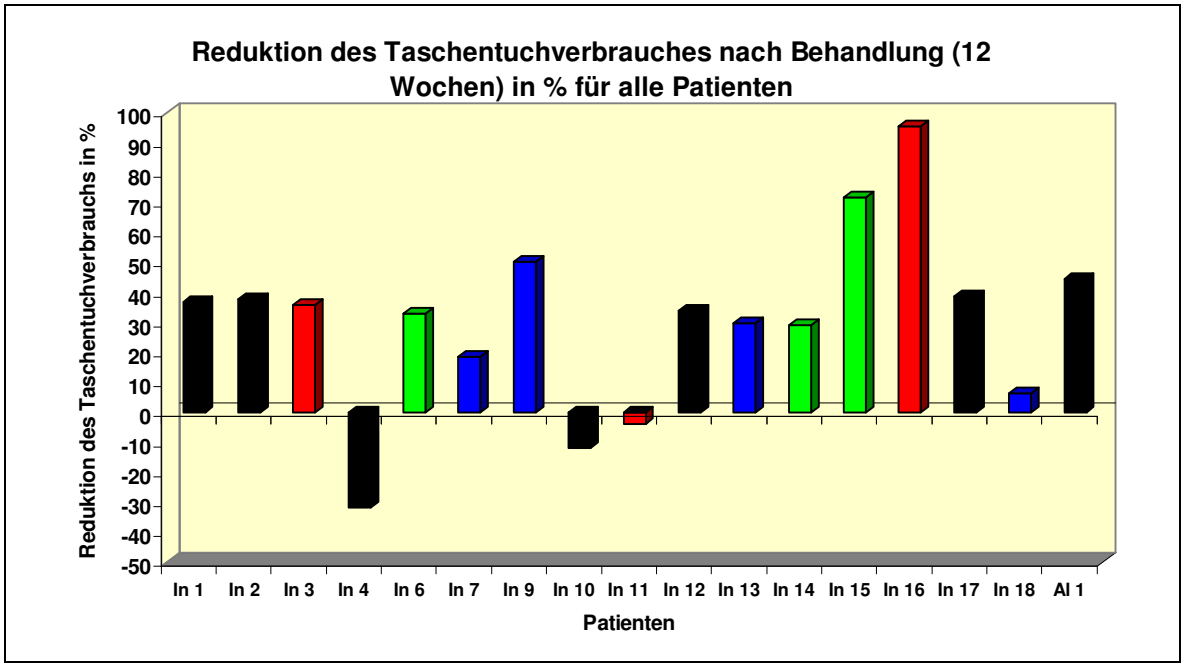


Abb. 19 Darstellung der Reduktion des Taschentuchverbrauchs in % für alle Patienten

ROT = Gruppe B, GRÜN = Gruppe K, SCHWARZ = Gruppe BK, BLAU = Gruppe KB

Für alle 17 Patienten zusammengenommen ergab sich ein durchschnittlicher Taschentuchverbrauch pro Tag **vor der Behandlung** von 20,51 (± 10,89) und von 12,85 (± 10,32) **nach der** Behandlung. Die durchschnittliche Reduktion des Taschentuchverbrauches (Differenz aus Werten vor und nach Behandlung) lag bei 7,66 Taschentüchern und 31,69 % (s. Tab. 12).

Um neben der Aussage zur *Höhe* des Taschentuchverbrauches (sowie der nasalen Sekretion, der Nasenatmungsbehinderung, der Niesereignisse) *vor und nach Behandlung* auch eine Aussage über den *zeitlichen Verlauf* des Behandlungseffektes machen zu können, wurde eine grafische Darstellung mit Zeitachse gewählt, von der (für die einzelnen Patienten betrachtet) in den folgenden Abschnitten pro Gruppe ein Fallbeispiel gezeigt wird. Die entsprechenden Datentabellen finden sich im Anhang (s. Tab. 49 bis 52, S. 184-185).

- **IN 16 (= Fallbeispiel Gruppe B):**

Die durchschnittliche Anzahl verbrauchter Taschentücher (TT) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 42,50 ± 6,43 TT; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 1,98 ± 1,70 TT. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Anzahl verbrauchter TT um 40,52. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 95,35 %** nach Behandlung (s. Abb. 20, Tab. 12, s. Tab. 49).

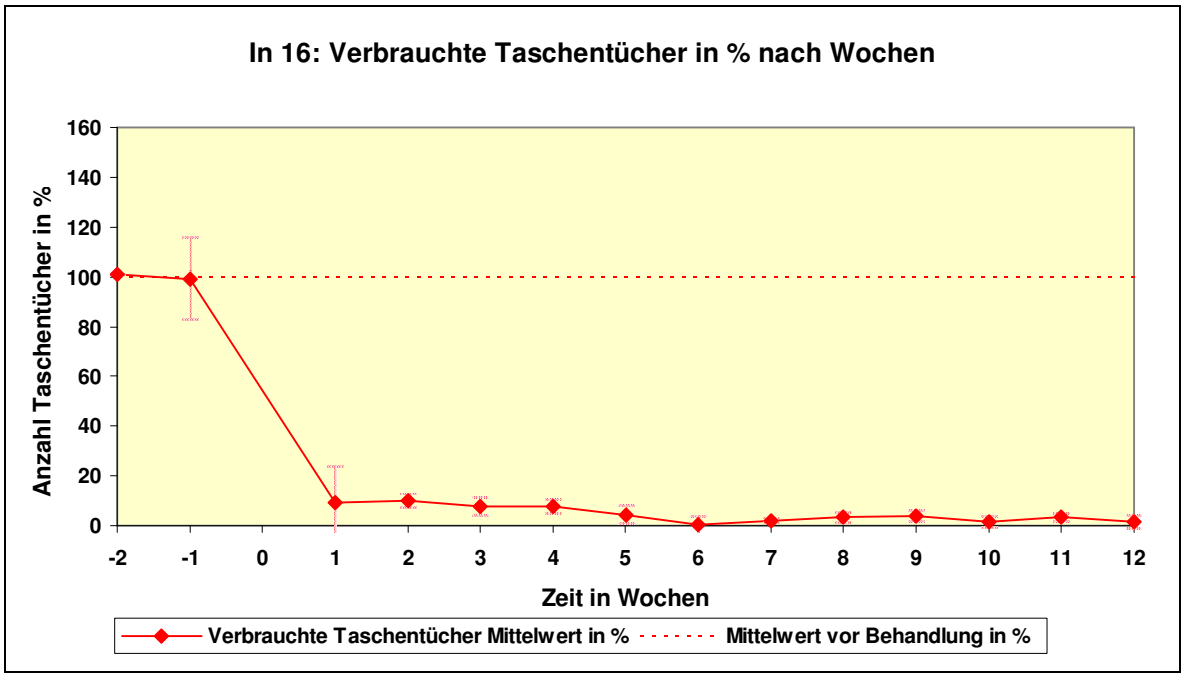


Abb. 20 Zeitlicher Verlauf des Taschentuchverbrauches Patient IN 16 (Gruppe B), Mittelwerte mit Standardabweichung

- **IN 14 (= Fallbeispiel Gruppe K):**

Die durchschnittliche Anzahl verbrauchter TT vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 13,79 ± 3,60 TT; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 9,79 ± 2,07 TT. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Anzahl verbrauchter TT um 4,00. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 29,02 %** nach Behandlung (s. Abb. 21, Tab. 12, s. Tab. 49).

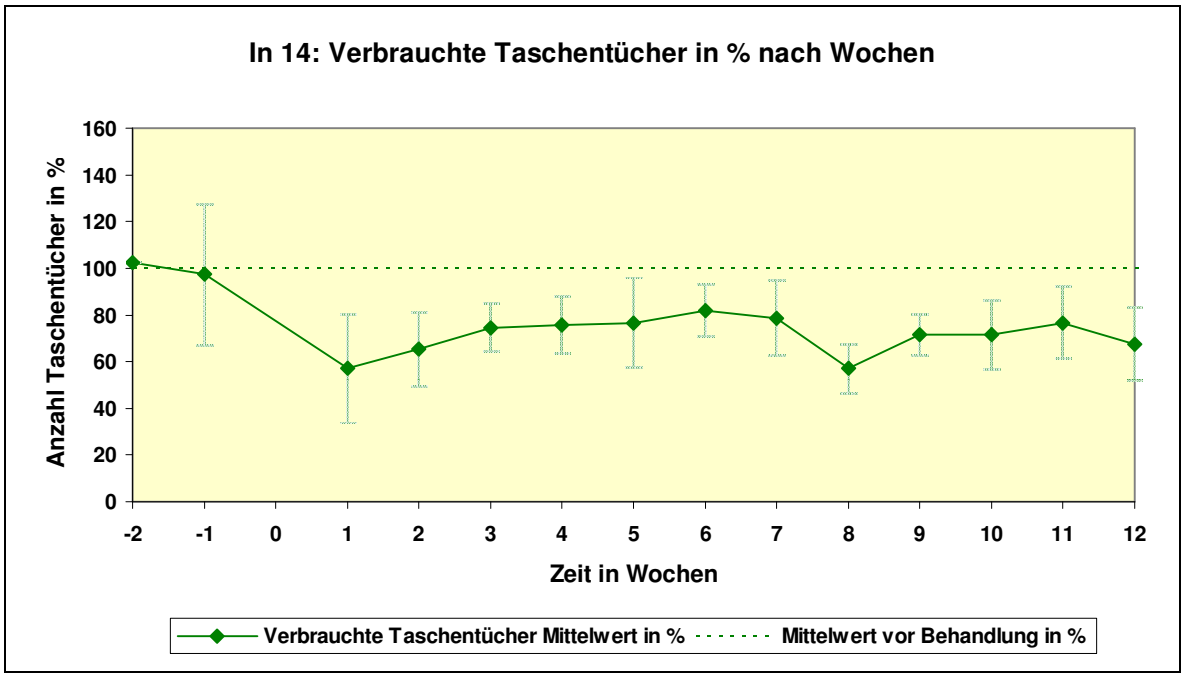


Abb. 21 Zeitlicher Verlauf des Taschentuchverbrauches Patient IN 14 (Gruppe K), Mittelwerte mit Standardabweichung

- **AL 1 (= Fallbeispiel Gruppe BK):**

Die durchschnittliche Anzahl verbrauchter TT vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 8,43 ± 1,34 TT; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 4,68 ± 2,81 TT.

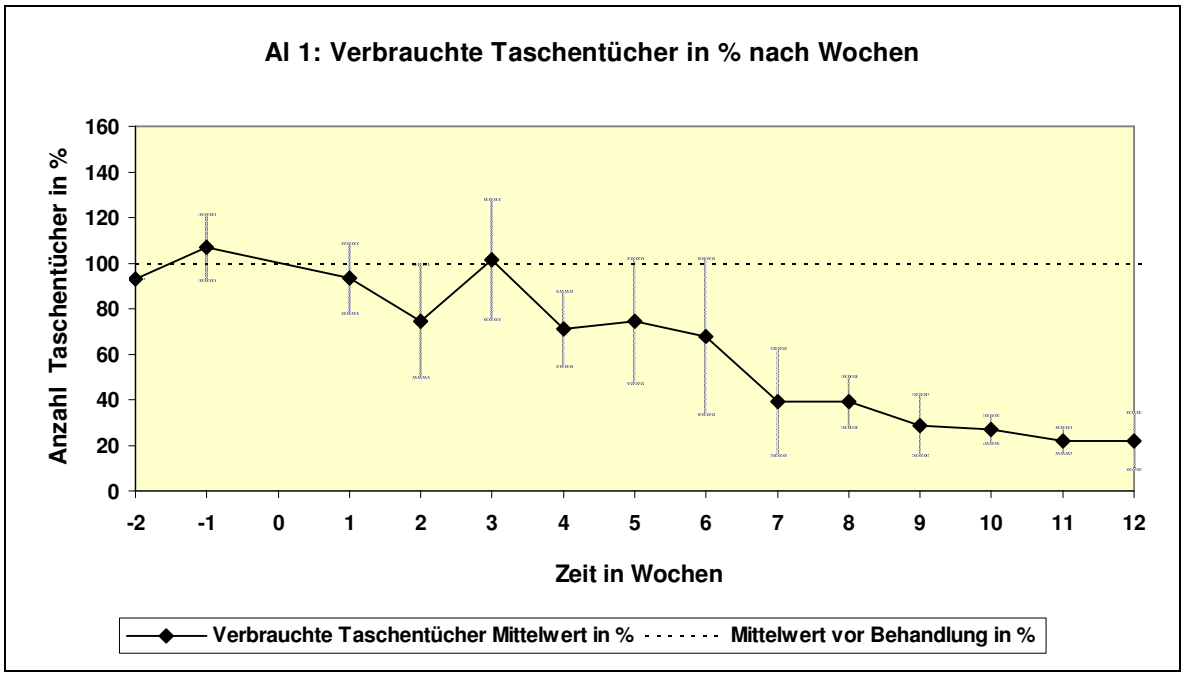


Abb. 22 Zeitlicher Verlauf des Taschentuchverbrauches Patient AL 1 (Gruppe BK), Mittelwerte mit Standardabweichung

Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Anzahl verbrauchter TT um 3,75. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 44,46 %** nach Behandlung (s. Abb. 22, Tab. 12, s. Tab. 49).

- **IN 9 (= Fallbeispiel Gruppe KB):**

Die durchschnittliche Anzahl verbrauchter Taschentücher vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 20,07 ± 2,53 TT; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 9,99 ± 2,43 TT. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Anzahl verbrauchter TT um 10,08. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 50,23 %** nach Behandlung (s. Abb. 23, Tab. 12, s. Tab. 49).

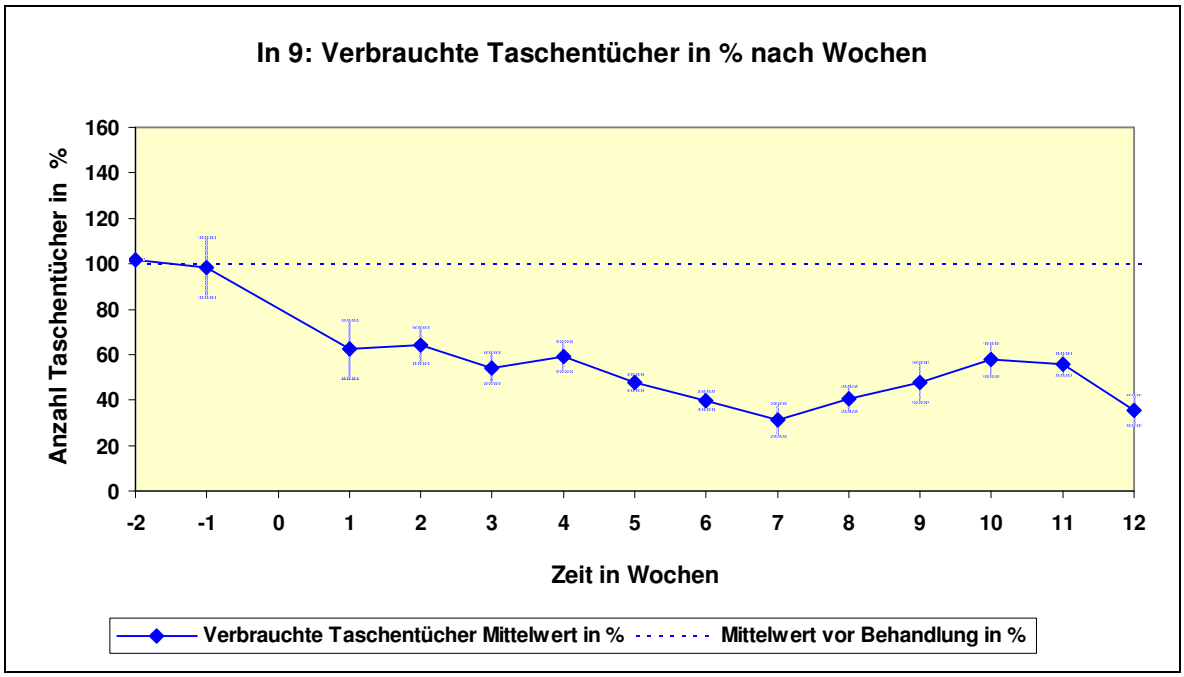


Abb. 23 Zeitlicher Verlauf des Taschentuchverbrauches Patient IN 9 (Gruppe KB), Mittelwerte mit Standardabweichung

3.2.1.4 Nasale Sekretion

Bei der Auswertung der nasalen Sekretion zeigte sich für die einzelnen Patienten betrachtet eine durchschnittliche nasale Sekretion **vor der Behandlung** zwischen 1,50 (± 1,09) und 4,00 (± 0) Skalenpunkten und **nach der Behandlung** zwischen 0,31 (± 0,46) und 4,00 (± 0) Skalenpunkten. Die durchschnittliche Reduktion der nasalen Sekretion (Differenz aus

Werten vor und nach Behandlung) lag zwischen -0,70 (Anstieg) und 3,69 Skalenpunkten und zwischen -28,18 % (Anstieg) und 92,35 % (s. Tab. 13, Abb. 24).

Patient	Sekretion Mittelwert$_{vor}$	±	Sekretion Mittelwert$_{nach}$	±	Reduktion um Anzahl$_D$	Reduktion um %
IN 1	3,36	0,63	2,46	1,17	0,90	26,82
IN 2	2,21	0,58	2,09	0,84	0,12	5,24
IN 3	2,50	0,65	1,83	0,35	0,67	26,82
IN 4	3,07	0,62	3,13	0,34	-0,06	-0,26
IN 6	2,64	0,50	2,92	0,35	-0,28	-10,52
IN 7	3,07	0,27	3,29	0,33	-0,22	-7,28
IN 9	2,30	0	2,20	0,85	0,10	4,50
IN 10	2,47	0,25	3,17	0,22	-0,70	-28,18
IN 11	2,50	0,52	2,00	0	0,50	20,00
IN 12	4,00	0	2,15	0,55	1,85	46,18
IN 13	4,00	0	4,00	0	0	0
IN 14	1,50	1,09	1,25	0,90	0,25	16,86
IN 15	3,93	0,27	2,86	0,36	1,07	27,30
IN 16	4,00	0	0,31	0,46	3,69	92,35
IN 17	3,07	0,92	1,98	0,82	1,09	35,62
IN 18	3,36	0,50	2,02	0,38	1,34	39,78
AL 1	3,36	0,63	1,85	0,73	1,51	45,03
Gruppe B	3,00	0,84	1,38	0,82	1,62	46,39
Gruppe K	2,69	1,16	2,16	0,89	0,53	6,12
Gruppe BK	3,08	0,60	2,28	0,73	0,80	24,70
Gruppe KB	3,18	0,68	2,60	0,90	0,58	13,37
Alle	3,02	0,76	2,14	0,91	0,88	23,96

Tab. 13 Mittelwerte Sekretion vor und nach Behandlung

Sekretion Mittelwert$_{vor}$ = Mittelwert aus Werten der nasalen Sekretion (0-4-Skala) vor der 1. Behandlung (Tag -14 bis -1), **Sekretion Mittelwert$_{nach}$** = Mittelwert aus Werten der nasalen Sekretion (0-4-Skala) nach der Behandlung (Tag 0-84), **(±)** = dazugehörige Standardabweichung, **Reduktion um Anzahl$_D$** = durchschnittliche Reduktion der nasalen Sekretion (0-4)

Die Verminderung der nasalen Sekretion (12 Patienten) lag zwischen 0,10 und 3,69 Skalenpunkten (4,50 % und 92,35 %), die Erhöhung der nasalen Sekretion (4 Patienten) nach Behandlung zwischen 0,06 und 0,70 Skalenpunkten (0,26 % und 28,18 %, s. Tab. 13, Abb. 24). Bei 1 Patienten (Gruppe KB) trat keine Änderung nach Behandlung auf.

Für alle 17 Patienten zusammengenommen ergab sich eine durchschnittliche nasale Sekretion **vor der Behandlung** von 3,02 (± 0,76) Punkten und von 2,14 (± 0,91) Punkten **nach der** Behandlung. Die durchschnittliche Reduktion der nasalen Sekretion (Differenz aus Werten vor und nach Behandlung) lag bei 0,88 Skalenpunkten und 23,96 % (s. Tab. 13).

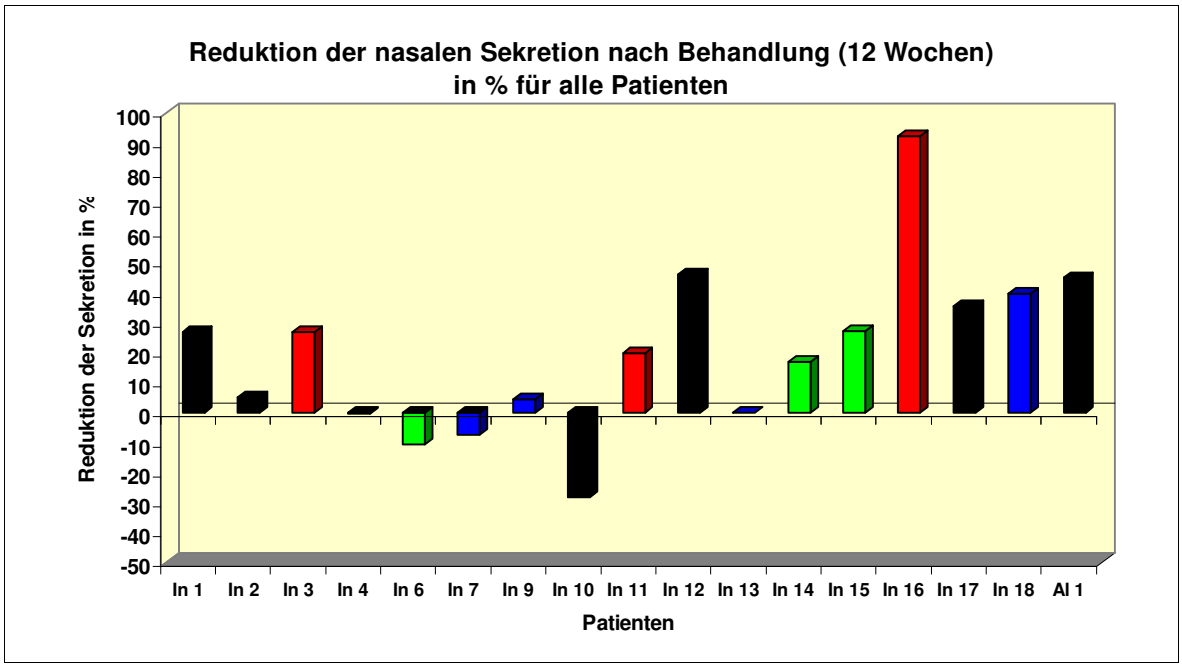


Abb. 24 Darstellung der Reduktion der nasalen Sekretion in % für alle Patienten

ROT = Gruppe B, GRÜN = Gruppe K, SCHWARZ = Gruppe BK, BLAU = Gruppe KB

- **IN 16 (= Fallbeispiel Gruppe B):**

Die durchschnittliche nasale Sekretion (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 4,00 ± 0; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 0,31 ± 0,46 Skalenpunkte. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der nasalen Sekretion in Punkten um 3,69. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 92,35 %** nach Behandlung (s. Abb. 25, Tab. 13, s. Tab. 50).

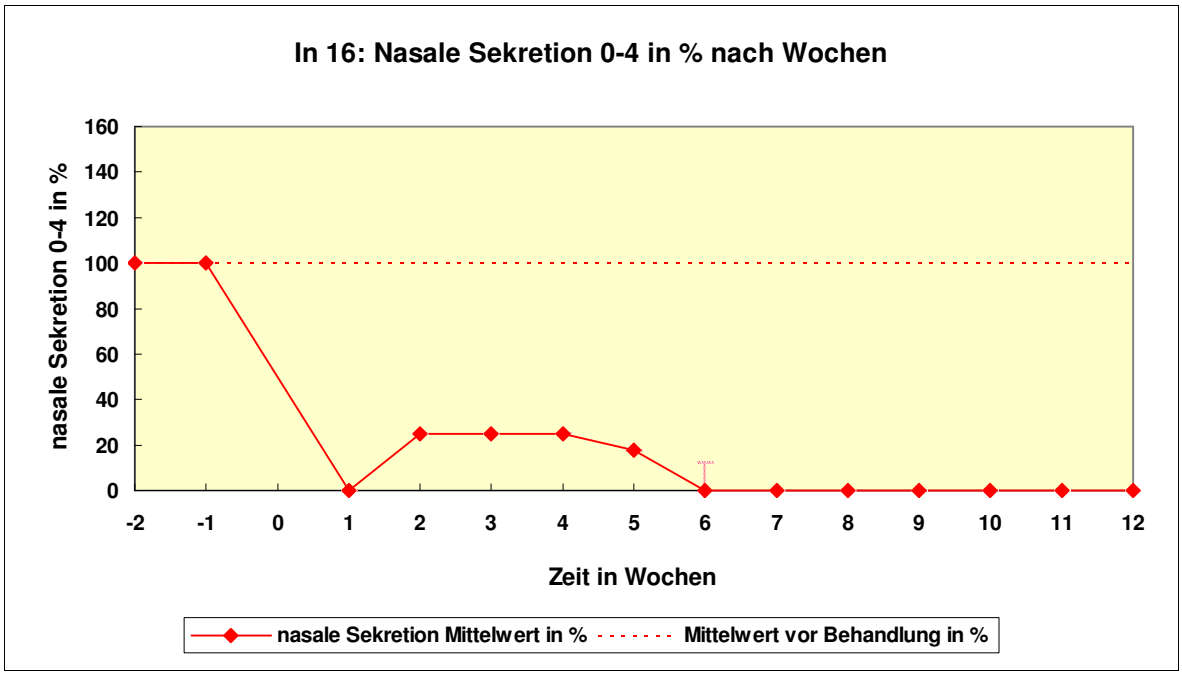


Abb. 25 Zeitlicher Verlauf der nasalen Sekretion Patient IN 16 (Gruppe B), Mittelwerte mit Standardabweichung (Standardabweichung = 0, ausser in Woche 6)

- **IN 14 (= Fallbeispiel Gruppe K):**

Die durchschnittliche nasale Sekretion (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 1,50 ± 1,09; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 1,25 ± 0,90 Skalenpunkte.

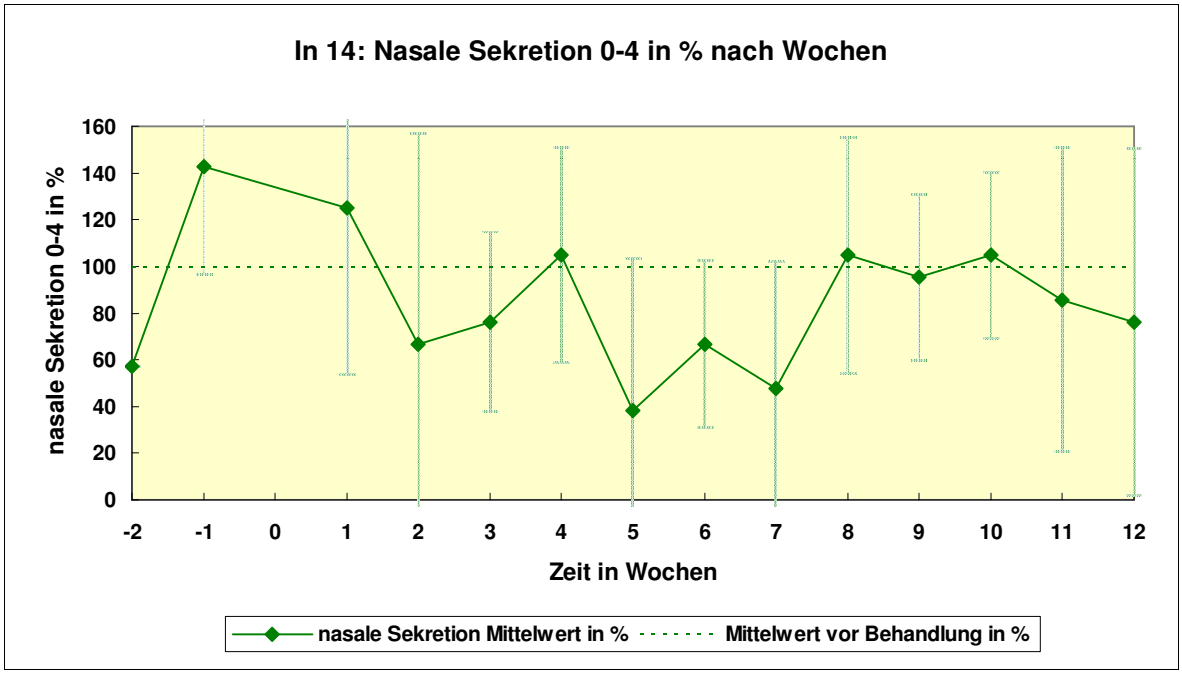


Abb. 26 Zeitlicher Verlauf der nasalen Sekretion Patient IN 14 (Gruppe K), Mittelwerte mit Standardabweichung

Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der nasalen Sekretion in Punkten um 0,25. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 16,86 %** (s. Abb. 26, Tab. 13, 50).

- **AL 1 (= Fallbeispiel Gruppe BK):**

Die durchschnittliche nasale Sekretion (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 3,36 ± 0,63; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 1,85 ± 0,73 Skalenpunkte. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der nasalen Sekretion in Punkten um 1,51. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 45,03 %** (s. Abb. 27, Tab. 13, s. Tab. 50).

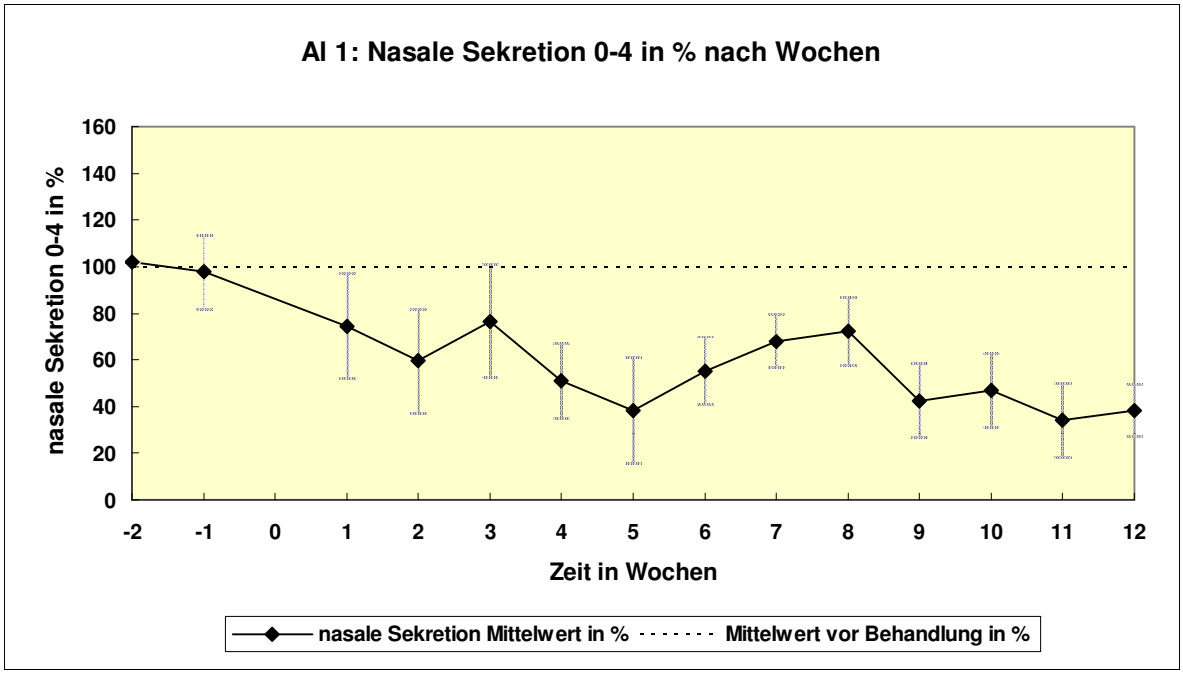


Abb. 27 Zeitlicher Verlauf der nasalen Sekretion Patient AL 1 (Gruppe BK), Mittelwerte mit Standardabweichung

- **IN 9 (= Fallbeispiel Gruppe KB):**

Die durchschnittliche nasale Sekretion (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 2,30 ± 0; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 2,20 ± 0,85 Skalenpunkte. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der nasalen Sekretion in Punkten um 0,10. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 4,50 %** (s. Abb. 28, Tab. 13, s. Tab. 50).

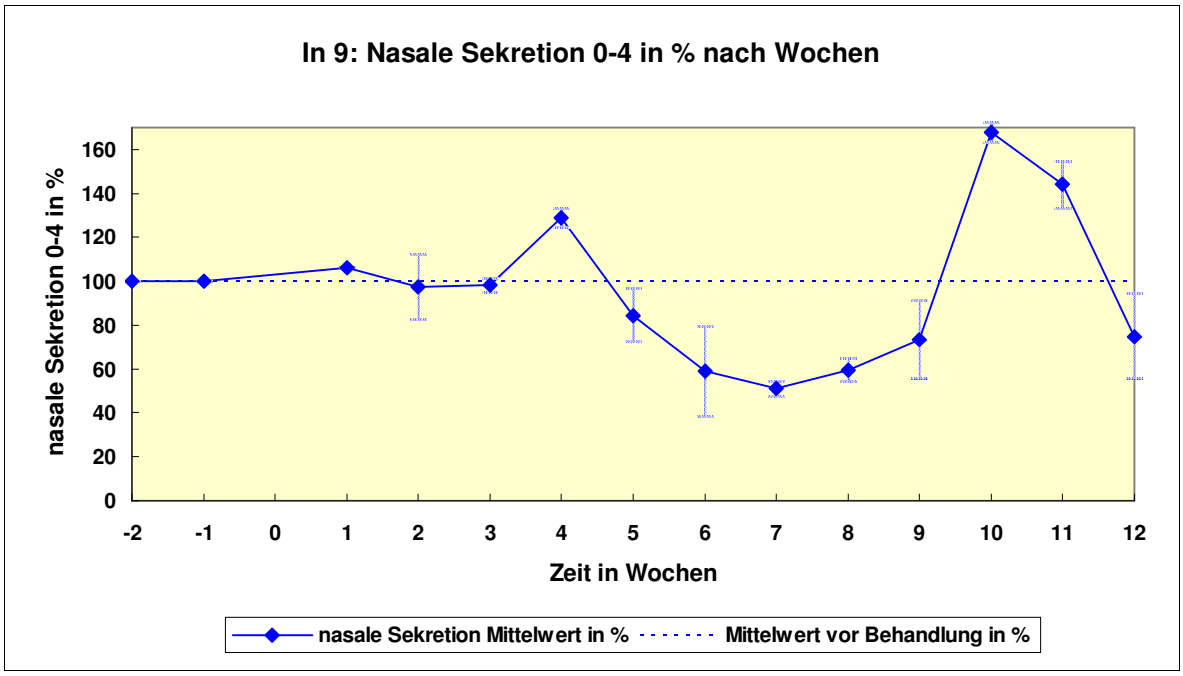


Abb. 28 Zeitlicher Verlauf der nasalen Sekretion Patient IN 9 (Gruppe KB), Mittelwerte mit Standardabweichung

3.2.1.5 Nasenatmungsbehinderung (NAB)

Bei der Auswertung der Nasenatmungsbehinderung (NAB) zeigte sich für die einzelnen Patienten betrachtet eine durchschnittliche NAB **vor der Behandlung** zwischen 0 (± 0) und 3,14 (± 0,53) Skalenpunkten und **nach der Behandlung** zwischen 0 (± 0) und 3,07 (± 0,31) Skalenpunkten. Die durchschnittliche Reduktion der NAB (Differenz aus Werten vor und nach Behandlung) lag zwischen -0,69 (Anstieg) und 1,29 Skalenpunkten und zwischen -41,95 % (Anstieg) und 56,33 % (s. Tab. 14, Abb. 29).

Die Verminderung der Nasenatmungsbehinderung (7 Patienten) lag zwischen 0,01 und 1,29 Skalenpunkten (1,87 % und 56,33 %), die Erhöhung der NAB (1 Patient, BK) nach Behandlung bei 0,69 Punkten (41,95 %, s. Tab. 14, Abb. 29). Bei 9 Patienten ergab sich keine Änderung der NAB nach Behandlung, davon lag bei 7 der 17 Patienten weder vor noch nach Behandlung eine NAB vor.

Patient	NAB Mittelwert$_{vor}$	±	NAB Mittelwert$_{nach}$	±	Reduktion um Anzahl$_D$	Reduktion um %
IN 1	0	0	0	0	0	0
IN 2	2,29	0,47	1,71	0,63	0,58	25,51
IN 3	2,25	0,47	1,82	0,41	0,43	19,22
IN 4	2,07	0,27	2,06	0,30	0,01	1,87
IN 6	3,14	0,53	3,07	0,31	0,07	5,58
IN 7	0	0	0	0	0	0
IN 9	0	0	0	0	0	0
IN 10	1,46	0,23	2,15	0,27	-0,69	-41,95
IN 11	3,00	0	3,00	0	0	0
IN 12	0	0	0	0	0	0
IN 13	0	0	0	0	0	0
IN 14	0,93	1,07	0,55	0,65	0,38	40,54
IN 15	2,00	0	2,00	0,95	0	4,55
IN 16	0	0	0	0	0	0
IN 17	0	0	0	0	0	0
IN 18	1,00	0	0,48	0,50	0,52	51,76
AL 1	2,29	0,47	1,00	0,27	1,29	56,33
Gruppe B	1,75 *(2,63)*	1,40 *(0,46)*	1,61 *(2,41)*	1,26 *(0,63)*	0,14 *(0,22)*	3,59 *(9,66)*
Gruppe K	2,03	1,02	1,84	1,24	0,19	20,90
Gruppe BK	1,16 *(2,03)*	1,08 *(0,37)*	0,81 *(1,61)*	0,90 *(0,55)*	0,35 *(0,42)*	17,97 *(22,72)*
Gruppe KB	0,25 *(1,00)*	0,46 *(0)*	0,18 *(0,48)*	0,39 *(0,50)*	0,07 *(0,52)*	6,57 *(52,38)*
Alle	1,20	1,16	1,03	1,13	0,17	22,64

Tab. 14 Mittelwerte Nasenatmungsbehinderung (NAB) vor und nach Behandlung

NAB Mittelwert$_{vor}$ = Mittelwert aus Werten der NAB (0-4-Skala) vor der 1. Behandlung (Tag -14 bis -1), **NAB Mittelwert$_{nach}$** = Mittelwert aus Werten der NAB (0-4-Skala) nach der Behandlung (Tag 0-84), **(±)** = dazugehörige Standardabweichung, **Reduktion um Anzahl$_D$** = durchschnittliche Reduktion der NAB (0-4) **Gruppe BK und KB: fett gedruckt** = Mittelwerte aus allen Patienten**, Gruppe B, BK und KB: kursiv in Klammern** = Mittelwerte aus Patienten IN 3, IN 11 sowie IN 2, IN 4, IN 10 und AL 1 sowie IN 18 (ohne Patienten mit 0-Werten)

Für alle 17 Patienten zusammengenommen ergab sich eine durchschnittliche Nasenatmungsbehinderung (Skala 0-4) **vor der Behandlung** von 1,20 (± 1,16) Punkten und von 1,03 (± 1,13) Punkten **nach der** Behandlung. Die durchschnittliche Reduktion der NAB (Differenz aus Werten vor und nach Behandlung) lag bei 0,17 Skalenpunkten und 22,64 % (s. Tab. 14).

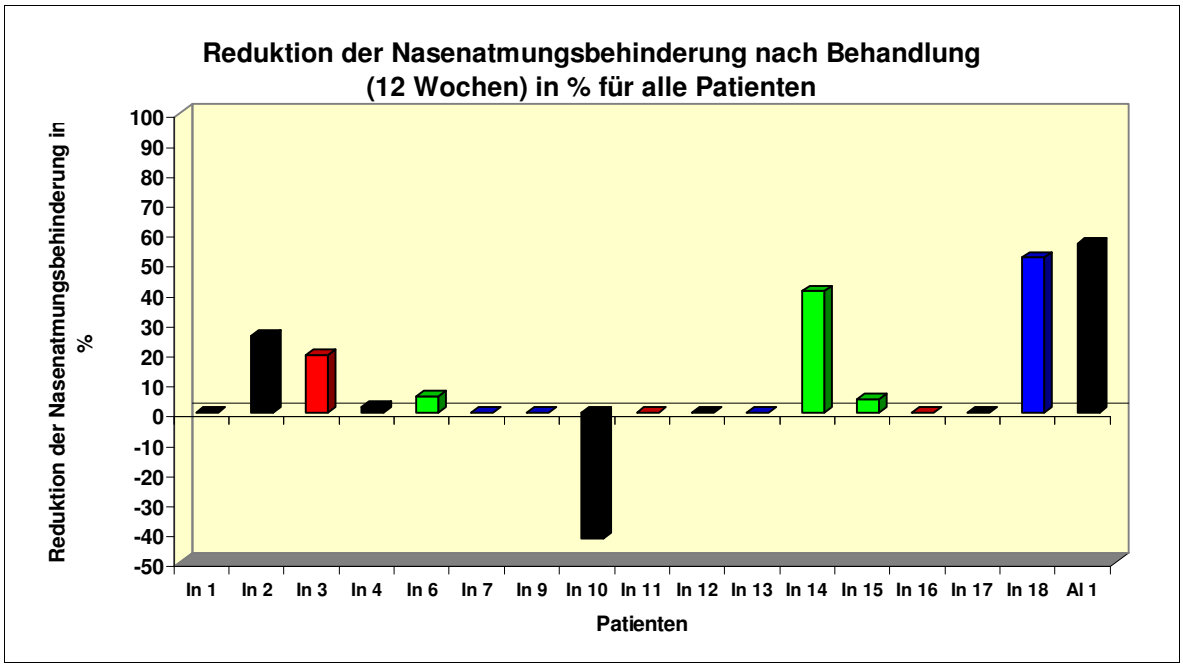


Abb. 29 Darstellung der Reduktion der Nasenatmungsbehinderung in % für alle Patienten

ROT = Gruppe B, GRÜN = Gruppe K, SCHWARZ = Gruppe BK, BLAU = Gruppe KB

- **IN 3 (= Fallbeispiel Gruppe B):**

Die durchschnittliche Nasenatmungsbehinderung (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 2,25 ± 0,47; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 1,82 ± 0,41 Skalenpunkte. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Nasenatmungsbehinderung in Punkten um 0,43. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 19,22 %** (s. Abb. 30, Tab. 14, s. Tab. 51).

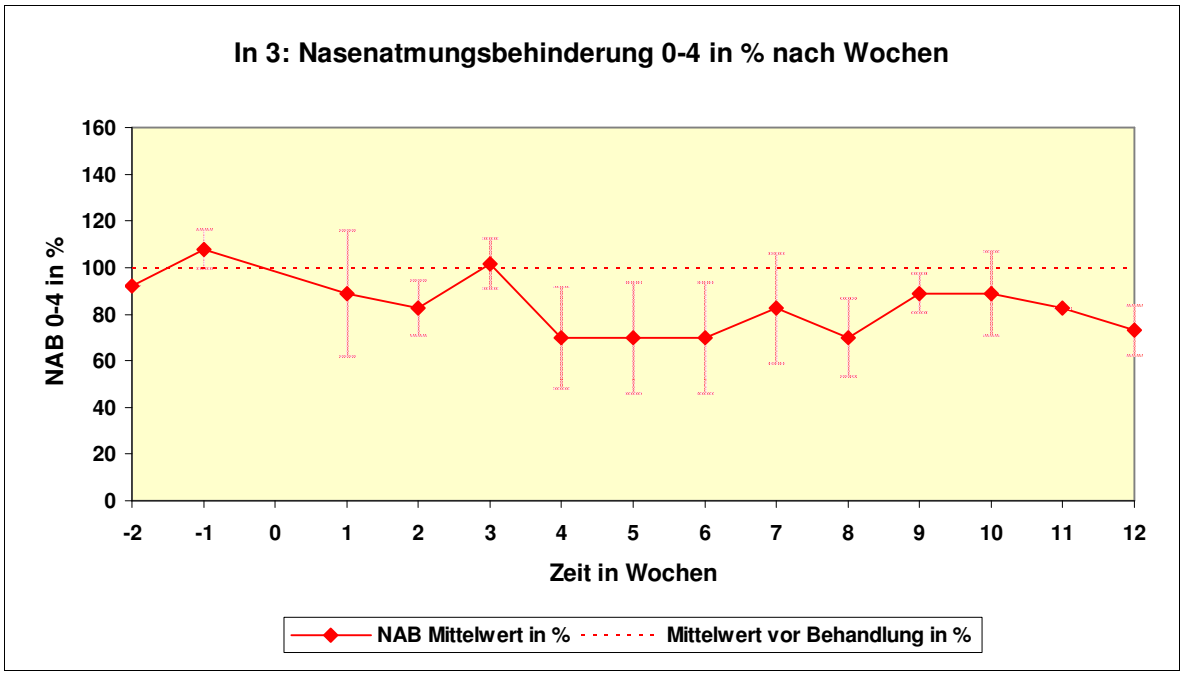


Abb. 30 Zeitlicher Verlauf der Nasenatmungsbehinderung Patient IN 3 (Gruppe B), Mittelwerte mit Standardabweichung

- **IN 14 (= Fallbeispiel Gruppe K):**

Die durchschnittliche Nasenatmungsbehinderung (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 0,93 ± 1,07; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 0,55 ± 0,65 Skalenpunkte.

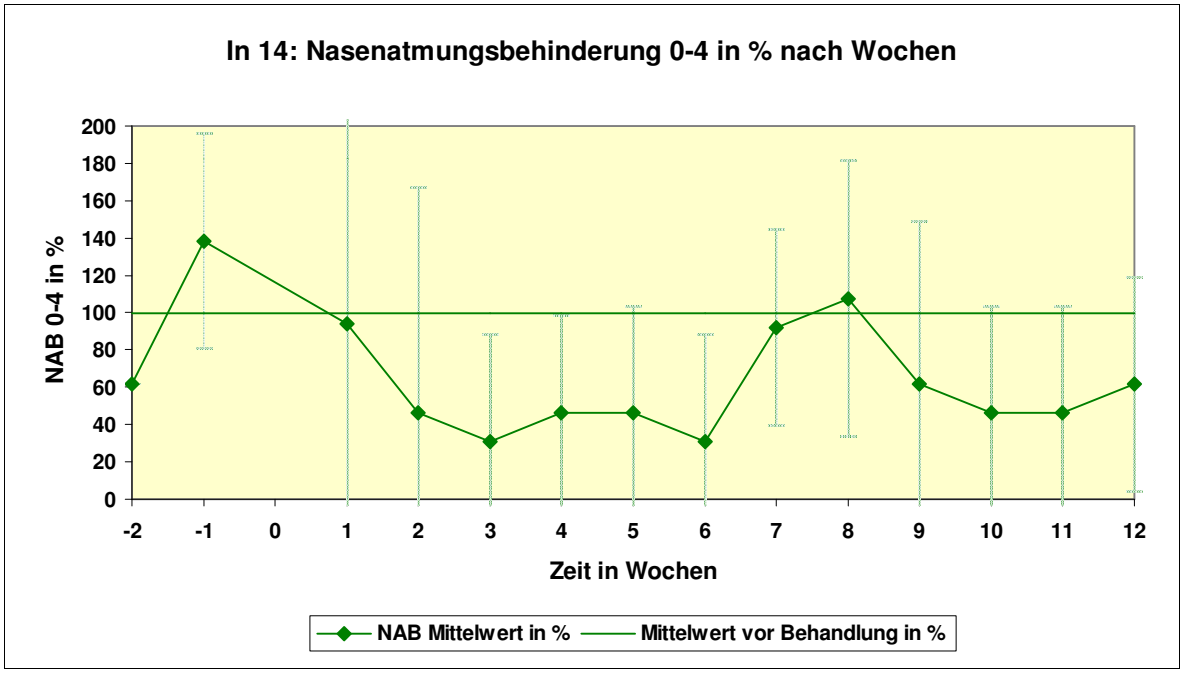


Abb. 31 Zeitlicher Verlauf der Nasenatmungsbehinderung Patient IN 14 (Gruppe K), Mittelwerte mit Standardabweichung

Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Nasenatmungsbehinderung in Punkten um 0,38. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 40,54 %** (s. Abb. 31, Tab. 14, s. Tab. 51).

- **AL 1 (= Fallbeispiel Gruppe BK):**

Die durchschnittliche Nasenatmungsbehinderung (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 2,29 ± 0,47; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 1,00 ± 0,27 Skalenpunkte. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Nasenatmungsbehinderung in Punkten um 1,29. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 56,33 %** (s. Abb. 32, Tab. 14, s. Tab. 51).

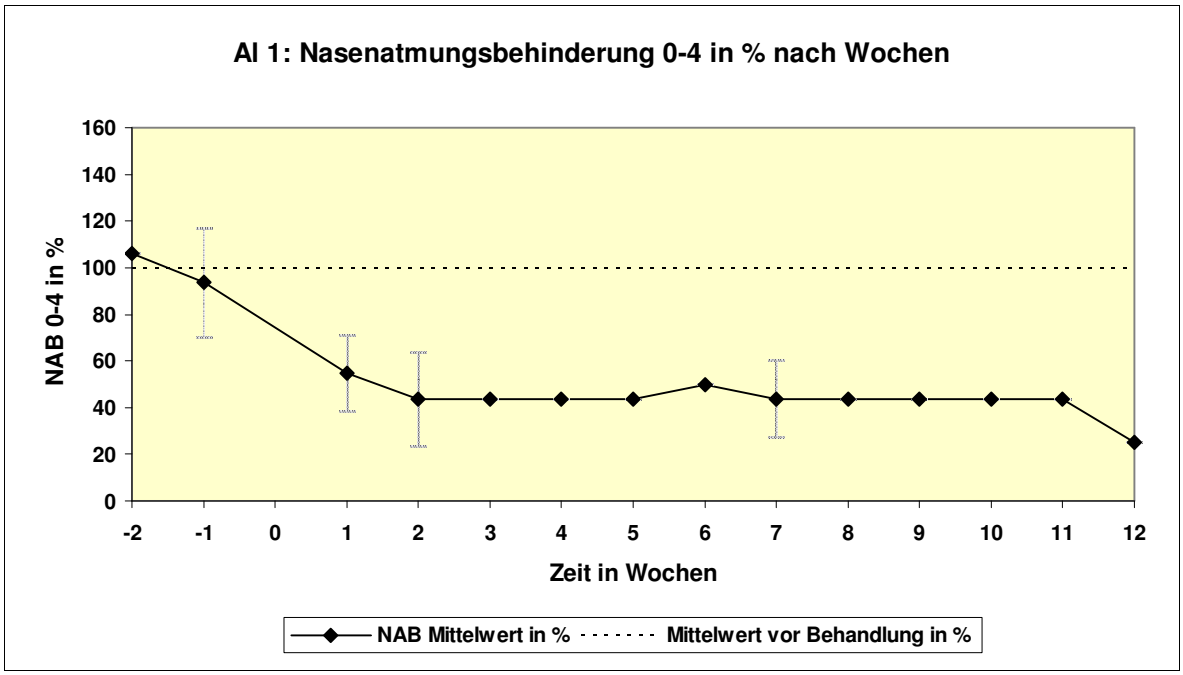


Abb. 32 Zeitlicher Verlauf der Nasenatmungsbehinderung Patient AL 1 (Gruppe BK), Mittelwerte mit Standardabweichung

- **IN 18 (= Fallbeispiel Gruppe KB):**

Die durchschnittliche Nasenatmungsbehinderung (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 1,00 ± 0; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 0,48 ± 0,50 Skalenpunkte. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Nasenatmungsbehinderung in Punkten um 0,52. Bezogen

auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 51,76 %** (s. Abb. 33, Tab. 14, s. Tab. 51).

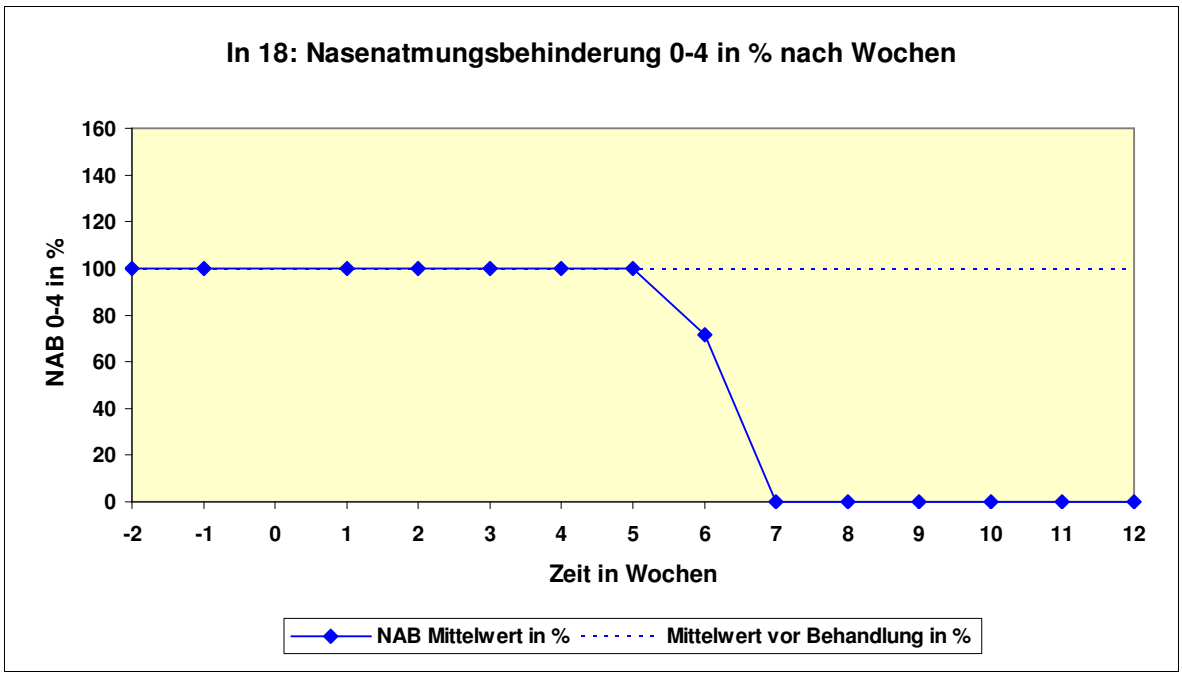


Abb. 33 Zeitlicher Verlauf der Nasenatmungsbehinderung Patient IN 18 (Gruppe KB), Mittelwerte mit Standardabweichung

3.2.1.6 Niesen

Bei der Auswertung der Anzahl der Niesereignisse zeigte sich für die einzelnen Patienten betrachtet eine durchschnittliche Niesanzahl pro Tag **vor der Behandlung** zwischen 0 (± 0) und 12,43 (± 2,82) und **nach der Behandlung** zwischen 0,28 (± 0,46) und 7,54 (± 3,91). Die durchschnittliche Reduktion der Anzahl der Niesereignisse (Differenz aus Werten vor und nach Behandlung) lag zwischen -1,59 (Anstieg) und 5,91 Niesereignissen pro Tag und zwischen -123,44 % (Anstieg) und 92,36 % (s. Tab. 15, Abb. 34).

Die Verminderung der Anzahl der Niesereignisse (13 Patienten) lag zwischen 0,17 und 5,91 (11,37 % und 92,36 %), die Erhöhung der Niesanzahl (4 Patienten) nach Behandlung zwischen 0,18 und 1,59 Niesereignissen (8,06 % und 123,44 %, s. Tab. 15, Abb. 34).

Patient	Anzahl Niesen Mittelwert$_{vor}$	±	Anzahl Niesen Mittelwert$_{nach}$	±	Reduktion um Anzahl$_D$	Reduktion um %
IN 1	12,43	2,82	6,52	5,62	5,91	47,57
IN 2	1,50	1,22	1,33	1,30	0,17	11,37
IN 3	3,14	3,59	1,19	1,40	1,95	62,16
IN 4	1,00	0,96	1,60	1,21	-0,60	-60,32
IN 6	7,00	2,00	5,96	0,68	1,04	14,79
IN 7	0	0	0,28	0,46	-0,28	n.b.
IN 9	0,93	2,64	0,32	0,86	0,61	65,84
IN 10	11,00	4,64	7,54	3,91	3,46	31,49
IN 11	1,64	1,69	0,82	1,15	0,82	49,78
IN 12	2,21	1,12	2,39	1,16	-0,18	-8,06
IN 13	1,25	1,71	0,59	0,80	0,66	77,14
IN 14	1,50	0,76	1,32	0,97	0,18	12,16
IN 15	2,43	0,65	1,29	0,46	1,14	49,49
IN 16	4,93	2,16	0,38	0,74	4,55	92,36
IN 17	5,50	2,82	4,21	2,52	1,29	23,42
IN 18	1,29	3,69	2,88	4,92	-1,59	-123,44
AL 1	6,71	1,14	4,13	2,81	2,58	38,46
Gruppe B	3,24	1,95	0,79	0,65	2,45	68,46
Gruppe K	3,64	2,73	3,38	2,38	0,26	17,74
Gruppe BK	5,77	4,53	3,65	3,08	2,12	17,41
Gruppe KB	0,84	0,91	1,23	1,69	-0,39	-14,21
(ohne IN 7)	*(1,11)*	*(0,88)*	*(1,48)*	*(1,83)*	*(-0,37)*	*(-23,02)*
Alle (mit IN 7)	3,78	3,72	2,52	2,69	1,27	17,53
Alle (ohne IN 7)	*(4,02)*	*(3,70)*	*(2,61)*	*(2,70)*	*(1,41)*	*(20,11)*

Tab. 15 Mittelwerte Anzahl Niesen vor und nach Behandlung

Anzahl Niesen Mittelwert$_{vor}$ = Mittelwert aus Anzahl Niesereignisse vor der 1. Behandlung (Tag -14 bis -1), **Anzahl Niesen Mittelwert$_{nach}$** = Mittelwert aus Anzahl Niesereignisse nach der Behandlung (Tag 0-84), **(±)** = dazugehörige Standardabweichung, **Reduktion um Anzahl$_D$** = durchschnittliche Reduktion der Niesereignisse (Anzahl), n.b. = nicht berechenbar

Für alle 17 Patienten (mit IN 7) zusammengenommen ergab sich eine durchschnittliche Anzahl an Niesereignissen pro Tag **vor der Behandlung** von 3,78 (± 3,72) und von 2,52 (± 2,69) **nach der** Behandlung. Die durchschnittliche Reduktion der Niesanzahl (Differenz aus Werten vor und nach Behandlung) lag bei 1,27 Niesereignissen und 17,53 % (s. Tab. 15). Wenn man Patient IN 7 (kein Niesen, Werte = 0) aus der Berechnung herausnimmt, so ergeben sich andere Ergebnisse (20,11 % durchschnittliche Niesreduktion, s. Tab. 15).

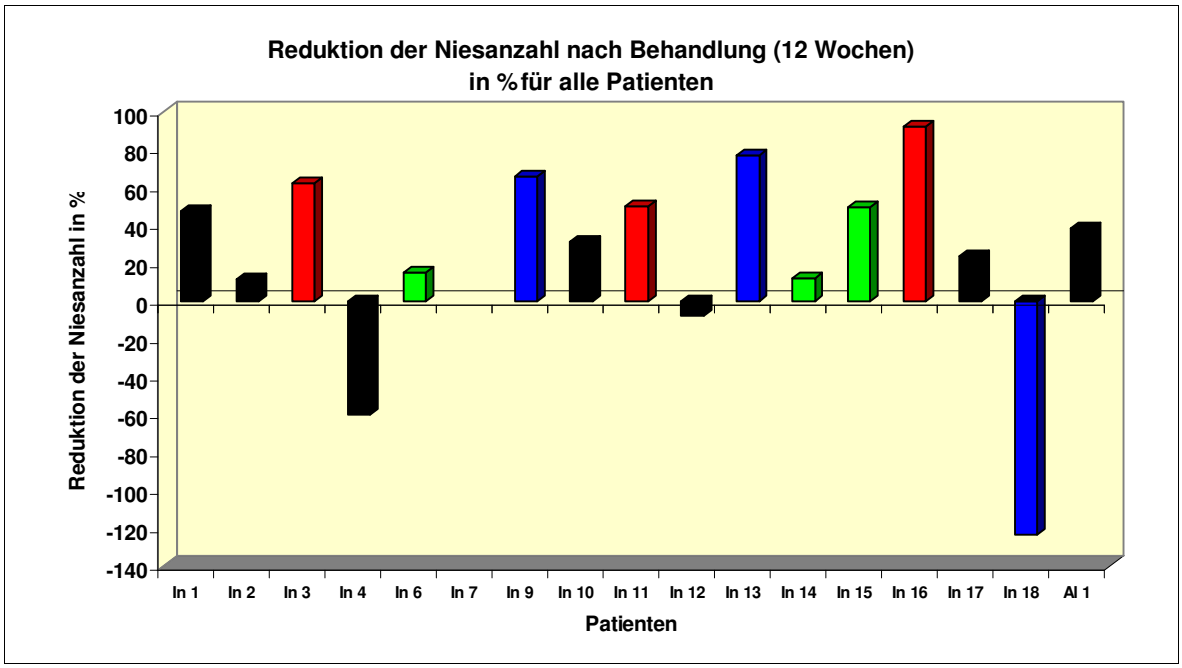


Abb. 34 Darstellung der Reduktion der Niesanzahl in % für alle Patienten

ROT = Gruppe B, GRÜN = Gruppe K, SCHWARZ = Gruppe BK, BLAU = Gruppe KB

- **IN 16 (= Fallbeispiel Gruppe B):**

Die durchschnittliche Niesanzahl pro Tag vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 4,93 ± 2,16; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 0,38 ± 0,74. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Niesanzahl um 4,55. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 92,36 %** nach Behandlung (s. Tab. 15, Abb. 35, s. Tab. 52).

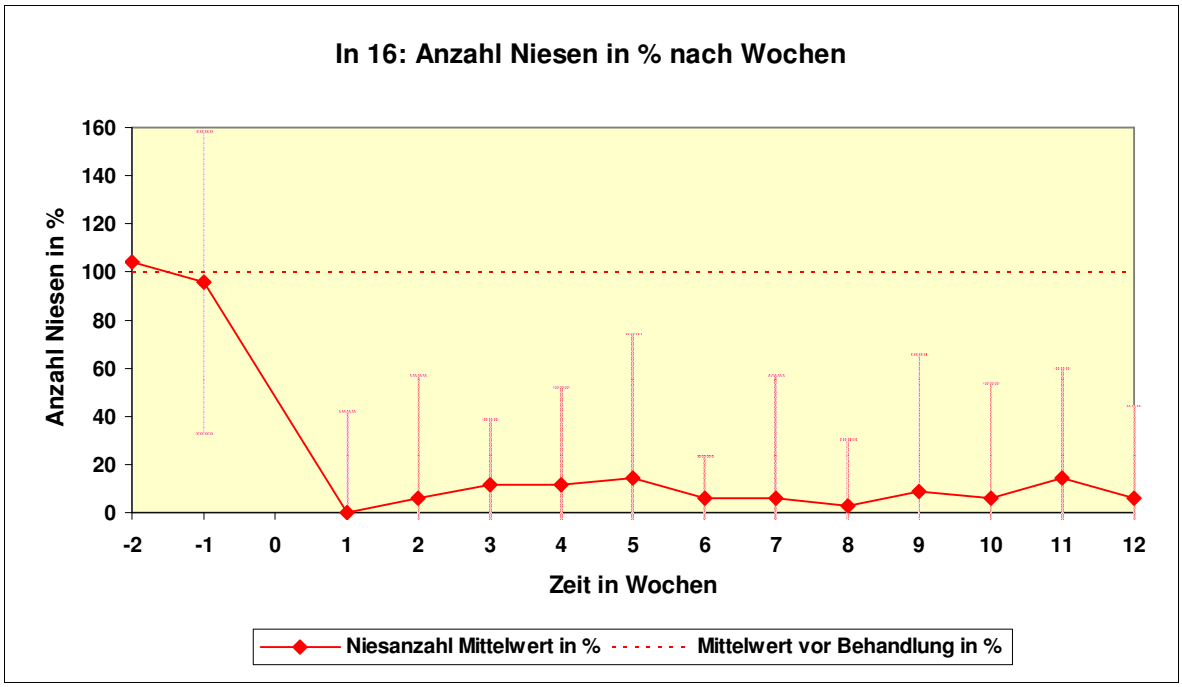


Abb. 35 Zeitlicher Verlauf der Niesanzahl Patient IN 16 (Gruppe B), Mittelwerte mit Standardabweichung

- **IN 14 (= Fallbeispiel Gruppe K):**

Die durchschnittliche Niesanzahl vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 1,50 ± 0,76; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 1,32 ± 0,97.

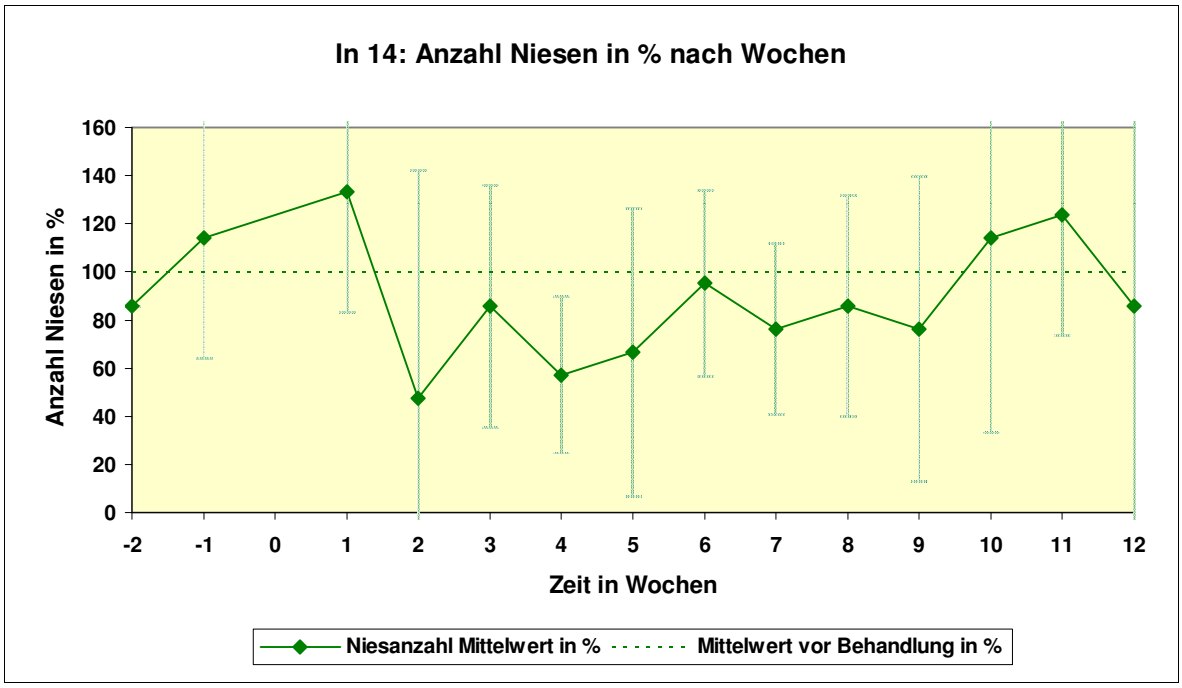


Abb. 36 Zeitlicher Verlauf der Niesanzahl Patient IN 14 (Gruppe K), Mittelwerte mit Standardabweichung

Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Niesanzahl um 0,18. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 12,16 %** (s. Abb. 36, Tab. 15, s. Tab. 52).

- **IN 1 (= Fallbeispiel Gruppe BK):**

Die durchschnittliche Niesanzahl vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 12,43 ± 2,82; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 6,52 ± 5,62. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Niesanzahl um 5,91. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 47,57 %** nach Behandlung (s. Abb. 37, Tab. 15, s. Tab. 52).

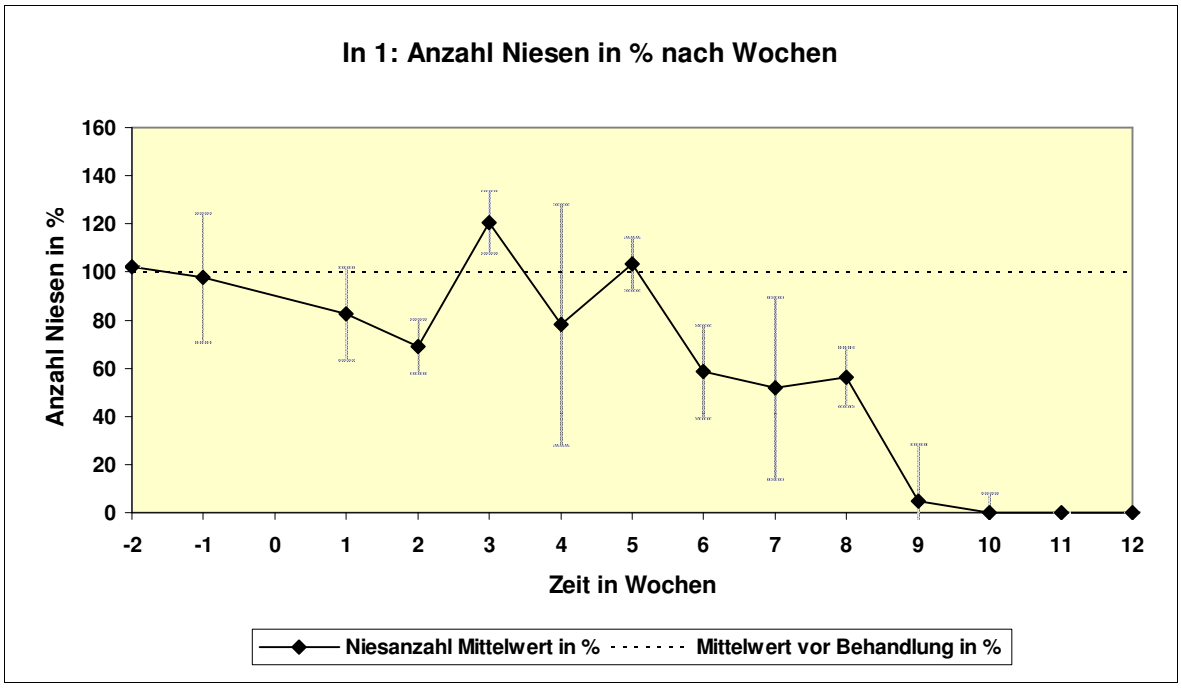


Abb. 37 Zeitlicher Verlauf der Niesanzahl Patient IN 1 (Gruppe BK), Mittelwerte mit Standardabweichung

- **IN 9 (= Fallbeispiel Gruppe KB):**

Die durchschnittliche Niesanzahl vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) betrug 0,93 ± 2,64; nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 0,32 ± 0,86. Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Niesanzahl um 0,61. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 65,84 %** (s. Abb. 38, Tab. 15, s. Tab. 52).

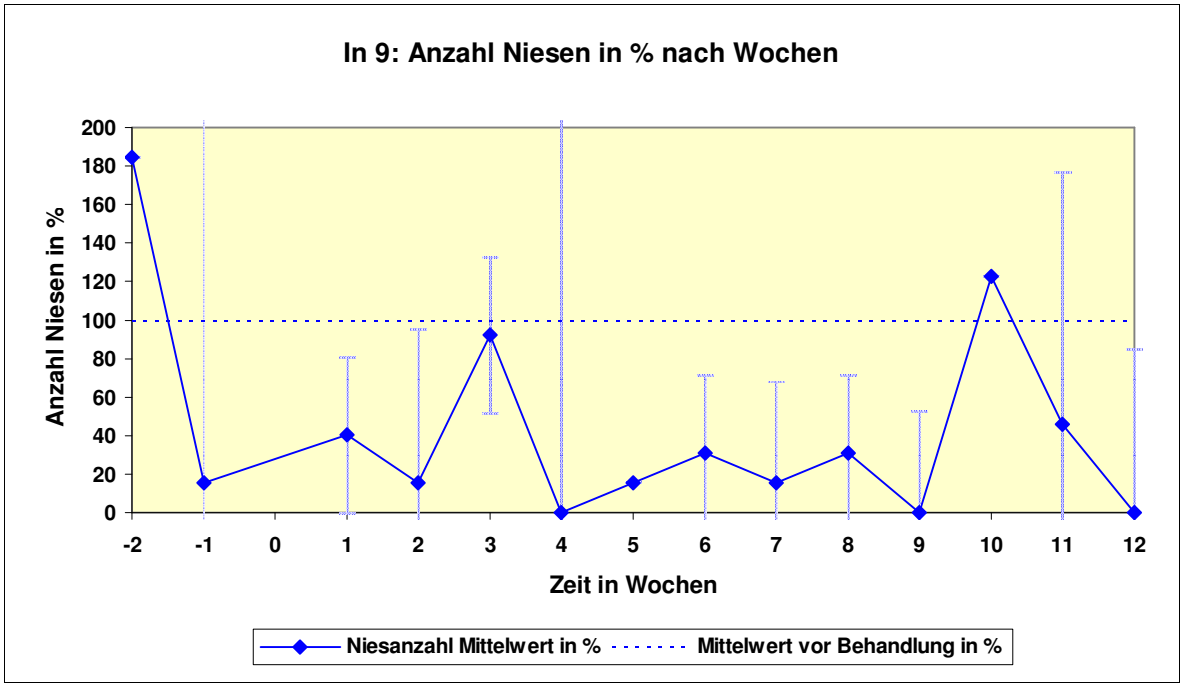


Abb. 38 Zeitlicher Verlauf der Niesanzahl Patient IN 9 (Gruppe KB), Mittelwerte mit Standardabweichung

3.2.1.7 Verteilung der verschiedenen Wirkungen nach Patienten und Gruppen

Beim Taschentuchverbrauch und der Niesanzahl hatten die meisten Patienten eine Wirkung (Reduktion > 0 %, n = 14), gefolgt von der Sekretion (n = 12). Bei der NAB hatten nur 7 Patienten eine Wirkung, 9 Patienten keine Änderung, 1 Patient einen Anstieg (s. Tab. 16 a, 11 a).

Es erfolgte eine Differenzierung zwischen **geringer Wirkung** (= Reduktion um mindestens 15 %), **mittlerer Wirkung** (= Reduktion um mindestens 30 %) und **starker Wirkung** (= Reduktion um mehr als 60 %) bei den verschiedenen Parametern (s. Tab. 16 a). Der Anteil der Patienten mit einer starken Wirkung (s. Tab. 16 a) war dabei in Gruppe B am häufigsten (TT, Sekretion und Niesen), wogegen in Gruppe BK kein Patient in einem der bestimmten Parametern eine starke Wirkung zeigte.

Beim **Taschentuchverbrauch** zeigten 13 Patienten eine geringe, 10 Patienten eine mittlere und 2 Patienten eine starke Wirkung (je 1 Patient Gruppe B und K). Bei der **Nasensekretion** hatten 10 Patienten eine geringe Wirkung, 5 Patienten eine mittlere und 1 Patient (Gruppe B) ein starke Wirkung. 5 Patienten hatten bei der **Nasenatmungsbehinderung** eine geringe Wirkung, 3 Patienten eine mittlere und kein Patient eine starke Wirkung. Beim **Niesen** zeigte sich eine geringe Wirkung bei 10 Patienten, eine mittlere Wirkung bei

9 Patienten und eine starke Wirkung bei 4 der 17 Patienten (je 2 Patienten Gruppe B und KB).

Wirkung	n Patienten Taschentücher (%)	n Patienten Sekretion (%)	n Patienten NAB (%)	n Patienten Niesen (%)
Insgesamt (> 0 %)	**14** (82,4 %)	**12** (70,6 %)	**7** (41,2 %)	**14** (82,4 %)
Gruppe B	*2*	*3*	*1*	*3*
Gruppe K	*3*	*2*	*3*	*3*
Gruppe BK	*5*	*5*	*3*	*5*
Gruppe KB	*4*	*2*	*1*	*2*
Gering (> 15 %)	**13** (92,9 %)	**10** (83,3 %)	**5** (62,5 %)	**10** (76,9 %)
Gruppe B	*2*	*3*	*1*	*3*
Gruppe K	*3*	*2*	*1*	*1*
Gruppe BK	*5*	*4*	*2*	*4*
Gruppe KB	*3*	*1*	*1*	*2*
Mittel (> 30 %)	**10** (71,4 %)	**5** (41,7 %)	**3** (37,5 %)	**9** (69,2 %)
Gruppe B	*2*	*1*	-	*3*
Gruppe K	*2*	-	*1*	*1*
Gruppe BK	*5*	*3*	*1*	*3*
Gruppe KB	*1*	*1*	*1*	*2*
Stark (> 60 %)	**2** (14,3 %)	**1** (8,3 %)	**-**	**4** (30,8 %)
Gruppe B	*1*	*1*	-	*2*
Gruppe K	*1*	-	-	-
Gruppe BK	-	-	-	-
Gruppe KB	-	-	-	*2*
Verschlechterung	**3** (17,6 %)	**4** (23,5 %)	**1** (5,9 %)	**3** (17,6 %)
Gruppe B	*1*	-	-	-
Gruppe K	-	*1*	-	-
Gruppe BK	*2*	*2*	*1*	*2*
Gruppe KB	-	*1*	-	*1*
Keine Änderung	**-**	**1** (5,9 %)	**9** (52,9 %)	**-**
Gruppe B	-	-	*2*	-
Gruppe K	-	-	-	-
Gruppe BK	-	-	*3*	-
Gruppe KB	-	*1*	*3*	-

Tab. 16 a Verteilung der verschiedenen Wirkungen bei allen 17 Patienten, insgesamt und nach Gruppen, **n** = Anzahl

4 von 7 Patienten, bei denen insgesamt in den verschiedenen Parametern eine starke Wirkung erreicht wurde, kamen aus der Gruppe B (s. Tab. 16 a). Am häufigsten trat eine geringe Wirkung bei den Taschentüchern (13 von 14 Patienten, 92,9 %), eine mittlere Wirkung bei den Taschentüchern (10 von 14 Patienten, 71,4 %) und eine starke Wirkung bei der Niesanzahl (4 von 14 Patienten, 30,8 %, s. Tab. 16 a) auf.

Von allen Patienten, die im Studienverlauf **Botulinumtoxin A** als Erstbehandlung bekamen (n = 10), hatten bezüglich des **Taschentuchverbrauches** 70,0 % der Patienten (n

= 7) eine Reduktion und 30,0 % der Patienten (n = 3) einen Anstieg, bei der **nasalen Sekretion** 80,0 % der Patienten (n = 8) eine Reduktion, 20,0 % der Patienten (n = 2) einen Anstieg, bei der **Nasenatmungsbehinderung** 40,0 % der Patienten (n = 4) eine Reduktion, 10,0 % einen Anstieg (n = 1) und 50,0 % der Patienten (n = 5) keine Änderung der Nasenatmungsbehinderung sowie bei den **Niesereignissen** 80,0 % der Patienten (n = 8) eine Reduktion und 20,0 % der Patienten (n = 2) einen Anstieg der Niesereignisse (s. Tab. 16 b).

Wirkung	**n Patienten Taschentücher (%)**	**n Patienten Sekretion (%)**	**n Patienten NAB (%)**	**n Patienten Niesen (%)**
Insgesamt (n = 17, alle Gruppen)	**17**	**17**	**17**	**17**
Wirkung (Reduktion)	*14 (82,4 %)*	*12 (70,6 %)*	*7 (41,2 %)*	*14 (82,4 %)*
Verschlechterung (Anstieg)	*3 (17,6 %)*	*4 (23,5 %)*	*1 (5,9 %)*	*3 (17,6 %)*
Keine Änderung	-	*1 (5,9 %)*	*9 (52,91 %)*	-
Patienten mit BTX-A als Erstmedikation (n = 10, Gruppe B und BK)	**10**	**10**	**10**	**10**
Wirkung (Reduktion)	*7 (70,0 %)*	*8 (80,0 %)*	*4 (40,0 %)*	*8 (80,0 %)*
Verschlechterung (Anstieg)	*3 (30,0 %)*	*2 (20,0 %)*	*1 (10,0 %)*	*2 (20,0 %)*
Keine Änderung	-	-	*5 (50,0 %)*	-
Patienten mit NaCl als Erstmedikation (n = 7, Gruppe K und KB)	**7**	**7**	**7**	**7**
Wirkung (Reduktion)	*7 (100 %)*	*4 (57,1 %)*	*3 (42,9 %)*	*6 (85,7 %)*
Verschlechterung (Anstieg)	-	*2 (28,6 %)*	-	*1 (14,3 %)*
Keine Änderung	-	*1 (14,3 %)*	*4 (57,1 %)*	-

Tab. 16 b Verteilung der verschiedenen Wirkungen bei allen Patienten, insgesamt und nach BTX-A-Anwendung bzw. Kochsalzanwendung, **n** = Anzahl

Die **Gruppe B** war dabei prozentual betrachtet mit einer Verminderung um 42,57 % der Taschentücher, 46,39 % der Sekretion und 68,46 % der Niesereignisse gegenüber den anderen Gruppen im Vorteil. Nur bezüglich der Nasenatmungsbehinderung ergab sich eine Reduktion von nur 9,66 % der Gruppe B gegenüber 20,90 % in Gruppe K, 22,72 % in Gruppe BK und 52,38 % in Gruppe KB (kritisch zu beurteilen, s. 3.2.2.4, S. 91, s. Abb. 39).

Von allen Patienten, die im Studienverlauf **Kochsalz** als Erstbehandlung bekamen (n = 7), hatten bezüglich des **Taschentuchverbrauches** alle Patienten (n = 7) eine Reduktion, bei der **nasalen Sekretion** 57,1 % der Patienten (n = 4) eine Reduktion, 28,6 % der Patienten (n = 2) einen Anstieg und 14,3 % (n = 1) keine Änderung der Sekretion. Bei der **Nasenatmungsbehinderung** zeigten 42,9 % der Patienten (n = 3) eine Reduktion und 57,1

% der Patienten (n = 4) keine Änderung der Nasenatmungsbehinderung, bezüglich der **Niesereignisse** hatten 85,7 % der Patienten (n = 6) eine Reduktion und 14,3 % der Patienten (n = 1) einen Anstieg der Niesanzahl (s. Tab. 16 b).

Die **Gruppe K** war dabei prozentual betrachtet mit einer Verminderung um 35,47 % der Taschentücher und 17,74 % der Niesereignisse (ähnlich der Gruppe BK mit 17,41 % Niesreduktion) bei diesen Parametern an zweiter Stelle. Bei der Sekretion ergab sich eine Reduktion von nur 6,12 % (= Gruppe mit geringster Wirkung) und bei der NAB von 20,90 %, was nach der Gruppe KB und BK die dritte Stelle war (geringste Wirkung Gruppe B mit 9,66 % Reduktion, s. Abb. 39).

3.2.1.8 Trockene Nase

7 Patienten (41,2 %) hatten im gesamten Studienverlauf keine Probleme mit einer trockenen Nase, 2 Patienten (11,8 %) machten keine Angaben im Nasentagebuch (s. Tab. 17).

Patient	Trockene Nase VOR Behandlung	Trockene Nase NACH Behandlung	Veränderung vor und nach Behandlung	Keine trockene Nase insgesamt	Keine Angaben (k.A.)
IN 1	X	X		-	-
IN 2	X	X	-	-	-
IN 3	X	X	-	-	-
IN 4	-	-	-	X	-
IN 6	X	X	X	-	-
IN 7	-	-	-	X	-
IN 9	-	-	-	X	-
IN 10	-	-	-	X	-
IN 11	X	-	X	-	-
IN 12	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	X
IN 13	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	X
IN 14	-	X	X	-	-
IN 15	X	X	X	-	-
IN 16	-	-	-	X	-
IN 17	-	-	-	X	-
IN 18	-	-	-	X	-
AL 1	X	X	X	-	-
Summe Pat.	7/17	7/17	5/17	7/17	2/17
Gruppe B	2/3	1/3	1/3	1/3	-
Gruppe K	2/3	3/3	3/3	-	-
Gruppe BK	3/7	3/7	1/7	3/7	1/7
Gruppe KB	-	-	-	3/4	1/4

Tab. 17 Übersicht der Patienten bezüglich des Symptoms trockene Nase

k.A. = keine Angaben im Nasentagebuch

6 der 17 Patienten (35,3 %) litten sowohl vor als auch nach der Behandlung an trockener Nase. Je 1 Patient (5,9 %) litt vor der Behandlung an trockener Nase und nach Behandlung nicht mehr bzw. umgekehrt. Bei 5 der 17 Patienten (29,4 %) änderte sich die Trockenheit der Nase nach Behandlung (s. Tab. 17), wobei bei 4 Patienten eine **Besserung** auftrat *[**IN 6** an 3/14 Tagen (21,4 %) vor und an 9/84 Tagen (10,7 %) nach; **IN 15** an 4/14 Tagen (25,8 %) vor und an 15/84 Tagen (17,8 %) nach; **AL 1** an 6/14 Tagen (42,9 %) vor und an 4 von 84 (4,8 %) Tagen nach; **IN 11** an allen 14 Tagen (100 %) vor und keine trockene Nase (0 %) nach Behandlung]*. Bei 1 Patient zeigte sich eine **Verschlechterung** des Symptoms *[**IN 14** keine trockene Nase vor (0 %) und an 8/84 Tagen (9,5 %) nach Behandlung]*.

3.2.1.9 Nasenbluten (NB) und Riechstörungen (RS)

10 der 17 Patienten (58,8 %) hatten im gesamten Studienverlauf keine Probleme mit Nasenbluten oder Riechstörungen. 2 Patienten (11,8 %) machten keine Angaben im Nasentagebuch (s. Tab. 18).

Patient	NB oder RS VOR Behandlung	NB oder RS NACH Behandlung	Veränderung vor und nach Behandlung	Kein Symptom insgesamt	Keine Angaben (k.A.)
IN 1	X	X	X	-	-
IN 2	-	-	-	X	-
IN 3	X	X	X	-	-
IN 4	-	-	-	X	-
IN 6	X	X	X	-	-
IN 7	-	-	-	X	-
IN 9	X	X	X	-	-
IN 10	-	-	-	X	-
IN 11	-	-	-	X	-
IN 12	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	X
IN 13	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	X
IN 14	-	-	-	X	-
IN 15	-	-	-	X	-
IN 16	X	-	X	-	-
IN 17	-	-	-	X	-
IN 18	-	-	-	X	-
AL 1	-	-	-	X	-
Summe Pat.	5/17	4/17	5/17	10/17	2/17
Gruppe B	2/3	1/3	2/3	1/3	-
Gruppe K	1/3	1/3	1/3	2/3	-
Gruppe BK	1/7	1/7	1/7	5/7	1/7
Gruppe KB	1/4	1/4	1/4	2/4	1/4

Tab. 18 Übersicht der Patienten bezüglich der Symptome Nasenbluten und Riechstörungen

k.A. = keine Angaben im Nasentagebuch

4 der 17 Patienten (23,5 %) litten sowohl vor als auch nach der Behandlung an Nasenbluten oder Riechstörungen. 1 Patient (5,9 %) litt vor der Behandlung an Nasenbluten oder Riechstörungen (an 6/14 Tagen [42,9 %]) und nach Behandlung nicht mehr (0 %).
Bei 5 der 17 Patienten (29,4 %) änderte sich das Auftreten von Nasenbluten oder Riechstörungen nach Behandlung im Sinne einer **Besserung** der Beschwerden *[**IN 1** an allen 14 Tagen (100 %) vor und an 56/84 Tagen (66,7 %) nach; **IN 3** an 7/14 Tagen (50,0 %) vor und an 12/84 Tagen (14,3 %) nach; **IN 6** an 2/14 Tagen (14,3 %) vor und an 1/84 (1,2 %) Tagen nach; **IN 9** an allen 14 Tagen (100 %) vor und an 7/84 Tagen (8,3 %) nach; **IN 16** an 6/14 Tagen (42,9 %) vor und keine Symptome nach Behandlung]*.

3.2.2 Auswertung des Nasentagebuches nach Gruppen

3.2.2.1 Allgemeine Bewertung

Nach Auswertung zeigten sich folgende Ergebnisse nach Gruppen zusammengefasst (s. Tab. 12 bis 15, Tab. 16 a, 19, 20).
Alle Patienten der **Gruppe B (n = 3)** gaben eine positive subjektive Bewertung des Behandlungsergebnisses insgesamt an. Bei 2 der 3 Patienten (66,7 %) zeigte sich eine Verminderung des Taschentuchverbrauches, 1 Patient (33,3 %) zeigte einen Anstieg des Taschentuchverbrauchs. Alle 3 Patienten (100,0 %) hatten eine Verminderung der Sekretion sowie der Niesanzahl. Die Nasenatmungsbehinderung war bei 1 Patient (33,3 %) reduziert und blieb bei 2 von 3 Patienten (66,7 %) unverändert (s. Tab. 16 a, 19, 20). Die entsprechenden Verteilungen der verschiedenen Wirkungen (*Reduktion*, *Anstieg* oder *unverändert*) bei den Gruppen K, BK und KB können den Tab. 19 und 20 entnommen werden.
Alle Patienten der **Gruppe K (n = 3)** gaben eine positive subjektive Bewertung des Behandlungsergebnisses insgesamt an.
3 Patienten (42,9 %) der **Gruppe BK (n = 7)** gaben eine positive subjektive Bewertung des Behandlungsergebnisses insgesamt an, 4 Patienten (57,1 %) bewerteten das Befinden nach Therapie subjektiv als unverändert.
3 Patienten (75,0 %) der **Gruppe KB (n = 4)** bewerteten das Endergebnis subjektiv als positiv, 1 Patient (25,0 %) gab das Behandlungsergebnis als subjektiv unverändert an (s. Tab. 19).

Patient	TT ($Red_{TT\%}$)	Sekretion ($Red_{Sek\%}$)	NAB ($Red_{NAB\%}$)	Niesen ($Red_{Nies\%}$)	SB
Gruppe B	▼ (42,57)	▼ (46,39)	▼ (9,66)	▼ (68,46)	
Patienten$_{insgesamt}$	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
Reduktion (n)	2	3	1	3	3
Anstieg (n)	1	-	-	-	-
Unverändert (n)	-	-	2	-	-
Gruppe K	▼ (35,47)	▼ (6,12)	▼ (20,90)	▼ (17,74)	
Patienten$_{insgesamt}$	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
Reduktion (n)	3	2	2	3	3
Anstieg (n)	-	1	-	-	-
Unverändert (n)	-	-	1	-	-
Gruppe BK	▼ (27,24)	▼ (24,70)	▼ (22,72)	▼ (17,41)	
Patienten$_{insgesamt}$	**7**	**7**	**7**	**7**	**7**
Reduktion (n)	5	5	3	5	3
Anstieg (n)	2	2	1	2	-
Unverändert (n)	-	-	3	-	4
Gruppe KB	▼ (27,04)	▼ (13,37)	▼ (52,38)	+ (-14,21)	
Patienten$_{insgesamt}$	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**
Reduktion (n)	4	2	1	3	3
Anstieg (n)	-	1	-	1	-
Unverändert (n)	-	1	3	-	1

Tab. 19 Verteilung der Behandlungseffekte nach Gruppen und Parametern

TT = Taschentücher, **NAB** = Nasenatmungsbehinderung, **$Red_{TT\%}$** = Reduktion Taschentücher in %, **$Red_{Sek\%}$** = Reduktion Sekretion in %, **$Red_{NAB\%}$** = Reduktion Nasenatmungsbehinderung in %, **$Red_{Nies\%}$** = Reduktion Niesen in %, **SB** = Subjektive Bewertung insgesamt nach Abschluss der Studie, **▼** = Reduktion, **+** = Anstieg, **Ø** = keine Änderung, **n** = Anzahl

Gruppe	n	Patienten	Taschentücher	Sekretion	NAB	Niesen
B	**3**	**IN 3, 11, 16**	**▼+▼**	**▼▼▼**	**▼ØØ**	**▼▼▼**
K	**3**	**IN 6, 14, 15**	**▼▼▼**	**+▼▼**	**▼▼Ø**	**▼▼▼**
BK	**7**	**IN 1, 2, 4, 10, 12, 17, AL 1**	**▼▼++ ▼▼▼**	**▼▼++ ▼▼▼**	**Ø▼▼+ ØØ▼**	**▼▼+▼ +▼▼**
KB	**4**	**IN 7, 9, 13, 18**	**▼▼▼▼**	**+▼Ø▼**	**ØØØ▼**	**▼▼▼+**

Tab. 20 Übersicht Effekt der Behandlung nach Gruppen und Parametern

NAB = Nasenatmungsbehinderung, **▼** = Reduktion, **+** = Anstieg, **Ø** = keine Änderung, **n** = Anzahl
ROT = Gruppe B, GRÜN = Gruppe K, SCHWARZ = Gruppe BK, BLAU = Gruppe KB

3.2.2.2 Taschentuchverbrauch nach Gruppen

Die durchschnittliche Anzahl verbrauchter Taschentücher (TT) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe B (n = 3)** betrug 24,52 (± 14,48); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 8,78 ± (5,10). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion des Taschentuchverbrauches um 15,74. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 42,57 %** nach Behandlung (s. Tab. 12, Abb. 39).

Die durchschnittliche Anzahl verbrauchter Taschentücher (TT) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe K (n = 3)** betrug 13,88 (± 4,99); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 7,48 (± 2,32). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion des Taschentuchverbrauches um 6,40 TT (durchschnittliche **Reduktion um 35,47 %**) nach Behandlung**.**

Die durchschnittliche Anzahl verbrauchter Taschentücher (TT) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe BK (n = 7)** betrug 17,79 (± 10,79); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 13,12 (± 12,28). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion des Taschentuchverbrauches um 4,67 TT (durchschnittliche **Reduktion um 27,24 %**) nach Behandlung.

Die durchschnittliche Anzahl verbrauchter Taschentücher (TT) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe KB (n = 4)** betrug 27,23 (± 7,61); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 20,41 (± 9,06). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion des Taschentuchverbrauches um 6,92 TT (durchschnittliche **Reduktion um 27,04 %**) nach Behandlung (s. Tab. 12, 21, Abb. 39).

Die entsprechenden Standardabweichungen der Prozentwerte vor und nach Behandlung können Tab. 21 entnommen werden.

3.2.2.3 Nasale Sekretion nach Gruppen

Die durchschnittliche nasale Sekretion (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe B (n = 3)** betrug 3,00 (± 0,84); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 1,38 (± 0,82). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der nasalen Sekretion in Punkten um 1,62. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 46,39 %.**

Die durchschnittliche nasale Sekretion (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe K (n = 3)** betrug 2,69 (± 1,16); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 2,16 (± 0,89). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der nasalen Sekretion in Punkten um 0,53 (durchschnittliche **Reduktion um 6,12 %**) nach Behandlung.

Die durchschnittliche nasale Sekretion (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe BK (n = 7)** betrug 3,08 (± 0,60); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 2,28 (± 0,73). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der nasalen Sekretion in Punkten um 0,80 (durchschnittliche **Reduktion um 24,70 %**) nach Behandlung.

Die durchschnittliche nasale Sekretion (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe KB (n = 4)** betrug 3,18 (± 068); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 2,60 (± 0,90). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der nasalen Sekretion in Punkten um 0,58 (durchschnittliche **Reduktion um 13,37 %**, s. Tab. 13, 22, Abb. 39).

Die entsprechenden Standardabweichungen der Prozentwerte vor und nach Behandlung können Tab. 22 entnommen werden.

3.2.2.4 Nasenatmungsbehinderung (NAB) nach Gruppen

Bei den Werten der Nasenatmungsbehinderung gab es insgesamt 7 Patienten, bei denen weder *vor* noch *nach der Behandlung* dieses Symptom vorlag (IN 1, IN 7, IN 9, IN 12, IN 13, IN 16 und IN 17). Deren Werte für die NAB betrugen also 0. In der Auswertung und Berechnung der Gruppenergebnisse wurden sie einmal einbezogen (fett normal gedruckt, Tab. 14) und einmal nicht einbezogen (kursiv in Klammern gedruckt, Tab. 14).

Die durchschnittliche Nasenatmungsbehinderung (NAB, subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4), vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe B (n = 3)** betrug für alle Patienten 1,75 (± 1,40); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 1,61 (± 1,26). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der NAB in Punkten um 0,14. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 3,59 %.** Betrachtet man *nur* die Patienten, die eine NAB hatten, so beträgt die Reduktion 9,66 %.

Die durchschnittliche NAB (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe K (n = 3)** betrug 2,03 (± 1,02); nach der ersten

Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 1,84 (± 1,24). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der NAB in Punkten um 0,19 (durchschnittliche **Reduktion um 20,90 %**).
Die durchschnittliche NAB (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe BK (n = 7)** betrug für alle Patienten 1,16 (± 1,08); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 0,81 (± 0,90). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der NAB in Punkten um 0,35 (durchschnittliche **Reduktion um 17,97 %**). Betrachtet man *nur* die Patienten, die eine NAB hatten, so beträgt die Reduktion 22,72 %.
Die durchschnittliche NAB (subjektiv bewertet auf einer Skala von 0-4) vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe KB (n = 4)** betrug 0,25 (± 0,46); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 0,18 (± 0,39). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der NAB in Punkten um 0,07 (durchschnittliche **Reduktion um 6,57 %**). Betrachtet man *nur* die Patienten, die eine NAB hatten, so beträgt die Reduktion 52,38 % (s. Tab. 14, 23, 24, Abb. 39).
Die entsprechenden Standardabweichungen der Prozentwerte vor und nach Behandlung können Tab. 23, 24 entnommen werden.

3.2.2.5 Niesen nach Gruppen

Bei den Werten der Niesereignisse gab es insgesamt 1 Patienten (IN 7), bei dem vor der Behandlung keine Niesereignisse aufgetreten waren. Dessen Werte für die Niesanzahl vor Behandlung betrugen folglich 0. In der Auswertung und Berechnung der Gruppenergebnisse wurden sie einmal einbezogen (fett normal gedruckt, Tab. 15) und einmal nicht einbezogen (kursiv in Klammern gedruckt, Tab. 15).
Die durchschnittliche Niesanzahl vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe B (n = 3)** betrug 3,24 (± 1,95); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 0,79 (± 0,65). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Niesanzahl um 2,45. Bezogen auf einen Ausgangwert von 100 % vor dem Tag 0 der ersten Behandlung ergab sich somit eine durchschnittliche **Reduktion um 68,46 %** nach Behandlung**.**
Die durchschnittliche Niesanzahl vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) **Gruppe K (n = 3)** betrug 3,64 (± 2,73); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 3,38 (± 2,38). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Niesanzahl um 0,26 (durchschnittliche **Reduktion um 17,74 %**) nach Behandlung**.**

Die durchschnittliche Niesanzahl vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe BK (n = 7)** betrug 5,77 (± 4,53); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 3,65 (± 3,08). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Niesanzahl um 2,12 (durchschnittliche **Reduktion um 17,41 %**) nach Behandlung**.**

Die durchschnittliche Niesanzahl vor der ersten Behandlung (Tag -14 bis -1) in **Gruppe KB (n = 4)** betrug 0,84 (± 0,91); nach der ersten Behandlung (Tag 0 bis 84) betrug sie 1,23 (± 1,69). Damit ergab sich eine durchschnittliche Reduktion der Niesanzahl um -0,39 (durchschnittliche **Reduktion um -14,91 %**) nach Behandlung. Lässt man die 0-Werte des Patienten IN 7 ausser Acht, ergeben sich andere Ergebnisse (20,11 % Reduktion, s. Tab. 15, 25, Abb. 39).

Die entsprechenden Standardabweichungen der Prozentwerte vor und nach Behandlung können Tab. 25 entnommen werden.

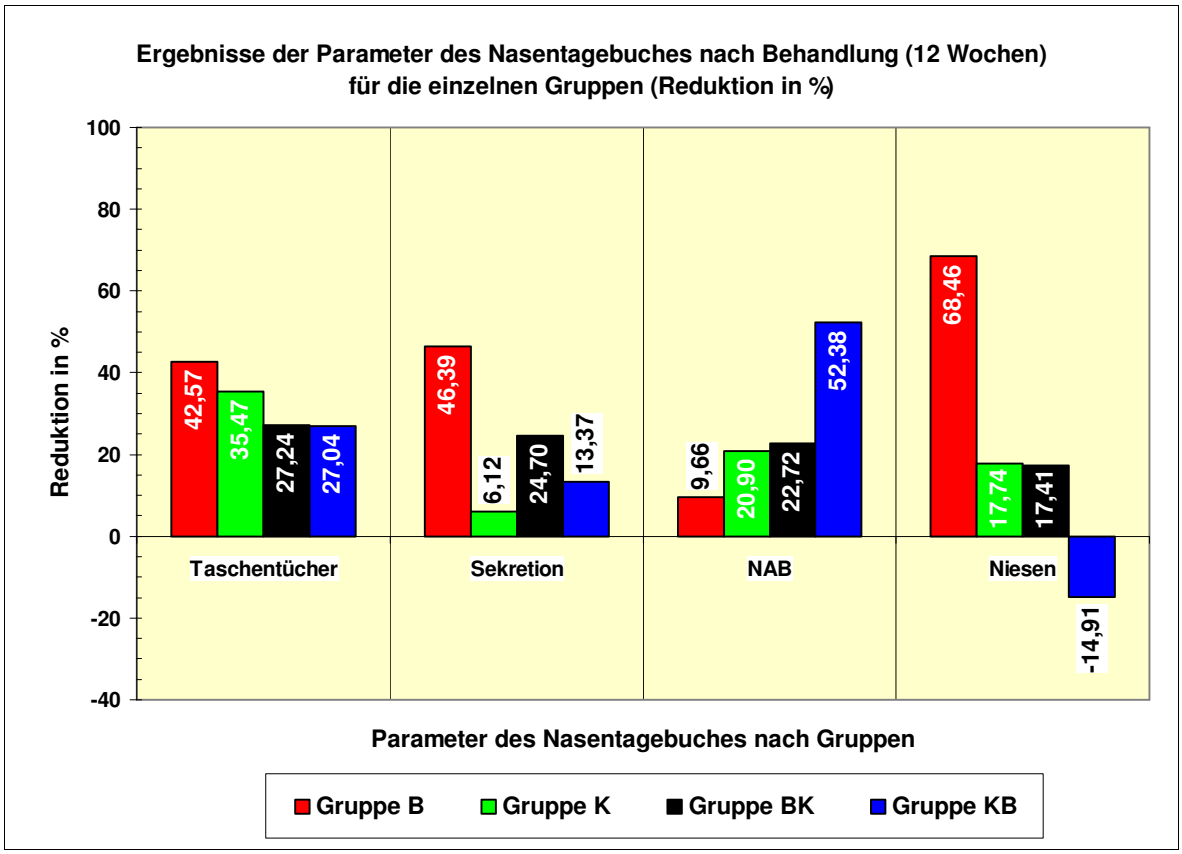


Abb. 39 Reduktion der einzelnen Nasentagebuchparameter in % nach Behandlung (für alle Gruppen)

3.2.3 Auswertung des Nasentagebuches nach Gruppen (zeitlicher Verlauf)

Da es sich bei den Behandlungsergebnissen nicht nur um absolute Werte vor und nach Therapie, sondern vor allem um Werte im zeitlichen Verlauf der Nachbeobachtungszeit der Studie (12 Wochen) handelt und zu deren Dynamik Aussagen gemacht werden sollen, wurde eine grafische Darstellung der einzelnen Parameter mit Zeitachse gewählt, die die Ergebnisse der 4 Gruppen im Vergleich abbildet.

Die farbig dargestellten Kurven zeigen jeweils die Mittelwerte in % der Parameter Taschentuchanzahl, nasale Sekretion, NAB und Niesanzahl nach einzelnen Wochen (-2 bis 12 Wochen), d.h. die Mittelwerte aus Tag – 14 bis 84 (z.B. Woche -2 = Mittelwert aus Tag -14 bis -8, Woche 1 = Mittelwert aus Tag 0 bis 7). Die entsprechenden Standardabweichungen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht in die Abbildungen 40, 41, 42 und 43 eingefügt, können aber den Datentabellen Tab. 21, 22, 23 und 25 sowie Tab. 41, 42, 43 und 44 (im Anhang) entnommen werden. Es wurden die Prozentwerte dargestellt, um die einzelnen Gruppen untereinander vergleichen zu können, da die absoluten Werte der verschiedenen Gruppen (s. Tab. 12 bis 15, Tab. 45 bis 48 im Anhang) nicht ohne weiteres vergleichbar wären.

Weiterhin wurden der jeweilige Mittelwert der Gruppen ***vor*** Behandlung (Mittelwert aus Tag -14 bis -1 = 100 %) als gestrichelte Linie sowie die einzelnen Mittelwerte der Gruppen ***nach*** Behandlung (Mittelwert aus ***allen*** Tagen 0 bis 84) als gepunktete Linie dargestellt, sodass die Höhe der Reduktion im Vergleich der Gruppen untereinander den Abbildungen entnommen werden kann (s. Tab. 21, 22, 23, 25).

3.2.3.1 Betrachtung von Wirkeintritt, Wirkdynamik und Wirkdauer

Beim zeitlichen Verlauf der Ergebnisse wurden der Zeitpunkt des Wirkeintritts, die Dynamik der Wirkung sowie die Wirkdauer gesondert betrachtet.

Der **Wirkeintritt** in den verschiedenen Gruppen fand zu unterschiedlichen Zeiten statt (s. Tab. 20 a). Es wurde zunächst *jedes* Eintreten eines Wirkeffektes, sei er auch noch so gering (Reduktion > 0 %), betrachtet und als *minimale Wirkung* bezeichnet. Als *optimale Wirkung* definierte man das erstmalige Erreichen einer *Reduktion um mindestens 20 %* des Ausgangswertes (Reduktion > 20 %).

Für alle Parameter (TT, Sekretion, NAB und Niesen) und Gruppen gemeinsam betrachtet (= 16 Fälle, 100 %), ergab sich ein *minimaler Wirkeintritt* in 10 Fällen (62,5 %) nach bereits einer Woche, in 4 Fällen (25 %) nach zwei Wochen sowie in je 1 Fall (6,25 %)

nach 4 Wochen und 6 Wochen. Ein *optimaler Wirkeintritt* trat in 5 Fällen (31,25 %) nach 1 Woche, in 3 Fällen (18,75 %) nach 2 Wochen, in je 1 Fall (6,25 %) nach 3 bzw. 4 Wochen, in 2 Fällen (12,5 %) nach 5 Wochen und in 3 Fällen (18,75 %) nach 6 Wochen ein. In 1 Fall (6,25 %) trat kein optimaler Wirkeintritt ein (NAB Gruppe B, s. Tab. 20 a, b).

Wirkeintritt	**Zeitpunkt Wirkeintritt Taschentücher (Woche)**	**Zeitpunkt Wirkeintritt Sekretion (Woche)**	**Zeitpunkt Wirkeintritt NAB (Woche)**	**Zeitpunkt Wirkeintritt Niesen (Woche)**
Minimale Wirkung (Reduktion > 0 %)				
Gruppe B	*1*	*1*	*1*	*1*
Gruppe K	*1*	*2*	*1*	*1*
Gruppe BK	*2*	*1*	*2*	*4*
Gruppe KB	*1*	*1*	*6*	*2*
Optimale Wirkung (Reduktion > 20 %)				
Gruppe B	*1*	*1*	*-*	*1*
Gruppe K	*1*	*2*	*1*	*2*
Gruppe BK	*6*	*5*	*5*	*4*
Gruppe KB	*3*	*6*	*6*	*2*

Tab. 20 a Zeitpunkte des Wirkeintritts nach Gruppen und Parametern

Im Vergleich zu allen anderen Gruppen lag der Zeitpunkt des minimalen als auch des optimalen Wirkeintritts für alle Parameter in **Gruppe B** bereits bei Woche 1, wogegen eine minimale und optimale Wirkung in **Gruppe K** bei der Sekretion und dem Niesen erst in Woche 2 erreicht wurde. Die Patienten der **Gruppen BK und KB** profitierten erst z. T. deutlich später von der entsprechenden Behandlung, d.h. eine optimale Wirkung trat frühestens nach 2 Wochen, eher nach 5 – 6 Wochen ein (s. Tab. 20 a, b).

Bei **allen Gruppen und Parametern** trat nach o.g. Definitionen eine Wirkung frühestens nach 1 Woche und spätestens nach 6 Wochen ein (s. Tab. 20 a, b).

Zur **Wirkdynamik** lässt sich zusammengefasst erkennen, dass die Patienten der **Gruppen B und K** einen sehr raschen Wirkeintritt hatten (nach 1, maximal 2 Wochen, s. Tab. 20 a, b) und **Gruppe B** bei Taschentuchverbrauch, Sekretion und Niesanzahl einen langanhaltenden, guten Effekt zeigte (s. Tab. 20 b). Die eingetretene Wirkung in **Gruppe K** ging bei Taschentuchverbrauch, Sekretion und Niesen früher zurück als in Gruppe B (s. Abb. 40, 41, 43, Tab. 20 b). Die Patienten der **Gruppe BK** zeigten im Vergleich dazu zwar einen späteren und langsameren Wirkbeginn (Woche 1 bis 6, s. Tab. 20 a, b) mit einem

späteren Erreichen einer 20 %igen Reduktion (s. Tab. 20 a, b), hatten aber für alle Parameter eine dauerhafte, bis Woche 12 zunehmende Wirkung. Vom Wirkbeginn und –verlauf ähnelte die **Gruppe KB** der Gruppe BK, hatte aber insgesamt keine durchgängig anhaltende Wirkung bei Sekretion und Niesen bis zur 12. Woche (s. Tab. 20 b, Abb. 41, 43). Eine ausführlichere Darstellung der Ergebnisse folgt in Abschnitt 3.2.3.2 bis 3.2.3.5, S. 97 ff.

	Zeitpunkt Taschentücher (Woche)				**Zeitpunkt Sekretion (Woche)**				**Zeitpunkt NAB (Woche)**				**Zeitpunkt Niesen (Woche)**			
Wirkeintritt (Reduktion > 0 %)	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	2	6	1	1	4	2
Optimale Wirkung (Reduktion > 20 %)	1	1	6	3	1	2	5	6	-	1	5	6	1	2	4	2
Wirkmaximum	7	2	12	8	8	5	12	8	4	6	12	7	12	2	10	7
Wirkdauer bis Woche	12	12	12	12	12	7	12	10	12	6	12	12	12	9	12	?

Tab. 20 b Übersicht der Wirkdynamik nach Gruppen und Parametern in Wochen (minimaler und optimaler Wirkeintritt, Wirkmaximum, Wirkdauer)

Rot = Gruppe B, Grün = Gruppe K, Schwarz = Gruppe BK, Blau = Gruppe KB

Bei Betrachtung der **Wirkdauer** zeigte sich, dass die eingetretene positive Wirkung bei **allen** Parametern und Patienten (bis auf 1 Patient) *mindestens 3 Wochen* anhielt.

Eine *mindestens 8-wöchige Wirkung* hatten beim Taschentuchverbrauch 9 von 14 Patienten (64,3 %), bei der Sekretion 7 von 12 Patienten (58,3 %), bei der NAB 4 von 8 Patienten (50,0 %) und beim Niesen 8 von 12 Patienten (66,7 %, s. Tab. 20 c).

Von den insgesamt 14 Patienten aller Gruppen, die durch ihre Behandlung eine Reduktion des **Taschentuchverbrauches** erzielten, hielt diese Wirkung bei 6 Patienten (42,9 %) über *mindestens (alle) 12 Wochen* an. Bei 1 Patienten (7,1 %) hielt sie 10 Wochen an, bei je 2 Patienten (14,3 %) 8, 7 oder 5 Wochen und bei 1 Patient (7,1 %) über 3 Wochen an. Bei 3 der Patienten war nur ein kürzerer Beobachtungszeitraum von 3 (IN 15), 5 (IN 13) und 7 (IN 7) Wochen gewährleistet (s. Tab. 20 c, Abb. 18, s. 3.1.4, S. 58).

Die entsprechende Patientenanzahl sowie die Verteilung der Wirkdauer für die übrigen Parameter **nasale Sekretion**, **NAB** und **Niesereignisse** kann der Tabelle 20 c entnommen werden.

Wirkdauer in Wochen	Anzahl (%) Patienten Taschentücher	Anzahl (%) Patienten Sekretion	Anzahl (%) Patienten NAB	Anzahl (%) Patienten Niesen
Patienten mit Reduktion insgesamt (n)	*14*	*12*	*8*	*12*
12 Wo	**6** *(42,9 %)*	**6** *(50,0 %)*	**1** *(12,5 %)*	**3** *(25,0 %)*
11 Wo	-	-	-	**2** *(16,7 %)*
10 Wo	**1** *(7,1 %)*	-	-	-
9 Wo	-	-	**2** *(25,0 %)*	**1** *(8,3 %)*
8 Wo	**2** *(14,3 %)*	**1** *(8,3 %)*	**1** *(12,5 %)*	**2** *(16,7 %)*
7 Wo	**2** *(14,3 %)*	-	**2** *(25,0 %)*	**1** *(8,3 %)*
6 Wo	-	**2** *(16,7 %)*	**1** *(12,5 %)*	**1** *(8,3 %)*
5 Wo	**2** *(14,3 %)*	-	-	-
4 Wo	-	**2** *(16,7 %)*	-	**1** *(8,3 %)*
3 Wo	**1** *(7,1 %)*	**1** *(8,3 %)*	**1** *(12,5 %)*	**1** *(8,3 %)*
2 Wo	-	-	-	-
1 Wo	-	-	**1** *(12,5 %)*	-
0 Wo	-	-	-	-

Tab. 20 c Wirkdauer: Verteilung der Patienten mit positiver Wirkung (Reduktion) nach Wochen und Parametern

3.2.3.2 Zeitlicher Verlauf des Taschentuchverbrauches (Mittelwerte in %)

Bei den Ergebnissen des Taschentuchverbrauches zeigten sich im zeitlichen Verlauf deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen (s. Tab. 21, Abb. 40).

- **Zeitpunkt des Wirkeintritts**

Die *minimale Wirkung* trat in Gruppe B, K und KB in Woche 1 ein sowie in Gruppe BK in Woche 2. Die *optimale Wirkung* trat in Gruppe B und K nach 1 Woche, in Gruppe KB nach 3 Wochen sowie in Gruppe BK nach 6 Wochen ein (s. Tab. 41, Tab. 20 a, b).

- **Wirkdynamik**

Die Patienten der **Gruppe B** hatten beim Taschentuchverbrauch einen raschen, effektiven Wirkeintritt nach 1 Woche, der nach 7 Wochen sein Maximum (50,91 % Reduktion) erreichte und 12 Wochen anhielt. Insgesamt war die Reduktion der Taschentücher in dieser Gruppe am größten.

In **Gruppe K** begann die Wirkung ebenfalls rasch und effektiv nach 1 Woche, erreichte ihr Maximum nach 2 Wochen (48,95 %) und hielt über 12 Wochen an, wobei der therapeutische Effekt insgesamt geringer war als in Gruppe B (v.a. nach Woche 4).

In **Gruppe BK** trat eine Wirkung nach 2 Wochen ein und betrug erst ab Woche 6 mehr als 20 %, d.h. es zeigte sich ein langsamerer und geringerer Wirkeintritt. Dieser nahm dann kontinuierlich bis Woche 12 zu (Maximum 65,19 % in Woche 12).

In **Gruppe KB** war ein langsamer und kontinuierlicher Wirkeintritt nach Woche 1 zu konstatieren, der allerdings erst ab Woche 3 bzw. 5 mehr als 20 % betrug, bereits in Woche 8 sein Maximum (47,88 %) erreichte und dann bis Woche 12 (wieder zurückgehend) anhielt (s. Tab. 41, Abb. 40, Tab. 21).

- **Wirkdauer**

Nach Gruppen betrachtet (**jede** Wirkung) zeigte sich für den **Taschentuchverbrauch** in **Gruppe B** eine konstante, starke Wirkung über alle 12 Beobachtungswochen.

In **Gruppe K** fand sich ebenfalls eine Wirkung über die Dauer von 12 Wochen, wobei in dieser Gruppe nur bis Woche 3 eine ähnlich stark ausgeprägte Wirkung vorlag und ab Woche 4 wieder ein Anstieg des Taschentuchverbrauches auftrat (s. Abb. 40). Die Differenz der Mittelwerte beider Gruppen von Woche 4 bis 12 lag bei 13,64 %, d.h. ab Woche 4 bestand für die Gruppe K zwar eine anhaltende Wirkung, die aber um knapp 14 % geringer war als in Gruppe B.

In den Gruppen **BK und KB** hielt die Wirkung ebenfalls über 12 Wochen an, wobei in Gruppe KB ab Woche 9 wieder ein Anstieg des Taschentuchverbrauchs auftrat (Differenz Mittelwerte Woche 9 bis 12 lag bei 24,1 %, s. Abb. 40, Tab. 41). Die Differenz der Mittelwerte ab Woche 4 beider Gruppen zur Gruppe B betrug 11,44 % (KB) und 5,79 % (BK).

Gruppe	TT in % Mittelwert$_{vor}$ (Woche -2 bis -1)	±	TT in % Mittelwert$_{nach}$ (Woche 1 bis 12)	±	Reduktion um % nach Behandlung (MW$_{vor}$ minus MW$_{nach}$)
B	100	2,99	57,43	42,11	42,57
K	100	1,74	64,53	15,10	35,47
BK	100	5,66	72,76	35,77	27,24
KB	100	12,04	72,96	21,96	27,04

Tab. 21 Ergebnisse der Mittelwerte in % vor und nach Behandlung für alle Gruppen

TT = Taschentücher, **Mittelwert$_{vor}$** = Mittelwerte aus Tagen -14 bis -1 in Prozentwerten, **Mittelwert$_{nach}$** = Mittelwerte aus allen Tagen 0 bis 84 in Prozentwerten, **±** = dazugehörige Standardabweichung, **MW** = Mittelwert

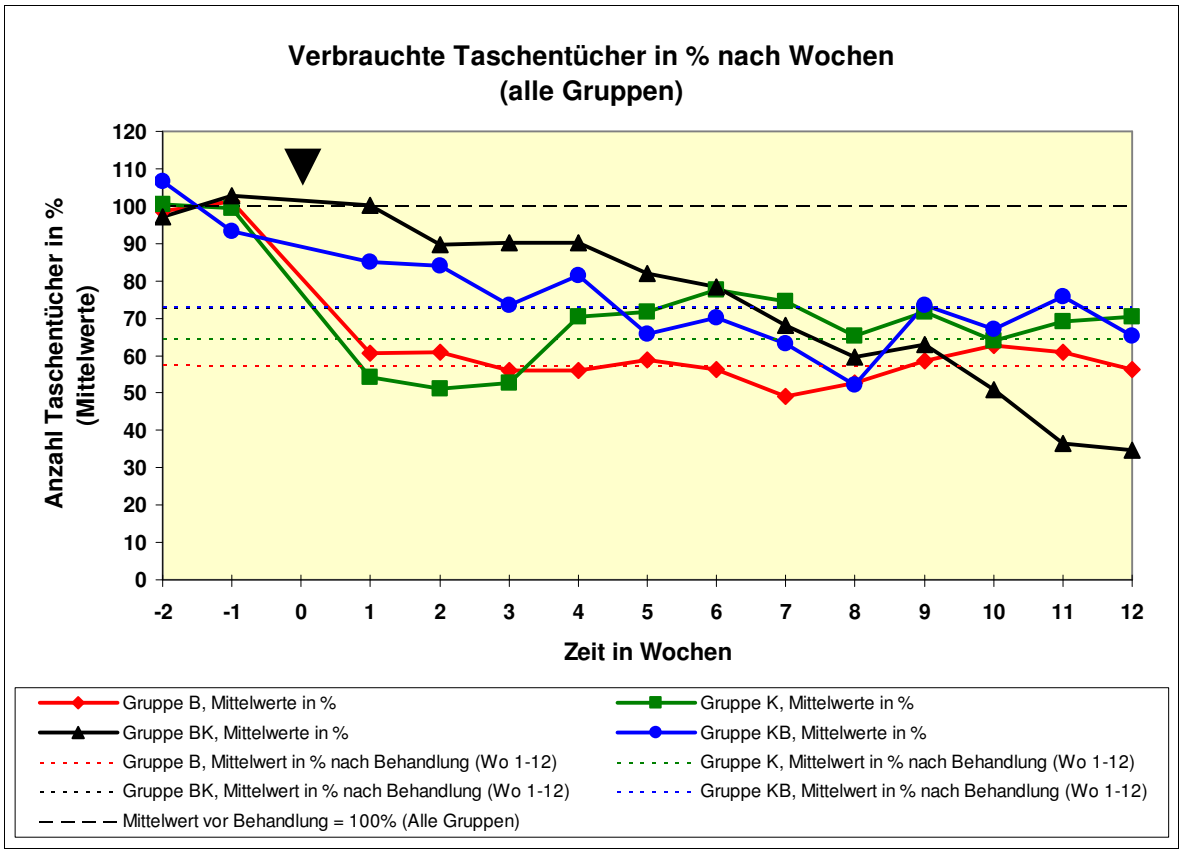


Abb. 40 Durchschnittlicher Taschentücherverbrauch aller Gruppen im Verlauf der Studie (14 Wochen) sowie Mittelwerte vor und nach Behandlung in %

3.2.3.3 Zeitlicher Verlauf der nasalen Sekretion (Mittelwerte in %)

Bei der subjektiv bewerteten nasalen Sekretion zeigten sich im zeitlichen Verlauf noch ausgeprägtere Unterschiede zwischen den Gruppen (s. Tab. 22, Abb. 41).

- **Zeitpunkt des Wirkeintritts**

Die *minimale Wirkung* wurde in Gruppe B, BK und KB ebenfalls in Woche 1 sowie in Gruppe K in Woche 2 festgestellt. Die *optimale Wirkung* trat in Gruppe B nach 1 Woche, in Gruppe K nach 2 Wochen, in Gruppe BK nach 5 Wochen sowie in Gruppe KB nach 6 Wochen ein (s. Tab. 42, Tab. 20 a).

- **Wirkdynamik**

Die Patienten der **Gruppe B** hatten bei der Sekretion (wie beim Taschentuchverbrauch) einen raschen, effektiven Wirkeintritt nach 1 Woche, wobei der maximale Effekt (50,48 %) hier bei Woche 8, 11 und 12 lag und über 12 Wochen anhielt. Insgesamt war die Reduktion der Sekretion in dieser Gruppe am größten.

Die Patienten der **Gruppe K** hatten einen späteren, geringfügigeren Wirkeintritt ab Woche 2 (22,29 %), wobei der maximale Effekt (26,83 %) bereits nach 5 Wochen erreicht war und

anschließend wieder ein deutlicher Anstieg der Sekretion zu verzeichnen war. In Woche 8 waren die Ausgangswerte wieder erreicht. Insgesamt war die Reduktion der Sekretion in dieser Gruppe am geringsten.

In **Gruppe BK** trat eine langsame, geringere Wirkung nach 1 Woche ein (wie beim Taschentuchverbrauch), welche erst ab Woche 5 mehr als 20 % betrug und kontinuierlich bis Woche 12 zunahm (Maximum 50,49 %, s. Tab. 42, Abb. 41).

In **Gruppe KB** war ein langsamer, kontinuierlicher Wirkeintritt nach Woche 1 zu konstatieren, der allerdings erst ab Woche 3 bzw. 5 mehr als 20 % betrug und bereits in Woche 8 sein Maximum (46,95 %) erreichte. Anschließend kam es zu einem Wiederanstieg der Sekretion (Ausgangswerte in Woche 10 erreicht, s. Tab. 42, Abb. 41).

- **Wirkdauer**

Bei der **nasalen Sekretion** zeigte sich für **Gruppe B** eine konstante, sehr starke Wirkung über alle 12 Beobachtungswochen.

In **Gruppe K** zeigte sich dagegen eine geringe Wirkung von Woche 2 bis 7. Danach konnte ein Anstieg der Sekretion bis zum Ausgangswert bereits ab Woche 8 konstatiert werden, d.h. die Wirkung auf die nasale Sekretion war in dieser Gruppe wesentlich geringer und kürzer als in Gruppe B. Die Differenz der Mittelwerte beider Gruppen über alle 12 Wochen kann Abb. 39 entnommen werden (40,27 %).

Gruppe	Sekretion in % Mittelwert$_{vor}$ (Woche -2 bis -1)	±	Sekretion in % Mittelwert$_{nach}$ (Woche 1 bis 12)	±	Reduktion um % nach Behandlung (MW_{vor} minus MW_{nach})
B	100	12,78	53,61	33,86	46,39
K	100	27,19	93,88	23,11	6,12
BK	100	5,74	75,30	28,39	24,70
KB	100	5,81	86,63	28,93	13,37

Tab. 22 Ergebnisse der Mittelwerte in % vor und nach Behandlung für alle Gruppen

Mittelwert$_{vor}$ = Mittelwerte aus Tagen -14 bis -1 in Prozentwerten, **Mittelwert$_{nach}$** = Mittelwerte aus allen Tagen 0 bis 84 in Prozentwerten, **±** = dazugehörige Standardabweichung, **MW** = Mittelwert

In **Gruppe BK** hielt die Wirkung ebenfalls über 12 Wochen an (Differenz der Mittelwerte über alle 12 Wochen zu Gruppe B lag bei 21,69 %). Die Wirkung in **Gruppe KB** hielt von Woche 1 bis 8 an; ab Woche 9 zeigte sich wieder ein deutlicher Anstieg der subjektiv gemessenen Sekretion bis zum Erreichen des Ausgangswertes (Woche 10). Die Differenz der Mittelwerte der Gruppen BK und KB von Woche 9 bis 12 lag bei 25,67 % (s. Abb. 41, Tab. 42).

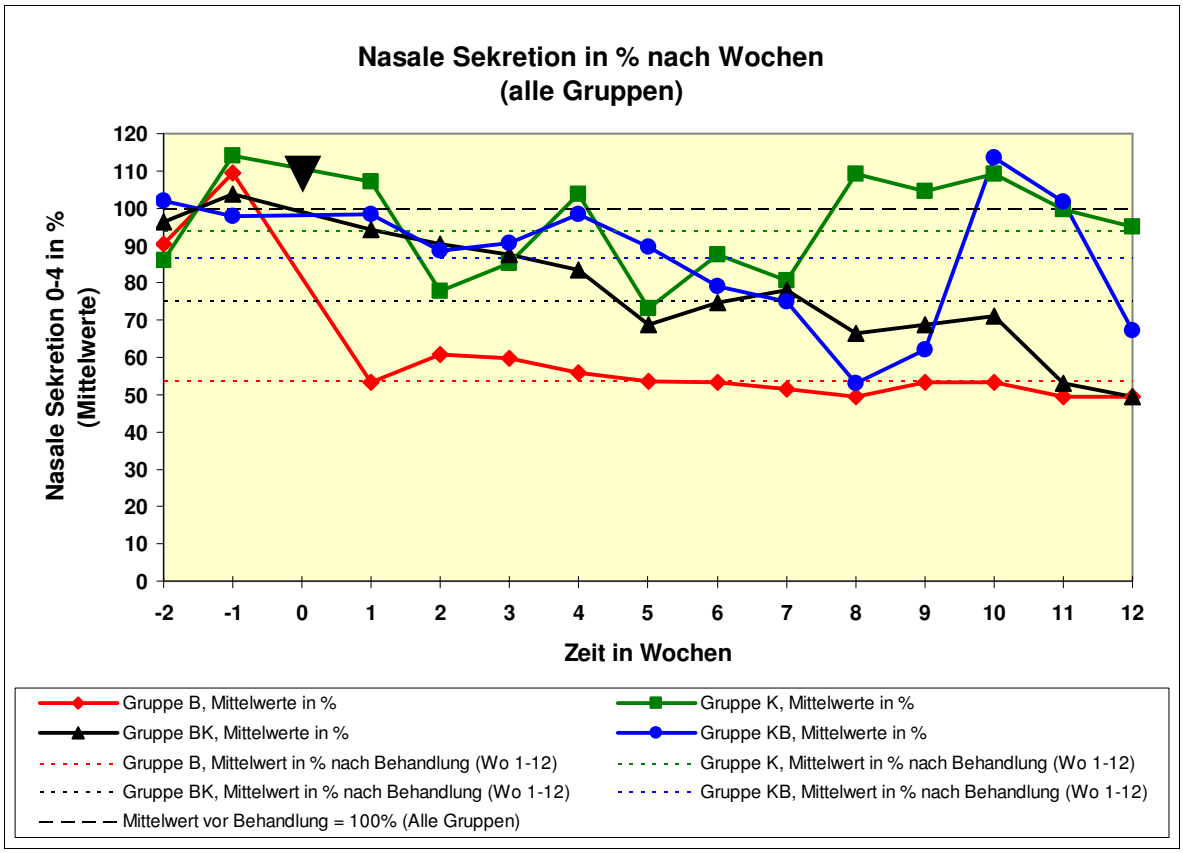


Abb. 41 Durchschnittliche Sekretion aller Gruppen im Verlauf der Studie (14 Wochen) sowie Mittelwerte vor und nach Behandlung in %

3.2.3.4 Zeitlicher Verlauf der Nasenatmungsbehinderung (Mittelwerte in %)

- **Zeitpunkt des Wirkeintritts**

Die *minimale Wirkung* wurde in Gruppe B und K in Woche 1, in Gruppe BK in Woche 2 und in Gruppe KB in Woche 6 ein. Die *optimale Wirkung* trat in Gruppe B zu keinem Zeitpunkt ein (geringerer Effekt), in Gruppe K nach 1 Woche, in Gruppe BK nach 5 Wochen sowie in Gruppe KB nach 6 Wochen (s. Tab. 43, Tab. 20 a).

- **Wirkdynamik**

Bei der subjektiv bewerteten Nasenatmungsbehinderung (NAB) zeigten die Patienten der **Gruppe B** nur einen sehr geringen therapeutischen Effekt (< 10 % Reduktion), welcher langsam ab Woche 1 eintrat. Die maximale Reduktion dieser Gruppe trat in Woche 4, 5, 6 und 8 (15,08 %) auf und blieb im gesamten Studienverlauf von 12 Wochen unter einer Wirkung von 20 %. Insgesamt war die Reduktion der NAB in dieser Gruppe am kleinsten (s. Tab. 23, Abb. 42).

Die Patienten der **Gruppe K** hatten einen raschen, effektiven Wirkeintritt ab Woche 1. Der weitere Verlauf dieser Patientengruppe zeigte eine maximale Reduktion in Woche 6 (36,87 %); nur in Woche 1, 3 bis 7 sowie 10 und 11 erreichten die Patienten dieser Gruppe eine mehr als 20 %ige Verbesserung der NAB. Insgesamt blieb eine Wirkung (bis auf Woche 8) über die gesamte Studiendauer vorhanden.

In **Gruppe BK** trat in Woche 2 eine Wirkung ein, die allerdings erst ab Woche 5 (30,36 %) mehr als 20 % betrug und sich dann bis Woche 12 steigerte (Maximum 56,33 %, s. Tab. 43, Abb. 42) wie beim Taschentuchverbrauch und der Sekretion.

Ein Wirkeintritt in **Gruppe KB** erfolgte erst nach 6 Wochen, die maximale Wirkung (100 %, d. h. keine NAB mehr) trat ab der Woche 7 anhaltend bis zur 12. Woche auf.

Zu der blauen Kurve der Gruppe KB muss gesagt werden, dass es sich bei den abgebildeten Werten um die einzelnen Werte des Patienten IN 18 handelt (und damit nicht um Mittelwerte), da alle anderen Patienten dieser Gruppe weder vor noch nach der Behandlung unter einer NAB litten. Ihre angegebenen Werte waren also gleich null und fielen somit aus der Berechnung. Insofern ist auch das gute Ergebnis von 52,38 % Reduktion der NAB unbedingt zu relativieren, da es sich um die Werte eines einzelnen Patienten handelt.

- **Wirkdauer**

Für die **Nasenatmungsbehinderung** in **Gruppe B** konnte nur eine sehr geringe Wirkung (< 20 %) festgestellt werden, die jedoch über 12 Wochen anhielt.

In **Gruppe K** wurde eine Wirkung von Woche 1 bis 6 festgestellt. In Woche 7 und 8 kam es zu einem Anstieg der NAB bis zum Ausgangswert, anschließend jedoch wieder zu einer Wirkung bis Woche 12. Die Differenz der Mittelwerte beider Gruppen von Woche 7 bis 12 betrug 6,25 %, d.h. nach Woche 7 war der Effekt in Gruppe K nur um 6,25 % besser als in Gruppe B.

Gruppe	NAB in % Mittelwert$_{vor}$ (Woche -2 bis -1)	±	NAB in % Mittelwert$_{nach}$ (Woche 1 bis 12)	±	Reduktion um % nach Behandlung (MW_{vor} minus MW_{nach})
B	100	6,48	90,34	12,19	9,66
K	100	24,46	79,10	26,40	20,90
BK	100	5,47	77,28	33,79	22,72
KB	100	0,00	47,62	50,35	52,38

Tab. 23 Ergebnisse der Mittelwerte in % vor und nach Behandlung für alle Gruppen

NAB = Nasenatmungsbehinderung, **Mittelwert$_{vor}$** = Mittelwerte aus Tagen -14 bis -1 in Prozentwerten, **Mittelwert$_{nach}$** = Mittelwerte aus allen Tagen 0 bis 84 in Prozentwerten, **±** = dazugehörige Standardabweichung, **MW** = Mittelwert

In **Gruppe BK** zeigte sich eine kontinuierliche Wirkung von Woche 2 bis 12. Nimmt man die Gruppe KB aus der Auswertung heraus (Gründe s. 3.2.2.4, S. 91), so war die Wirkung bezüglich der NAB in Gruppe BK am besten. Die Wirkung in Gruppe KB zeigte sich nur von Woche 6 bis 12 (s. Abb. 42, Tab. 43).

Berechnet man die Ergebnisse der NAB mit allen Patienten einschließlich der Patienten, die keinerlei NAB im Verlauf der Studie angaben (also 0-Werte anzeigten), so ergeben sich folgende Werte (s. Tab. 24).

Gruppe	*NAB in % Mittelwert$_{vor}$ (Woche -2 bis -1)*	±	*NAB in % Mittelwert$_{nach}$ (Woche 1 bis 12)*	±	*Reduktion um % nach Behandlung (MW$_{vor}$ minus MW$_{nach}$)*
B	*66,67*	*51,88*	*63,08*	*44,31*	*3,59*
K	*100*	*24,46*	*79,10*	*26,40*	*20,90*
BK	*57,14*	*51,51*	*39,17*	*45,66*	*17,97*
KB	*25,00*	*46,29*	*18,43*	*38,54*	*6,57*

Tab. 24 Ergebnisse der Mittelwerte in % vor und nach Behandlung für alle Gruppen und alle Patienten (einschließlich Patienten mit 0-Werten)

NAB = Nasenatmungsbehinderung, **Mittelwert$_{vor}$** = Mittelwerte aus Tagen -14 bis -1 in Prozentwerten, **Mittelwert$_{nach}$** = Mittelwerte aus allen Tagen 0 bis 84 in Prozentwerten, **±** = dazugehörige Standardabweichung, **MW** = Mittelwert

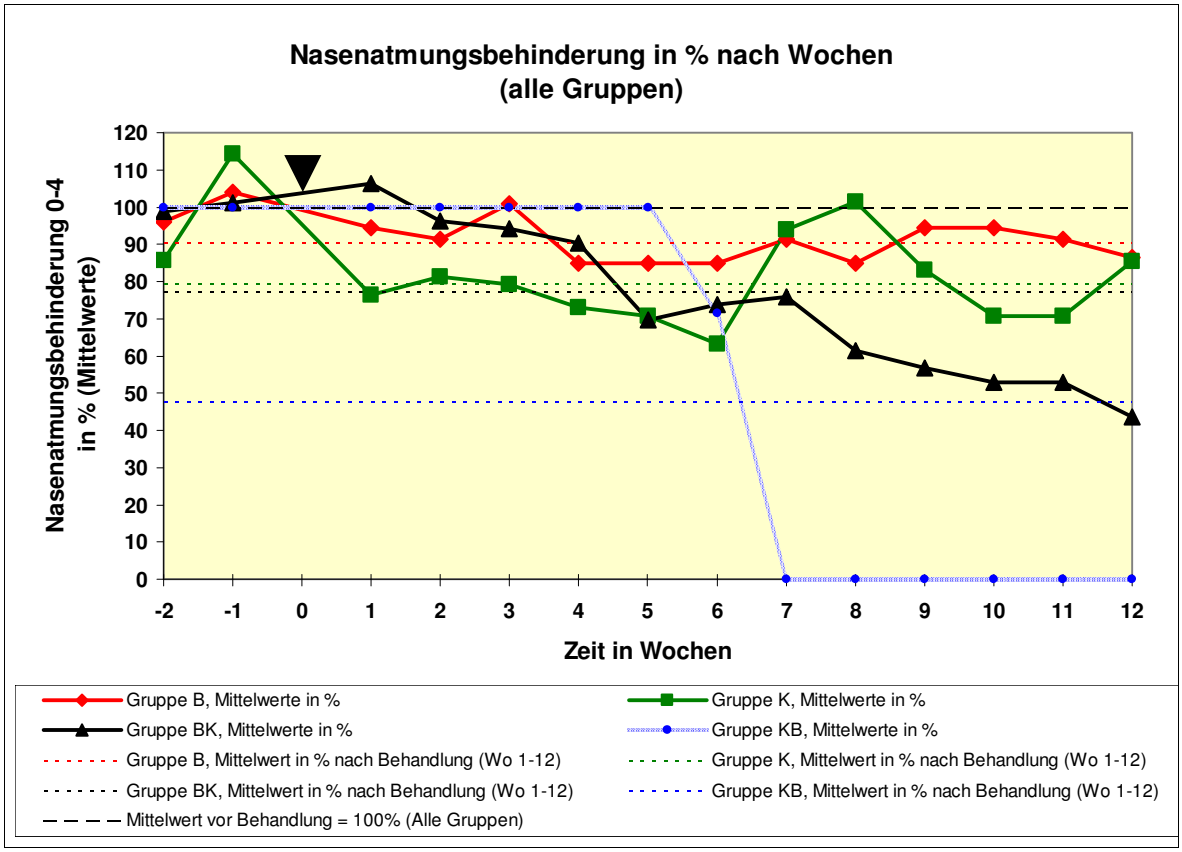


Abb. 42 Durchschnittliche Nasenatmungsbehinderung aller Gruppen im Verlauf der Studie (14 Wochen) sowie Mittelwerte vor und nach Behandlung in %

3.2.3.5 Zeitlicher Verlauf der Niesereignisse (Mittelwerte in %)

Bei den Niesereignissen zeigten sich im zeitlichen Verlauf ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen (s. Tab. 25, Abb. 43).

- **Zeitpunkt des Wirkeintritts**

Die *minimale Wirkung* wurde in Gruppe B und K in Woche 1, in Gruppe KB in Woche 2 und in Gruppe BK in Woche 4 festgestellt (s. Abb. 43, Tab. 44, Tab. 20 a).

Die *optimale Wirkung* trat in Gruppe B nach 1 Woche, in Gruppe K und KB nach 2 Wochen, in Gruppe BK nach 4 Wochen ein (s. Abb. 43, Tab. 44).

- **Wirkdynamik**

Für die Niesanzahl wurde in der **Gruppe B** ein Wirkbeginn in Woche 1 festgestellt, welcher sein Maximum erst in der Woche 12 erreichte (93,52 %), jedoch bereits nach der 1. Woche mehr als 20 % betrug, kontinuierlich zunahm und 12 Wochen andauerte. Insgesamt war die Reduktion der Niesanzahl in dieser Gruppe am größten.

Auch die Patienten der **Gruppe K** hatten einen raschen Wirkbeginn ab Woche 1, wobei die maximale Reduktion (41,24 %) bereits in Woche 2 lag und eine mehr als 20 %ige Verbesserung nur bis zur Woche 5 anhielt. Die Ausgangswerte waren in Woche 11 wieder erreicht.

In **Gruppe BK** wurde erst in Woche 4 eine Wirkung festgestellt, die sich bis zur Woche 10 maximal steigerte (51,15 %), ab Woche 9 mehr als 20 % ausmachte und bis Woche 12 anhielt.

In **Gruppe KB** trat eine Wirkung nach 2 Wochen ein, welche jedoch nur in Woche 2, 4, 5, 7, 8 und 12 mehr als 20 % betrug. Das Maximum (94,88 %) war in Woche 7 erreicht (s. Tab. 44, Abb. 43).

Zu der blauen Kurve der Gruppe KB muss gesagt werden, dass es sich bei den abgebildeten Werten zwar um die Mittelwerte von 4 Patienten handelt, allerdings die großen Schwankungen in der Kurve vor allem durch die Darstellung in Prozentwerten zustande kommen. Die Absolutwerte der Patienten sind der Tab. 15 zu entnehmen (s. Tab. 25, Abb. 43).

- **Wirkdauer**

Bei der Anzahl der Niesereignisse wurde in **Gruppe B** eine konstante, sehr starke Wirkung über alle 12 Studienwochen beobachtet.

In **Gruppe K** zeigte sich eine insgesamt deutlich geringere Wirkung von Woche 1 bis 9. Danach kam es zu einem Anstieg bis zum Erreichen der ursprünglichen Niesanzahl, d.h. der Effekt war geringer und kürzer als in Gruppe B (um 50,72 %).

In **Gruppe BK** trat eine Wirkung erst in Woche 4 ein (im Unterschied zu Taschentuchverbrauch, Sekretion und NAB), hielt dann aber wieder kontinuierlich über 12 Wochen an.

Die **Gruppe KB** zeigte bezüglich der Niesereignisse keine einheitliche Wirkung, sondern über den Verlauf von 12 Wochen ein ständiges Wechseln von Reduktion und Anstieg der Niesanzahl. Betrachtet man die absoluten Werte (Niesanzahl), so zeigen sich jedoch sowohl vor als auch nach Behandlung geringe Werte und somit auch geringe Unterschiede durch die Studie. Insgesamt für alle Wochen ließ sich jedoch ein geringer Anstieg der Niesereeignisse berechnen, sodass in dieser Gruppe keine eigentliche Wirkung eingetreten ist und man somit auch keine Wirkdauer festlegen kann (s. Abb. 43, Tab. 44).

Gruppe	**Niesen in % Mittelwert$_{vor}$ (Woche -2 bis -1)**	**±**	**Niesen in % Mittelwert$_{nach}$ (Woche 1 bis 12)**	**±**	**Reduktion um % nach Behandlung (MW$_{vor}$ minus MW$_{nach}$)**
B	**100**	**48,22**	**31,54**	**31,64**	**68,46**
K	**100**	**14,22**	**82,26**	**20,68**	**17,74**
BK	**100**	**13,33**	**82,59**	**49,53**	**17,41**
KB	**100**	**79,08**	**114,91**	**140,21**	**-14,91**

Tab. 25 Ergebnisse der Mittelwerte in % vor und nach Behandlung für alle Gruppen

Mittelwert$_{vor}$ = Mittelwerte aus Tagen -14 bis -1 in Prozentwerten, **Mittelwert$_{nach}$** = Mittelwerte aus allen Tagen 0 bis 84 in Prozentwerten, **±** = dazugehörige Standardabweichung, **MW** = Mittelwert

Insgesamt zeigte sich ein Anstieg der Niesanzahl nach Behandlung, wobei die absoluten Werte für die Niesereignisse zwischen 0,93 und 1,29 Niesereignissen vor Behandlung und zwischen 0,28 und 2,88 Niesereignissen nach der Behandlung lagen. Die Aussage der blauen Kurve ist also ebenfalls unbedingt zu relativieren, da bei den Patienten durchschnittlich maximal 2,88 Nieser pro Tag auftraten, was nicht sehr häufig ist und noch als normal zu betrachten ist (HANSEN und MYGIND 2002, OKUDA et al. 2005).

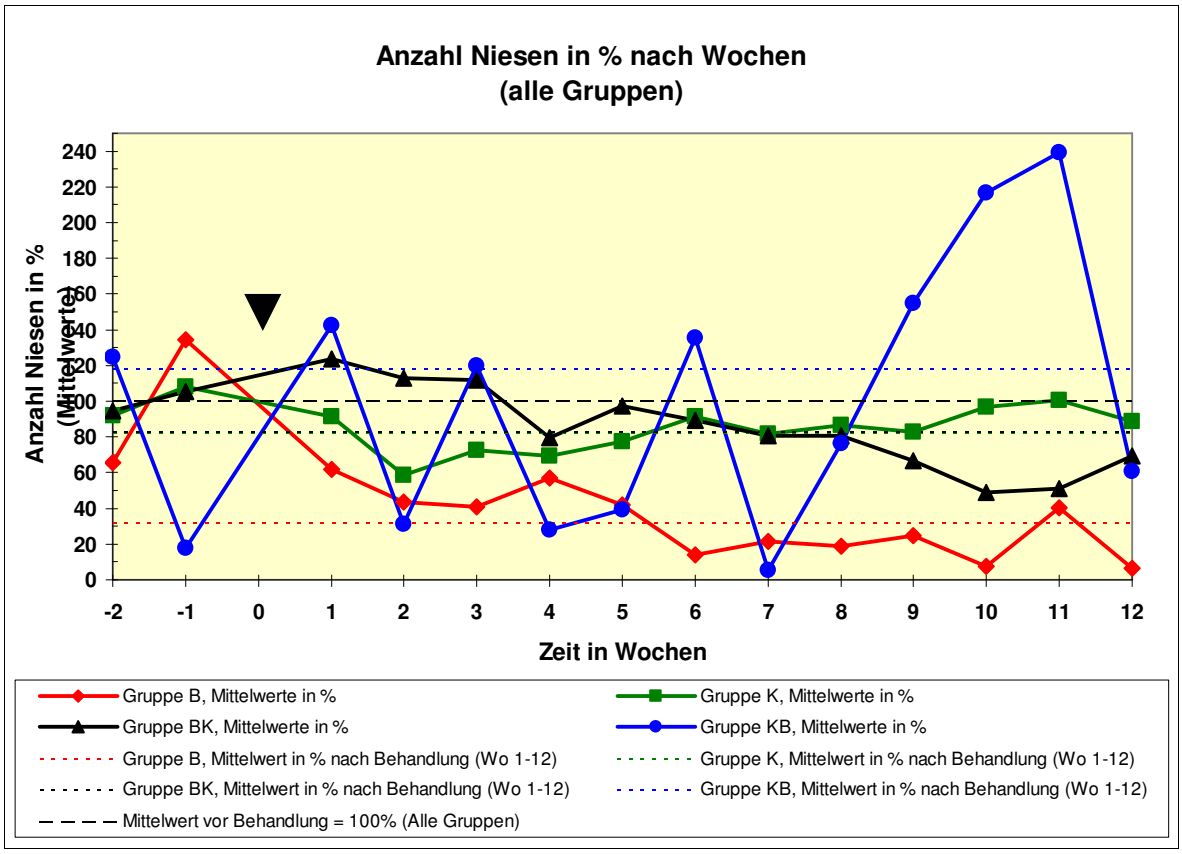


Abb. 43 Durchschnittliche Niesanzahl aller Gruppen im Verlauf der Studie (14 Wochen) sowie Mittelwerte vor und nach Behandlung in %

3.2.4 Auswertung der zytologischen Nasenabstriche (Exfoliativzytologie)

3.2.4.1 Allgemeine Auswertung

Die vom Zytopathologen erhobenen Befunde der exfoliativzytologischen Untersuchung wurden dem behandelnden Arzt in einem schriftlichen Befundbrief mitgeteilt.

Es wurden verschiedene Zellen, die nach standardisierter Behandlung (s. 2.5.6, S. 41) bei mikroskopischer Untersuchung im Abstrich gefunden wurden, nach ihrer Gestalt und ihrem Aussehen beurteilt.

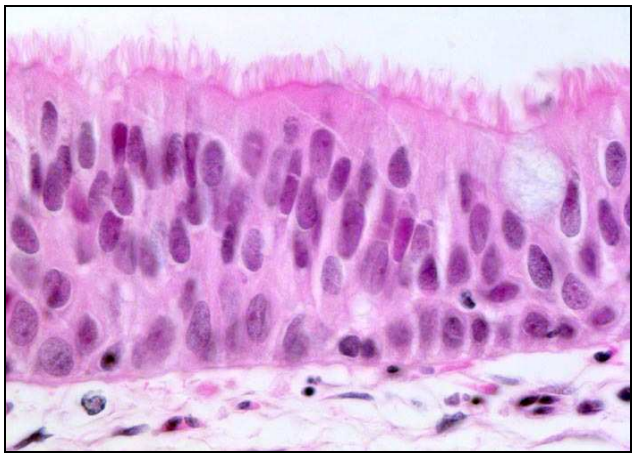


Abb. 44 Nasenschleimhaut

Folgende Zellpopulationen oder zytologischen Merkmale/Pathologien wurden beschrieben:

- Plattenepithelien, wobei diese näher beschrieben wurden, z.B. regelrecht
- Respiratorische Zylinderepithelien
- Neutrophile Granulozyten und eosinophile Granulozyten
- Becherzellen
- Lymphozyten
- Histiozyten
- Makrophagen
- Tumorzellen
- Atypien
- Metaplasien (regressive Veränderungen, degenerative Veränderungen, Kerngrößenvarianz, Plattenepithelmetaplasie)
- Spezifische Entzündung
- Unspezifisch-granulierende Entzündung
- Allergische Genese der Erkrankung

Im Verlauf der Studie wurden bei allen 17 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten insgesamt 57 exfoliativzytologische Abstriche entnommen, d. h. durchschnittlich 3,35 Abstriche (57/17) pro Patient durchgeführt. Insgesamt lagen 56 verwertbare Abstriche (3,29 Abstriche pro Patient) vor. Es wurden bei allen Patienten zwischen 1 und 6 Exfoliativzytologien während der gesamten Studie entnommen (s. Tab. 26).
Bei 12 der 17 Patienten lagen 3 oder mehr verwertbare Abstriche vor, bei insgesamt 5 Patienten lagen weniger als 3 Abstriche zur Auswertung vor (s. Tab. 27).
Definitionsgemäß wurde bei allen 17 Patienten ein zytologischer Abstrich jeweils **vor Beginn der Behandlung** durchgeführt, d.h. entweder zu einem früheren Zeitpunkt als dem 1. Behandlungstag (n = 3) oder am Tag der 1. Behandlung (n = 15). Somit lag bei allen ausgewerteten Patienten ein ursprünglicher zytologischer Ausgangsbefund vor Beginn einer Behandlung vor.
Unter allen 17 Patienten befanden sich insgesamt 11 Patienten, die eine zweite Behandlung aufgrund des Studienprotokolls erhielten (Gruppe BK, n = 7 und Gruppe KB, n = 4). Von diesen erhielten 8 Patienten vor Durchführung der zweiten Behandlung einen weiteren Exfoliativabstrich (s. Tab. 26).
Bei 15 der 17 Patienten erfolgten im Studienverlauf an Tagen nach Erst- oder Zweitbehandlung weitere 1 bis 5 Abstriche. Bei 2 der 17 Patienten (je 1 Patient Gruppe BK [IN4] und KB [IN7]) lagen somit leider nur Abstriche vor, die **vor** einer Behandlung entnommen waren (Ausgangswert), ohne dass im Studienverlauf eine weitere Kontrolle des exfoliativen Nasenabstriches gewährleistet war (s. Tab. 26). Eine Verlaufsbeurteilung bezüglich einer Veränderung der Zellpopulationen war bei diesen Patienten nicht möglich.

Sowohl für die Entnahme der exfoliativzytologischen und der mikrobiologischen Abstriche (n = 15, s. 3.2.5, S. 122) sowie die Rhinomanometrien (n = 15, s. 3.2.6, S. 136) gilt, dass die **Abstriche vor der Behandlung** (am Beginn der klinischen Prüfung) entweder am 1. ambulanten Vorstellungstermin, an dem das Nasentagebuch ausgegeben wurde, oder direkt am Tag der 1. Behandlung entnommen wurden. Da sie immer nach Anamnese und klinischer Untersuchung und **vor der Durchführung der eigentlichen Behandlung** entnommen wurden, ergab sich aus beiden Möglichkeiten das Vorliegen eines „ursprünglichen“ Befundes vor Therapie (n = 17). Zu den vor der 2. Behandlung entnommenen Abstrichen gehörten die Abstriche am Tag der Zweitbehandlung (s.o.) oder zu einem früheren Termin (Erstvorstellung/Erstbehandlung).

Patient	$A_{Abstriche}$	$A_{Ergebnisse}$	$A_{nach\ 1}$	Zeitpunkt vor 1. Beh.	Zeitpunkt Tag der 1. Behandlung	Zeitpunkt Tag der 2. Behandlung (BK oder KB)
IN 1	5	5	4		X	X
IN 2	4	4	3		X	X
IN 3	4	3	2	X	nicht	-
IN 4	1	1	0		X	nicht
IN 6	2	2	1		X	-
IN 7	1	1	0		X	nicht
IN 9	4	4	3		X	X
IN 10	2	2	1		X	X
IN 11	3	3	2		X	-
IN 12	4	4	3		X	X
IN 13	4	4	3		X	X
IN 14	4	4	3	X	nicht	-
In 15	3	3	2		X	-
IN 16	4	4	3		X	-
IN 17	4	4	3	X	X	X
IN 18	6	6	5		X	X
Al 1	2	2	1		X	nicht
Summe Patient	17/17	17/17	15/17	3/17	14/17	8/11
Summe Abstriche	57	56/57	39/57			

Tab. 26 Übersicht der zytologischen Abstriche

$A_{Abstriche}$ = Anzahl entnommener Abstriche, $A_{Ergebnisse}$ = Anzahl vorhandener Befundergebnisse, $A_{nach\ 1}$ = Anzahl Abstriche nach 1. Behandlung

Anzahl der Patienten	Anzahl der entnommenen Abstriche	Anzahl der verwertbaren Ergebnisse
1	6	6
1	5	5
1	4	3
7	4	4
2	3	3
3	2	2
2	1	1
$\sum = 17$	$\sum = 57$	$\sum = 56$
12	≥ 3	≥ 3
5	< 3	< 3
2	< 2	< 2

Tab. 27 Übersicht: Anzahl der zytologischen Abstriche und Ergebnisse

3.2.4.2 Auswertung nach einzelnen Patienten und nach Gruppen insgesamt

Unter den beschriebenen Zellpopulationen oder zytologischen Merkmalen fanden sich bei allen 17 Patienten und allen 56 Abstrichen weder Tumorzellen, Atypien noch zytologische Hinweise auf eine spezifische Entzündung.

Auf fast allen Objektträgern (53 von 56, 94,6 %) mit exfoliativzytologischem Material befand sich basophiler Schleim.

Zellpopulation	A_{insg}	$A_{insg\%}$	$A_{Pat.}$	A_B	$A_{B\%}$	A_K	$A_{K\%}$	A_{BK}	$A_{BK\%}$	A_{KB}	$A_{KB\%}$
Schleim	**53**	**94,6**	**17**	**9**	**90,0**	**8**	**88,9**	**22**	**100,0**	**10**	**66,7**
regelhafte Epithelien	**46**	**82,1**	**17**	**6**	**60,0**	**8**	**88,9**	**19**	**86,4**	**13**	**86,7**
Plattenepithelien	**40**	**71,4**	**16**	**7**	**70,0**	**9**	**100,0**	**13**	**59,1**	**11**	**73,3**
Zylinderepithelien	**40**	**71,4**	**15**	**5**	**50,0**	**7**	**77,8**	**16**	**72,7**	**12**	**80,0**
Metaplasien	**14**	**25,0**	**10**	**4**	**40,0**	**0**	**0,0**	**7**	**31,8**	**3**	**20,0**
KGV	7	12,5	6	1	25,0	0		4	57,1	2	66,7
RV	5	8,9	5	3	75,0	0		1	14,3	1	33,3
PEM	2	3,6	2	0	0,0	0		2	28,6	0	0,0
Neutrophile	**18**	**32,1**	**9**	**6**	**60,0**	**2**	**22,2**	**6**	**27,3**	**4**	**26,7**
unspezif. granulozyt. Entz.	**14**	**25,0**	**7**	**7**	**70,0**	**1**	**11,1**	**4**	**18,2**	**2**	**13,3**
Eosinophile	**5**	**8,9**	**4**	**2**	**20,0**	**3**	**33,3**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**
Allerg. Entzündung	**4**	**7,1**	**4**	**2**	**20,0**	**2**	**22,2**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**
Lymphozyten	**5**	**8,9**	**4**	**2**	**20,0**	**1**	**11,1**	**1**	**4,5**	**1**	**6,7**
Histiozyten	**4**	**7,1**	**4**	**2**	**20,0**	**0**	**0,0**	**1**	**4,5**	**1**	**6,7**
Becherzellen	**5**	**8,9**	**3**	**0**	**0,0**	**1**	**11,1**	**4**	**18,2**	**0**	**0,0**
Makrophagen	**3**	**5,4**	**2**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**	**1**	**4,5**	**2**	**13,3**
Spezif. Entzündung	**0**	**0,0**	**0**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**
Tumorzellen	**0**	**0,0**	**0**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**
Atypien	**0**	**0,0**	**0**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**	**0**	**0,0**
Anzahl Abstriche bzw. Patienten insgesamt	**56**	**100,0**	**17**	**10**	**100,0**	**9**	**100,0**	**22**	**100,0**	**15**	**100,0**

Tab. 28 Ergebnisse der zytologischen Abstriche insgesamt und nach Gruppen

A_{insg} = Anzahl der positiven Abstriche insgesamt, $A_{insg\%}$ = Anzahl der positiven Abstriche insgesamt in %, A_{Pat} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichergebnissen, A_B = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe B, $A_{B\%}$ = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe B in %, A_K = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe K, $A_{K\%}$ = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe K in %, A_{BK} = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe BK, $A_{BK\%}$ = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe BK in %, A_{KB} = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe KB, $A_{KB\%}$ = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe KB in %, KGV = Kerngrößenvarianz, RV = regressive Veränderungen, PEM = Plattenepithelmetaplasien

Die insgesamt bei allen Patienten am häufigsten aufgetretenen Zellen waren **regelhafte Epithelien** (bei allen 17 Patienten, in 46 der 56 Abstriche [82,1 %]), **Plattenepithelien** (bei 16 der 17 Patienten, in 40 von 56 Abstrichen [71,4 %]), **respiratorische Zylinder-**

epithelien (bei 15 der 17 Patienten, in 40 von 56 Abstrichen [71,4 %]) und **neutrophile Granulozyten** (bei 9 der 17 Patienten, in 18 von 56 Abstrichen [32,1 %], s. Tab. 28, 29, Abb. 45). Weiterhin relativ häufig wurden metaplastische Veränderungen (bei 10 der 17 Patienten, in 14 von 56 Abstrichen [25,0 %]) gefunden. Davon waren 35,7 % regressive oder degenerative Veränderungen (5 Patienten), 50,0 % eine auffällige Kerngrößenvarianz (6 Patienten) und 14,3 % Plattenepithelmetaplasien (2 Patienten). Bei 7 der 17 Patienten aus den Gruppen K, BK und KB kamen Metaplasien nicht vor. In sämtlichen Abstrichen der Gruppe K traten keine metaplastischen Veränderungen auf (s. Tab. 28, 29, Abb. 46).
Ebenso häufig wie die Metaplasien lag eine unspezifische granulozytäre Entzündung vor (bei 7 der 17 Patienten, in 14 von 56 Abstrichen aus allen Gruppen, [25,0 %]).
Die Häufigkeit des Auftretens von eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten, Histiozyten (je bei 4 Patienten), Makrophagen (2 Patienten) und Becherzellen (3 Patienten) sowie der allergischen Entzündung (4 Patienten) lag zwischen 5,4 % und 8,9 % (s. Tab. 28, 29, Abb. 45).

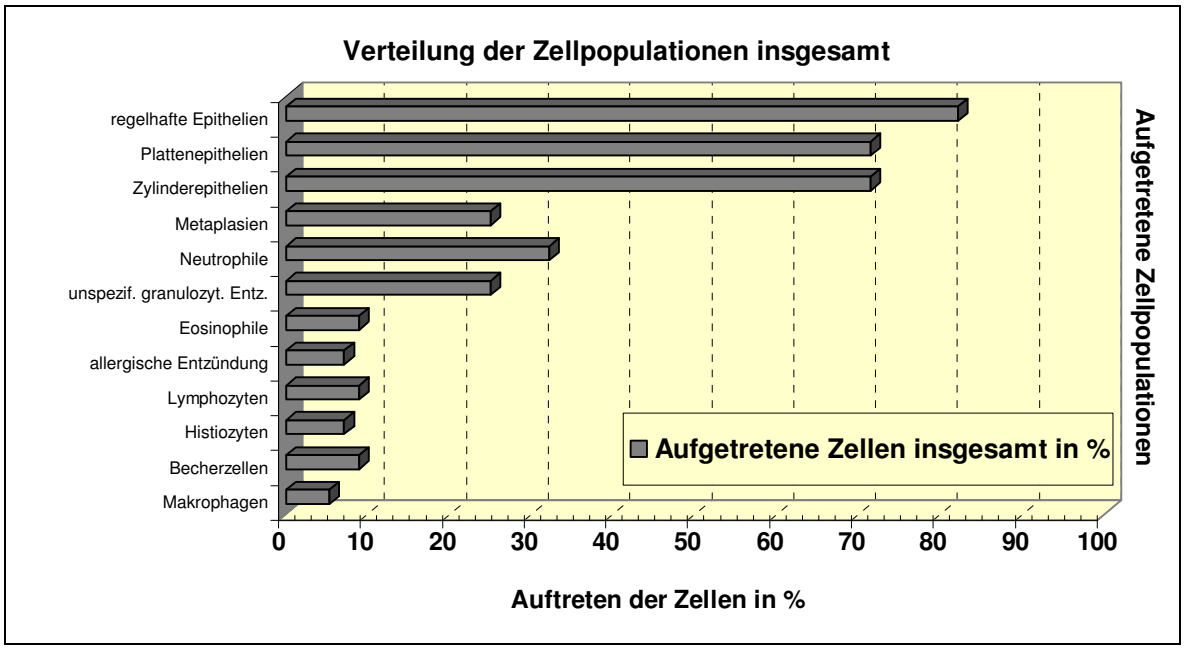


Abb. 45 Darstellung der Verteilung der Zellpopulationen aller Patienten insgesamt

Nach den einzelnen Gruppen betrachtet (s. Abb. 46 bis 50, Tab. 28, 29), fanden sich

- in den 10 Abstrichen der **Gruppe B** (n = 3) am häufigsten Plattenepithelien und eine unspezifische granulozytäre Entzündung (70,0 %), regelhafte Epithelien und neutrophile Granulozyten (60,0 %), respiratorische Zylinderepithelien (50,0 %) sowie metaplastische Veränderungen (40,0 %). Davon waren 75,0 % regressive oder degenerative

Veränderungen (3 Patienten) und 25,0 % eine auffällige Kerngrößenvarianz (1 Patient). Eosinophile Granulozyten, Histiozyten, allergische Entzündung und Lymphozyten traten mit 20,0 % relativ selten auf. Makrophagen und Becherzellen kamen in Gruppe B nicht vor (s. Tab. 28, 29, Abb. 46).

- Am häufigsten in den 9 Abstrichen der **Gruppe K** (n = 3) traten Plattenepithelien (100,0 %), regelhafte Epithelien (88,9 %) und Zylinderepithelien (77,8 %) auf. Eosinophile Granulozyten kamen bei einem Drittel der Abstriche vor (33,3 %), neutrophile Granulozyten und die allergische Entzündung seltener (22,2 %). Am geringsten war das Auftreten von Lymphozyten, Becherzellen und einer unspezifischen, granulozytären Entzündung (je 11,1 %). Histiozyten, Makrophagen und Metaplasien kamen in Gruppe K nicht vor (s. Tab. 28, 29, Abb. 46).

Zellpopulation	A_{Pat_insg}	A_{Pat_B}	A_{Pat_K}	A_{Pat_BK}	A_{Pat_KB}
Schleim	17	3	3	7	4
regelhafte Epithelien	17	3	3	7	4
Plattenepithelien	16	3	3	6	4
Zylinderepithelien	15	3	3	6	3
Metaplasien	10	3	0	5	2
KGV	6	1	0	3	2
RV	5	3	0	1	1
PEM	2	0	0	2	0
Neutrophile	9	3	1	3	2
unspezif. granulozyt. Entz.	7	3	1	1	2
Eosinophile	4	2	2	0	0
Allerg. Entzündung	4	2	2	0	0
Lymphozyten	4	1	1	1	1
Histiozyten	4	2	0	1	1
Becherzellen	3	0	1	2	0
Makrophagen	2	0	0	1	1
Spezif. Entzündung	0	0	0	0	0
Tumorzellen	0	0	0	0	0
Atypien	0	0	0	0	0
Anzahl Patienten insgesamt	17	3	3	7	4
Anzahl Abstriche insgesamt	56	10	9	22	15

Tab. 29 Verteilung der Patienten mit positiven Abstrichen insgesamt und nach Gruppen

A_{Pat_insg} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichen insgesamt, A_{Pat_B} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichen in Gruppe B, A_{Pat_K} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichen in Gruppe K, A_{Pat_BK} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichen in Gruppe BK, A_{Pat_KB} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichen in Gruppe KB

- In den 22 Abstrichen der **Gruppe BK** (n = 7) war das Auftreten von regelhaften Epithelien (86,4 %), Zylinderepithelien (72,7 %) und Plattenepithelien (59,1 %) am

höchsten. Metaplasien traten mit 31,8 % bei 5 von 7 Patienten relativ häufig auf; davon waren 57,1 % eine Kerngrößenvarianz, 28,6 % Plattenepithelmetaplasien und 14,3 % regressive Veränderungen. Neutrophile Granulozyten fanden sich bei 27,3 % der Abstriche, Becherzellen und eine unspezifische granulozytäre Entzündung in 18,2 %. Lymphozyten, Histiozyten und Makrophagen waren gering vorhanden (je 4,5 %), eosinophile Granulozyten oder eine allergische Entzündung traten nicht auf (s. Tab. 28, 29, Abb. 46).

- In den 15 Abstrichen der **Gruppe KB** (n = 4) kamen regelhafte Epithelien (86,7 %), Zylinderepithelien (80,0 %), Plattenepithelien (73,3 %) und neutrophile Granulozyten (26,7 %) am häufigsten vor. Mit 20,0 % war das Auftreten von metaplastischen Veränderungen (66,7 % Kerngrößenvarianz, 33,3 % regressive Veränderungen) insgesamt kleiner als in Gruppe B und BK. Makrophagen, eine unspezifische granulozytäre Entzündung (je 13,3 %) sowie Histiozyten und Lymphozyten (je 6,7 %) traten relativ selten auf. Becherzellen, eosinophile Granulozyten und allergische Entzündung kamen in Gruppe KB nicht vor (s. Tab. 28, 29, Abb. 46).

Betrachtet man die Verteilung der Zellpopulationen für alle Gruppen und alle Abstriche insgesamt im Vergleich, so ergibt sich folgende Darstellung (s. Abb. 46, Tab. 28):

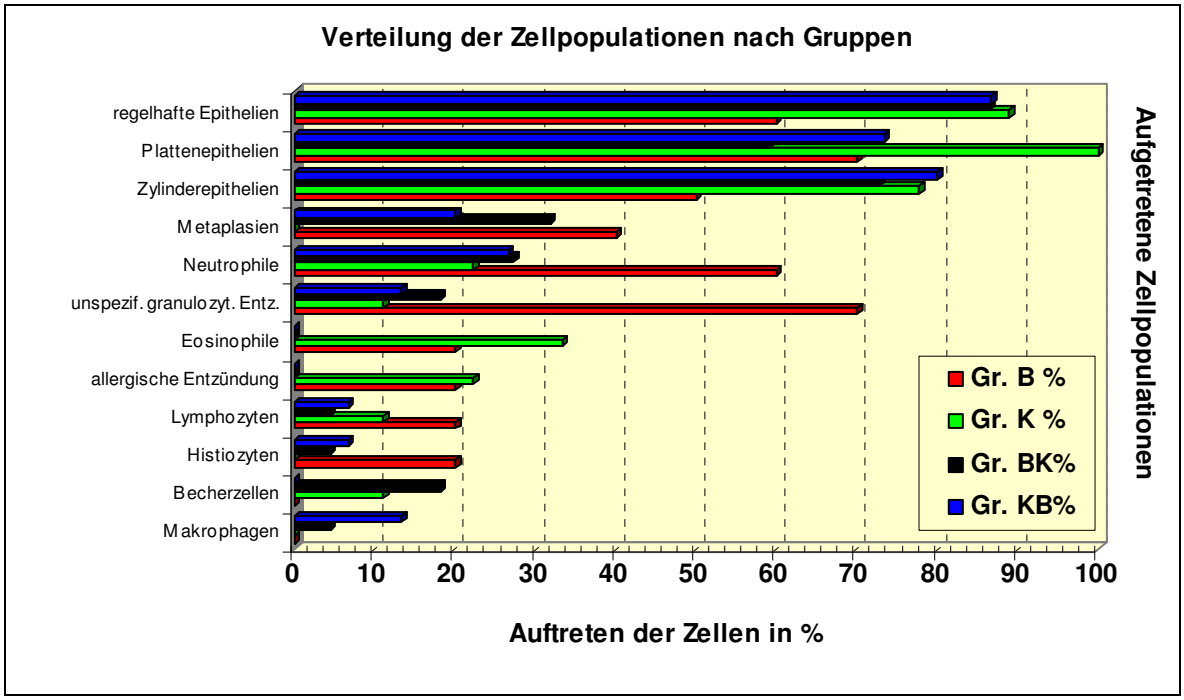


Abb. 46 Darstellung der Verteilung der Zellpopulationen nach Gruppen insgesamt

Die genaue Verteilung der jeweiligen Abstrichanzahl (s. Tab. 28) und der jeweiligen Patientenanzahl mit positivem Abstrichergebnis (s. Tab. 29) kann den genannten Tabellen im Text entnommen werden.

Insgesamt waren fast alle Zellpopulationen in allen Gruppen vorhanden. Allerdings traten keine Metaplasien und Histiozyten in Gruppe K, keine eosinophilen Granulozyten und allergische Entzündung in Gruppen BK und KB, keine Makrophagen in Gruppe B und K sowie keine Becherzellen in Gruppe B und KB auf.

Betrachtet man die Verteilung der Zellpopulationen für die vier Gruppen einzeln, so ergeben sich folgende Darstellungen (s. Abb. 47 bis 50, Tab. 28):

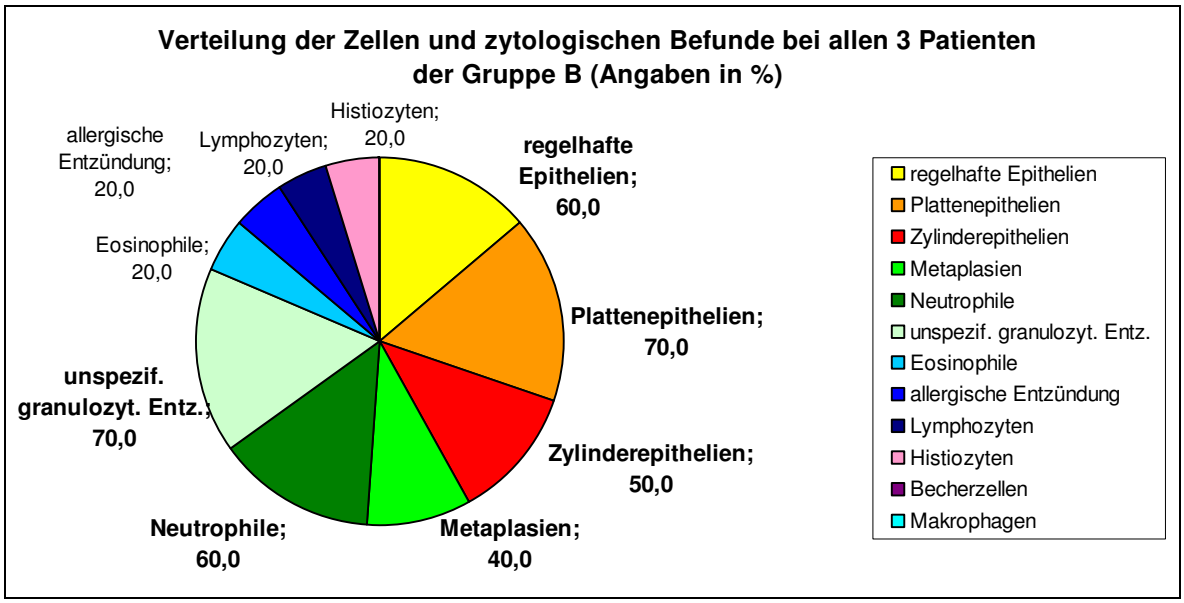


Abb. 47 Darstellung der Verteilung aller Zellen und zytologischen Befunde Gruppe B

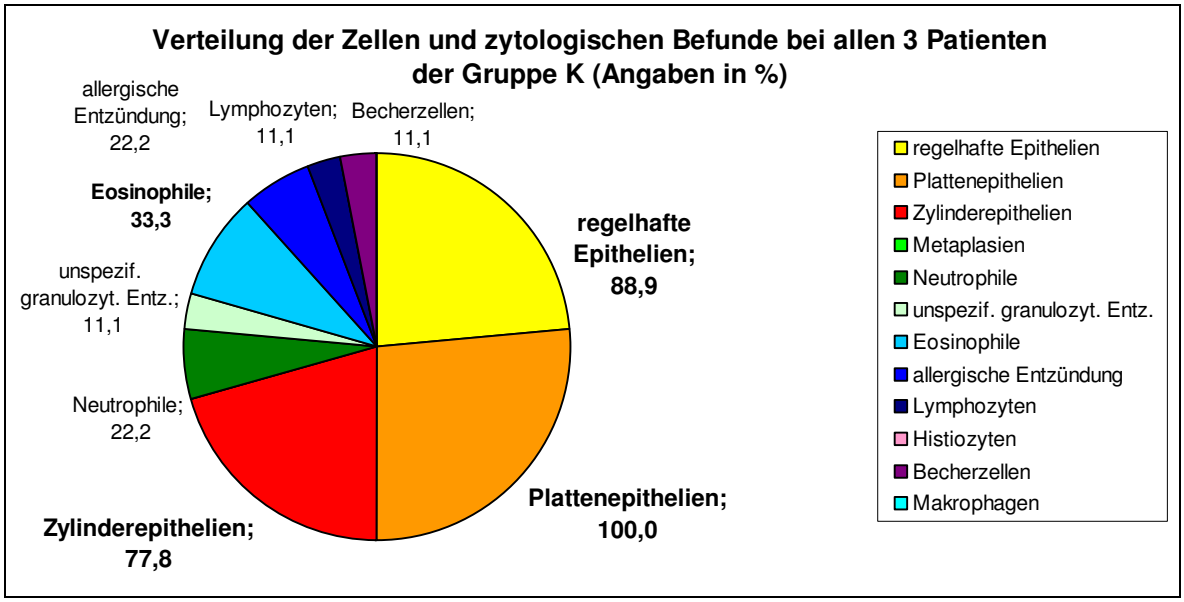


Abb. 48 Darstellung der Verteilung aller Zellen und zytologischen Befunde Gruppe K

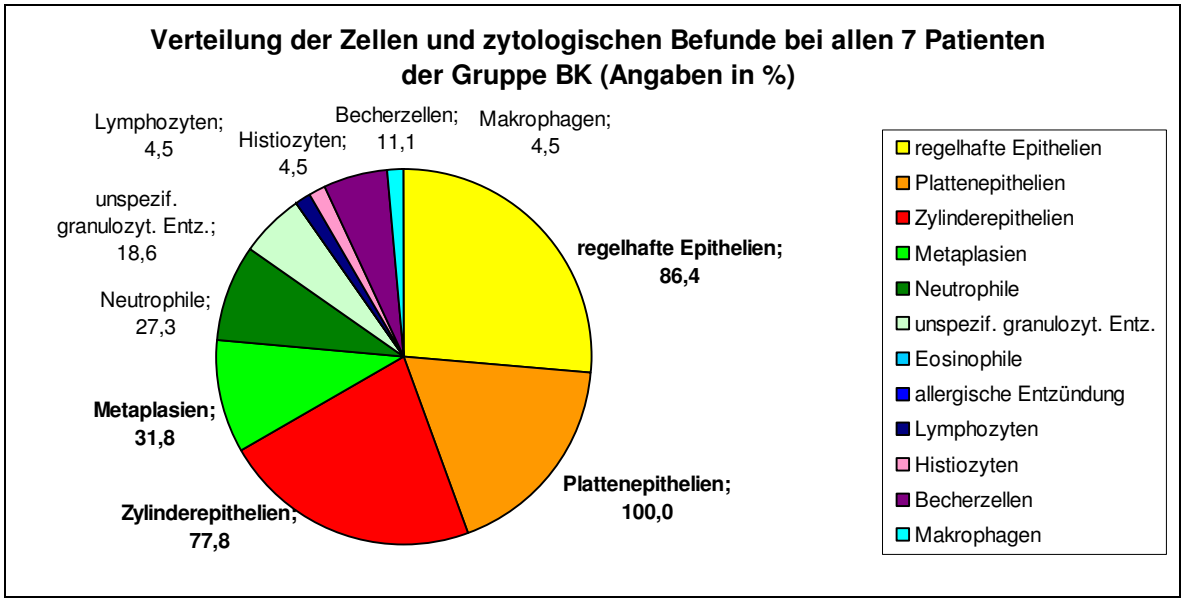


Abb. 49 Darstellung der Verteilung aller Zellen und zytologischen Befunde Gruppe BK

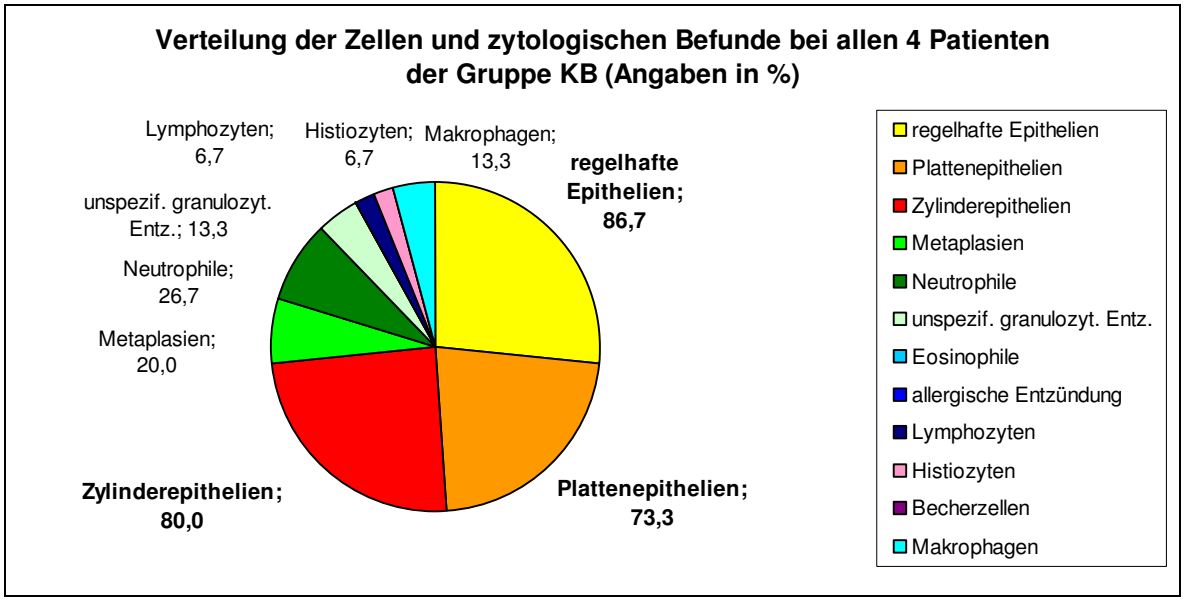


Abb. 50 Darstellung der Verteilung aller Zellen und zytologischen Befunde Gruppe KB

3.2.4.3 Auswertung nach Gruppen VOR und NACH Behandlung

Für eine Beurteilung, ob die Behandlung mit Botulinumtoxin A oder Placebosubstanz möglicherweise positive oder negative Auswirkungen auf die Zellzusammensetzung der nasalen Schleimhaut hat, muss jedoch auch eine Betrachtungsweise mit vergleichenden Daten vor und nach Durchführung der Behandlung erfolgen. Im Folgenden wurden diese entsprechenden Daten dargestellt (s. Tab. 30, Abb. 51 bis 55).

Bezogen auf die Ergebnisse aller Abstriche insgesamt zeigten sich keine deutlichen Veränderungen beim Auftreten von Plattenepithelien (+ 1,2 %), Metaplasien (+ 2,1 %), allergischer Entzündung (- 0,8 %), Histiozyten (+ 1,8 %) und Becherzellen (- 1,5 %).

Geringe Veränderungen der Zellverteilung vor und nach Behandlung wurden bei eosinophilen Granulozyten (- 4,1 %), Lymphozyten (+ 4,4 %) und Makrophagen (+ 7,7 %) festgestellt.

Größere Veränderungen der Zellverteilung vor und nach Behandlung traten nur bei Zylinderepithelien (- 15,7 %), neutrophilen Granulozyten (+ 12,4 %) und einer unspezifischen granulozytären Entzündung (+ 19,0 %) auf (s. Tab. 30, Abb. 51).

Zellpopulation	$A_{insg\%}$ vor	$A_{insg\%}$ nach	$A_{B\%}$ vor	$A_{B\%}$ nach	$A_{K\%}$ vor	$A_{K\%}$ nach	$A_{BK\%}$ vor	$A_{BK\%}$ nach	$A_{KB\%}$ vor	$A_{KB\%}$ nach
Schleim	**100,0**	**92,3**	**100,0**	**85,7**	**100,0**	**83,3**	**100,0**	**100,0**	**100,0**	**90,9**
regelhafte Epithelien	**94,1**	**76,9**	**66,7**	**57,1**	**100,0**	**83,3**	**100,0**	**80,0**	**100,0**	**81,8**
Plattenepithelien	**70,6**	**71,8**	**66,7**	**71,4**	**100,0**	**100,0**	**57,1**	**60,0**	**75,0**	**72,7**
Zylinderepithelien	**82,4**	**66,7**	**66,7**	**42,9**	**100,0**	**66,7**	**85,7**	**66,7**	**75,0**	**81,8**
Metaplasien	**23,5**	**25,6**	**33,3**	**42,9**	**0**	**0**	**28,6**	**33,3**	**25,0**	**18,2**
KGV	11,8	12,8	33,3	0	0	0	14,3	20,0	0,0	18,2
RV	11,8	7,7	0	42,9	0	0	14,3	0	25,0	0
PEM	0	5,1	0	0	0	0	0	13,3	0	0
Neutrophile	**23,5**	**35,9**	**33,3**	**71,4**	**33,3**	**16,7**	**14,3**	**33,3**	**25,0**	**27,3**
unspezif. granulozyt. Entz.	**11,8**	**30,8**	**33,3**	**85,7**	**0**	**16,7**	**14,3**	**20,0**	**0**	**18,2**
Eosinophile	**11,8**	**7,7**	**66,7**	**0**	**0**	**50,0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Allerg. Entzündung	**5,9**	**5,1**	**33,3**	**0**	**0**	**33,3**	**0**	**0**	**0**	**0**
Lymphozyten	**5,9**	**10,3**	**33,3**	**14,3**	**0**	**16,7**	**0**	**6,7**	**0**	**9,1**
Histiozyten	**5,9**	**7,7**	**33,3**	**14,3**	**0**	**0**	**0**	**6,7**	**0**	**9,1**
Becherzellen	**11,8**	**10,3**	**0**	**0**	**33,3**	**16,7**	**14,3**	**20,0**	**0**	**0**
Makrophagen	**0**	**7,7**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**6,7**	**0**	**18,2**
Spezif. Entzündung	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Tumorzellen	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Atypien	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Anzahl positiver Abstriche	**17**	**39**	**3**	**7**	**3**	**6**	**7**	**15**	**4**	**11**

Tab. 30 Ergebnisse der zytologischen Abstriche im Vergleich vor und nach Behandlung insgesamt und nach Gruppen

$A_{insg\%\ vor}$ = Anzahl der positiven Abstriche aller Gruppen in % vor Behandlung , $A_{insg\%\ nach}$ = Anzahl der positiven Abstriche aller Gruppen in % nach Behandlung, $A_{B\%\ vor}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe B in % vor Behandlung, $A_{B\%\ nach}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe B in % nach Behandlung, $A_{K\%\ vor}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe K in % vor Behandlugn, $A_{K\%\ nach}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe K in % nach Behandlung, $A_{BK\ \%\ vor}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe BK in % vor Behandlung , $A_{BK\%\ nach}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe BK in % nach Behandlung, $A_{KB\%\ vor}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe KB in % vor Behandlung, $A_{KB\%\ nach}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe KB in % nach Behandlung

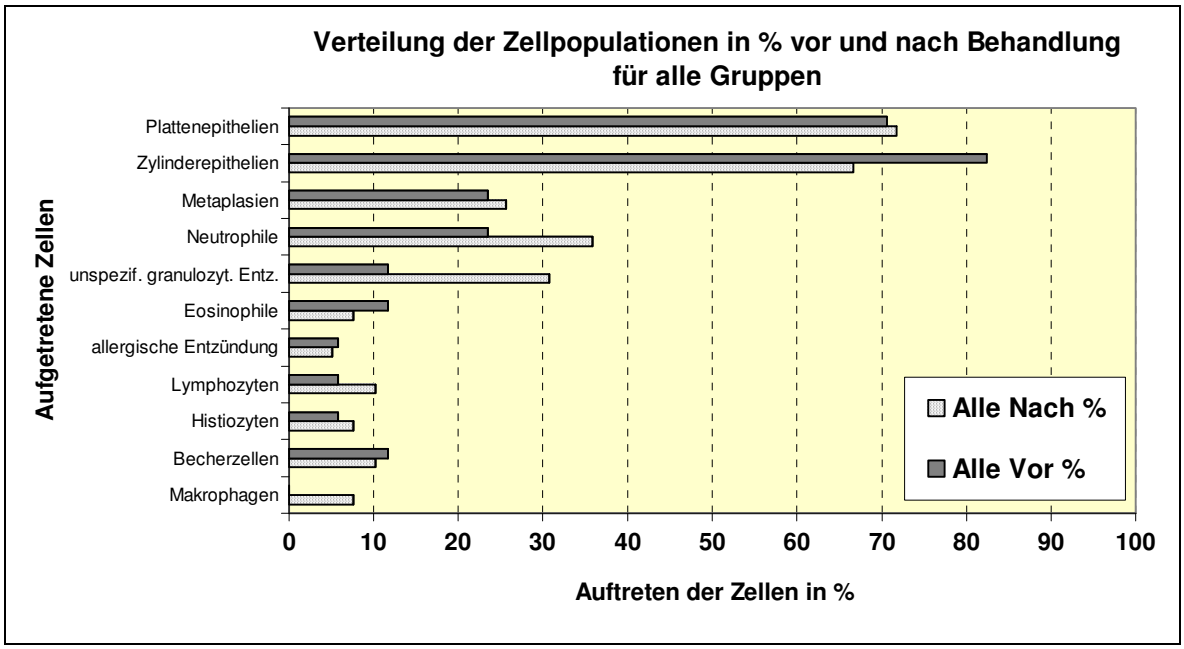


Abb. 51 Darstellung der Verteilung der Zellpopulation vor und nach der Behandlung (alle Gruppen)

Bezogen auf die Abstrichergebnisse der **Gruppe B** (3 Abstriche vor und 7 Abstriche nach Behandlung) zeigten sich geringe Veränderungen beim Auftreten von Plattenepithelien (+ 4,7 %) und Metaplasien (+ 9,6 %). Makrophagen und Becherzellen traten nicht auf.

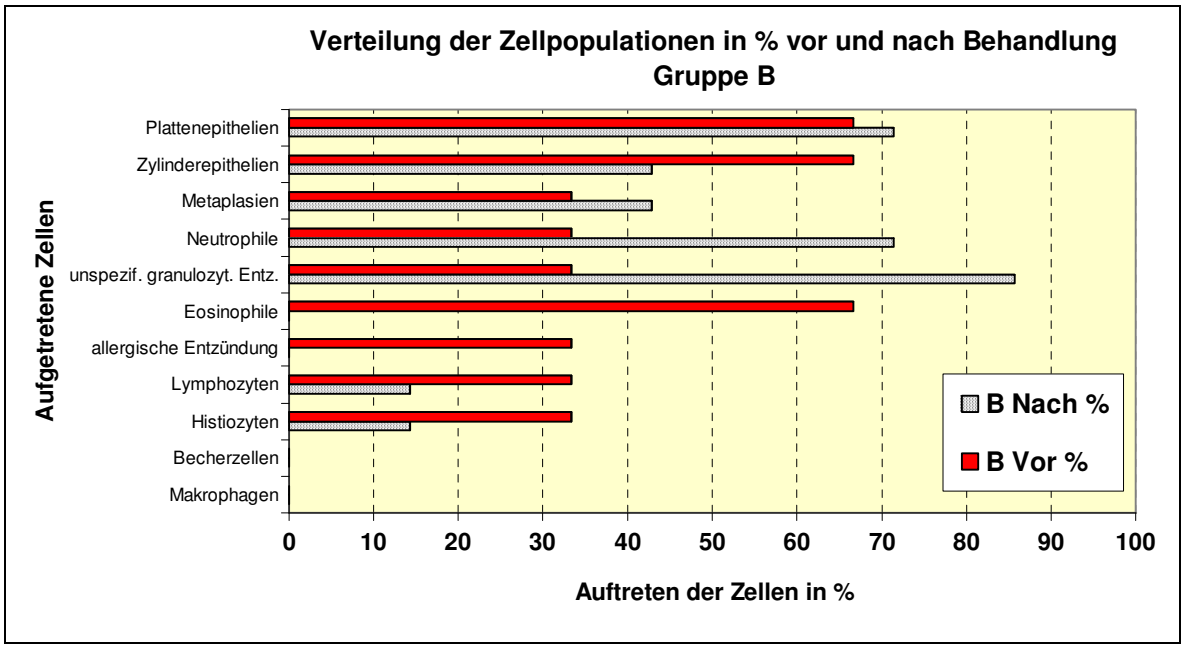


Abb. 52 Darstellung der Verteilung der Zellpopulation vor und nach der Behandlung (Gruppe B)

Größere Veränderungen der Zellverteilung vor und nach Behandlung wurden bei Zylinderepithelien (- 23,8 %), neutrophilen Granulozyten (+ 38,1 %), einer unspezifischen granulo-

zytären Entzündung (+ 52,4 %), eosinophilen Granulozyten (- 66,7 %), allergischer Entzündung (- 33,3 %), Lymphozyten (- 19,0 %) und Histiozyten (- 19,0 %) festgestellt (s. Tab. 30, Abb. 52).

Bezogen auf die Abstrichergebnisse der **Gruppe K** (3 Abstriche vor und 6 Abstriche nach Behandlung) zeigten sich keine Veränderungen beim Auftreten von Plattenepithelien (- 0,0 %). Metaplasien, Histiozyten und Makrophagen traten nicht auf. Größere Veränderungen der Zellverteilung vor und nach Behandlung wurden bei Zylinderepithelien (- 33,3 %), neutrophilen Granulozyten (- 16,6 %), einer unspezifischen granulozytären Entzündung (+ 16,7 %), eosinophilen Granulozyten (+ 50,0 %), allergischer Entzündung (+ 33,3 %), Lymphozyten (+ 16,7 %) und Becherzellen (- 16,6 %) festgestellt (s. Tab. 30, Abb. 53).

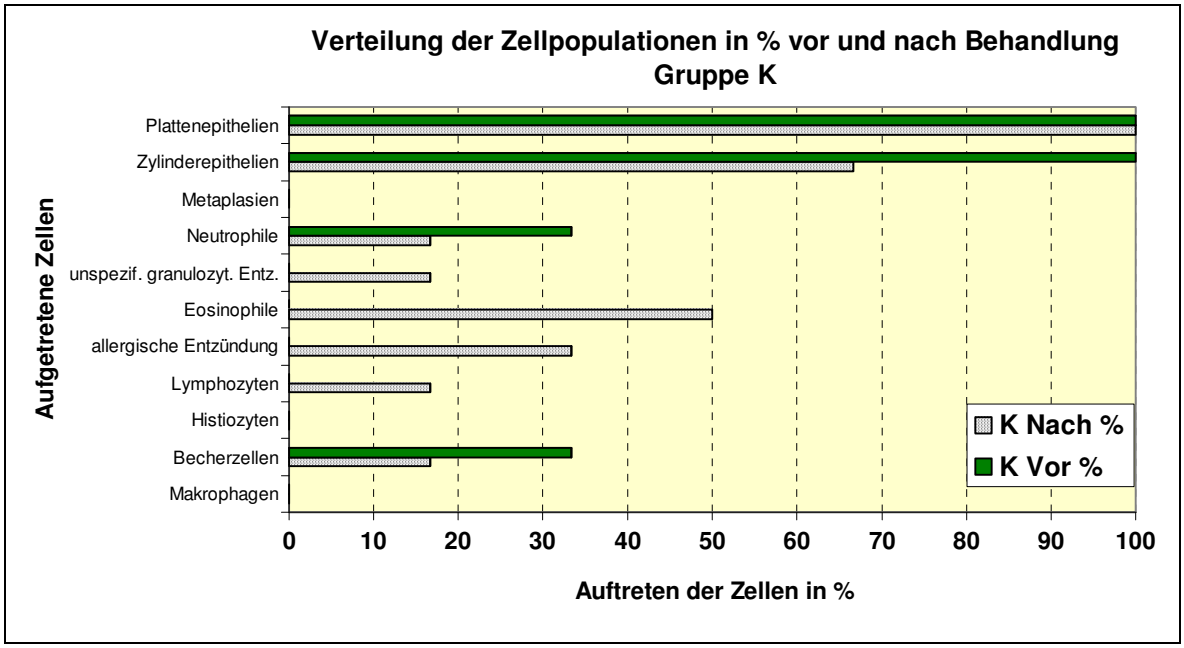


Abb. 53 Darstellung der Verteilung der Zellpopulation vor und nach der Behandlung (Gruppe K)

Bezogen auf die Abstrichergebnisse der **Gruppe BK** (7 Abstriche vor und 15 Abstriche nach Behandlung) zeigten sich geringe Veränderungen beim Auftreten von Plattenepithelien (+ 2,9 %), Metaplasien (+ 4,7 %), einer unspezifischen granulozytären Entzündung (+ 5,7 %), Lymphozyten (+ 6,7 %), Histiozyten (+ 6,7 %), Becherzellen (+ 5,7 %) und Makrophagen (+ 6,7 %). Eosinophile Granulozyten und allergische Entzündung traten nicht auf.

Größere Veränderungen der Zellverteilung vor und nach Behandlung wurden bei Zylinderepithelien (- 19,0 %) und Neutrophilen (+ 19,0 %) festgestellt (s. Tab. 30, Abb. 54).

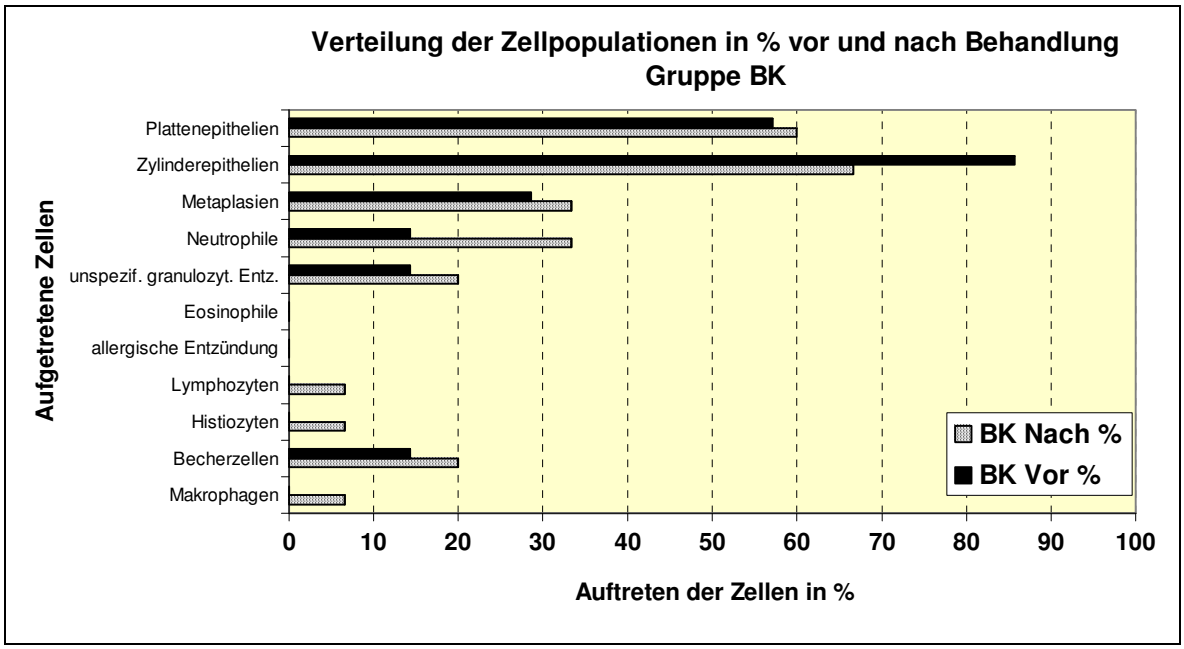


Abb. 54 Darstellung der Verteilung der Zellpopulation vor und nach der Behandlung (Gruppe BK)

Bezogen auf die Abstrichergebnisse der **Gruppe KB** (4 Abstriche vor und 11 Abstriche nach Behandlung) zeigten sich keine deutlichen Veränderungen beim Auftreten von Plattenepithelien (- 2,3 %) und neutrophilen Granulozyten (+ 2,3 %). Eosinophile Granulozyten, allergische Entzündung und Becherzellen traten nicht auf.

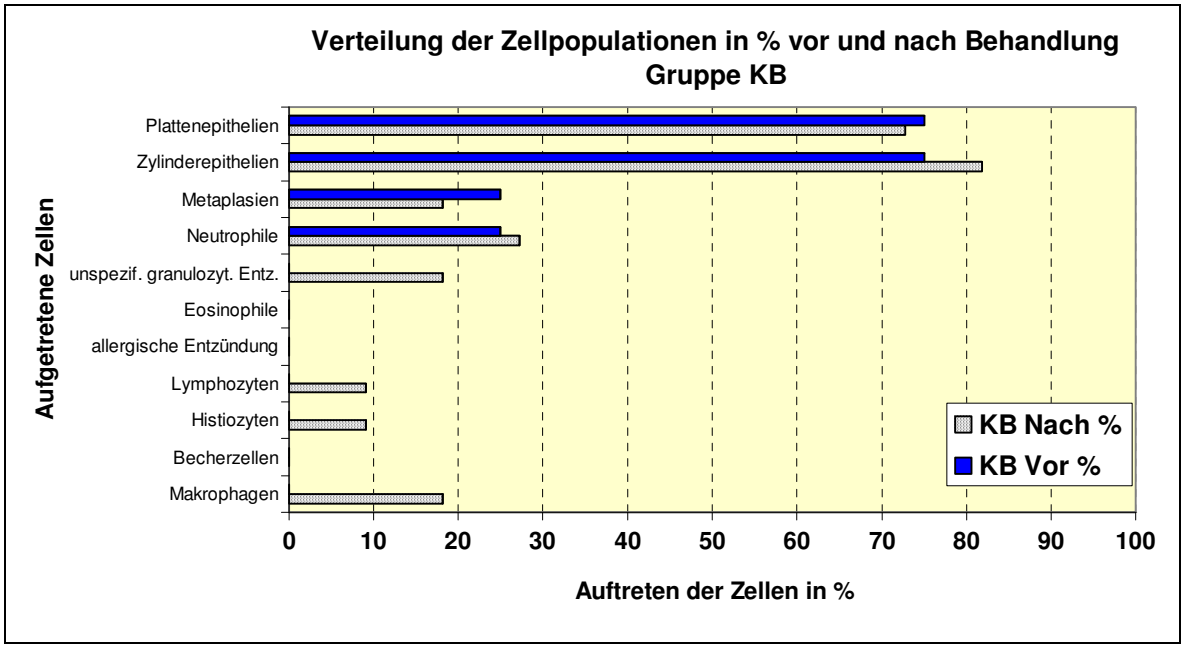


Abb. 55 Darstellung der Verteilung der Zellpopulation vor und nach der Behandlung (Gruppe KB)

Geringe Veränderungen der Zellverteilung vor und nach Behandlung wurden bei Zylinderepithelien (+ 6,8 %), Metaplasien (- 6,8 %), Lymphozyten (+ 9,1 %) und Histiozyten (+ 9,1 %) festgestellt.
Größere Veränderungen der Zellverteilung vor und nach Behandlung traten nur bei einer unspezifischen granulozytären Entzündung (+ 18,2 %), und Makrophagen (+ 18,2 %) auf (s. Tab. 30, Abb. 55).

Nach Botulinumtoxin-A- und Kochsalzbehandlung zeigten sich keine Atypien oder Tumorzellen. Einige gefundene, diskrete Veränderungen der Zellpopulation (s. 3.2.4.3, S. 116 ff.) könnten bei insgesamt geringer Patienten- und Abstrichanzahl zufällige Änderungen einer normalen Verteilung darstellen und haben aus unserer sowie zytopathologischer Sicht keinen relevanten pathologischen Wert. Sie sprechen nicht gegen die Anwendung des Medikamentes an der Nasenschleimhaut.
Eine generelle strukturelle Veränderung der nasalen Mukosa nach Applikation von Botulinumtoxin A konnte nicht nachgewiesen werden.

3.2.5 Auswertung der mikrobiologischen Nasenabstriche (Mikrobiologie)

3.2.5.1 Allgemeine Auswertung

Die vom Mikrobiologen erhobenen Befunde der Abstrichuntersuchung wurden dem behandelnden Arzt in einem schriftlichen Befundbrief mitgeteilt.

Es wurden folgende gewachsene Keime oder Ergebnisse der mikrobiologischen Abstriche, die nach standardmäßiger Behandlung (s. 2.5.7, S. 45) bei mikroskopischer Untersuchung im Abstrich gefunden wurden, beschrieben:

- keine Keimanzucht,
- Keime der normalen Mundflora,
- Corynebacterium species,
- Corynebacterium pseudodiphthericum,
- Corynebacterium lipophilium,
- Corynebacterium afermentans,
- Enterococcus faecalis,
- Staphylococcus epidermidis,
- Staphylococcus aureus,
- Serratia species,
- Serratia rubidaea,
- Escherichia coli,
- Proteus species,
- Neisseria species,
- Streptococcus viridans,
- Moraxella catarrhalis,
- Citrobacter koseri,
- Hefen.

Im Verlauf der Studie wurden bei allen 17 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten insgesamt 60 mikrobiologische Abstriche entnommen, d. h. durchschnittlich 3,53 Abstriche (60/17) pro Patient durchgeführt. Insgesamt lagen 55 verwertbare Abstriche (3,23 Abstriche pro Patient) vor, da 5 Befunde später nicht mehr aufzufinden waren. Es wurden bei allen Patienten zwischen 1 und 6 Abstrichen während der gesamten Studie entnommen

(s. Tab. 31). Bei 12 der 17 Patienten lagen 3 oder mehr verwertbare Abstriche vor, bei insgesamt 5 Patienten lagen weniger als 3 Abstriche zur Auswertung vor (s. Tab. 32).

Patient	$A_{Abstriche}$	$A_{Ergebnisse}$	$A_{nach\ 1}$	Zeitpunkt vor 1. Beh.	Zeitpunkt Tag der 1. Behandlung	Zeitpunkt Tag der 2. Behandlung (BK oder KB)
IN 1	4	4	4		nicht	X
IN 2	4	4	2		X	X
IN 3	4	4	3	X	nicht	-
IN 4	1	1	0		X	nicht
IN 6	2	2	1		X	-
IN 7	1	1	0		X	nicht
IN 9	4	4	3		X	X
IN 10	2	2	1		X	X
IN 11	5	5	4		X	-
IN 12	4	4	3		X	X
IN 13	5	3	4		X (n. vorh.)	X
IN 14	4	3	2	X	nicht	-
In 15	3	3	2		X	-
IN 16	4	3	2		X	-
IN 17	5	4	2	X	X	X (n. vorh.)
IN 18	6	6	5		X	X
Al 1	2	2	1		X	nicht
Summe Patient	17/17	17/17	15/17	3/17	14/17	8/11
Summe Abstriche	60	55/60	39/60			

Tab. 31 Übersicht der mikrobiologischen Abstriche

$A_{Abstriche}$ = Anzahl entnommener Abstriche, $A_{Ergebnisse}$ = Anzahl vorhandener Befundergebnisse, $A_{nach\ 1}$ = Anzahl Abstriche nach 1. Behandlung

Definitionsgemäß wurde bei allen 17 Patienten ein mikrobiologischer Abstrich jeweils **vor Beginn der Behandlung** durchgeführt, d.h. entweder zu einem früheren Zeitpunkt als dem 1. Behandlungstag (n = 3) oder am Tag der 1. Behandlung (n = 14).

Unter den 17 Patienten befanden sich insgesamt 11 Patienten, die eine zweite Behandlung aufgrund des Studienprotokolls erhielten (Gruppe BK, n = 7 und Gruppe KB, n = 4); davon erhielten 8 Patienten vor Durchführung der zweiten Behandlung einen weiteren Nasenabstrich, wovon jedoch ein Befundergebnis zur Auswertung nicht vorlag (s. Tab. 31).

Bei 15 der 17 Patienten erfolgten im Studienverlauf an Tagen nach Erst- oder Zweitbehandlung weitere 1 bis 5 Abstriche. Bei 2 der 17 Patienten (je 1 Patient Gruppe BK [IN4] und KB [IN7]) lagen somit leider nur Abstriche vor, die **vor** einer Behandlung entnommen

waren (Ausgangswert), ohne dass im Studienverlauf eine weitere Kontrolle des mikrobiologischen Nasenabstriches gewährleistet war.

Bei 15 der 17 ausgewerteten Patienten lag ein ursprünglicher mikrobiologischer Ausgangsbefund vor Beginn einer Behandlung vor, d.h. bei 2 der 17 Patienten (je 1 Patient Gruppe BK [IN1] und KB [IN13]) lagen leider nur Abstriche vor, die nach einer Behandlung entnommen waren (Verlaufswert), ohne dass ein Ausgangsabstrichbefund vorlag (s. Tab. 31). Eine Verlaufsbeurteilung bezüglich einer Veränderung der Keimbesiedlung war bei diesen Patienten nicht möglich.

Anzahl der Patienten	**Anzahl der entnommenen Abstriche**	**Anzahl der verwertbaren Ergebnisse**
1	6	6
1	5	5
1	5	4
1	5	3
5	4	4
2	4	3
1	3	3
3	2	2
2	1	1
∑ = 17	**∑ = 60**	**∑ = 55**
12	**≥ 3**	**≥ 3**
5	**< 3**	**< 3**
2	**< 2**	**< 2**

Tab. 32 Übersicht: Anzahl der mikrobiologischen Abstriche und Ergebnisse

3.2.5.2 Auswertung nach einzelnen Patienten und nach Gruppen insgesamt

Unter den beschriebenen Keimpopulationen fanden sich bei allen 17 Patienten und allen 55 Abstrichen keine Hefen.

Bei 8 der 17 Patienten fanden sich Abstriche ohne Keimanzucht (23,6 %, 13 von 55 Abstrichen). Keime der normalen Mundflora wurden bei 3 Patienten gefunden (5,5 %, 3 von 55 Abstrichen).

Die insgesamt bei allen Patienten am häufigsten aufgetretenen Keime waren **Corynebacterium species** (bei 8 der 17 Patienten, in 17 der 55 Abstriche [30,9 %]) und **Staphylococcus epidermidis** (bei 8 der 17 Patienten, in 15 von 55 Abstrichen [27,3 %]), s. Tab. 33, 34, Abb. 56).

Keimpopulation	A_{insg}	$A_{insg\%}$	$A_{Pat.}$	A_B	$A_{B\%}$	A_K	$A_{K\%}$	A_{BK}	$A_{BK\%}$	A_{KB}	$A_{KB\%}$
Keine Keimanzucht	13	23,6	8	1	8,3	2	25,0	5	23,8	5	35,7
normale Mundflora	3	5,5	3	1	8,3	0	0	0	0	2	14,3
Corynebacterien											
C. species	17	30,9	8	2	16,7	2	25,0	10	47,6	3	21,4
C. pseudodiphther.	1	1,8	1	0	0	0	0	1	4,8	0	0
C. lipophilium	1	1,8	1	0	0	0	0	1	4,8	0	0
C. afermentans	1	1,8	1	0	0	1	12,5	0	0	0	0
Enterococcus faecalis	1	1,8	1	0	0	0	0	1	4,8	0	0
Staphylokokken											
Staph. epidermidis	15	27,3	8	1	8,3	4	50,0	7	33,3	3	21,4
Staph. aureus	5	9,1	2	4	33,3	1	12,5	0	0	0	0
Serratia											
Serratia species	3	5,5	1	3	25,0	0	0	0	0	0	0
Serratia rubidaea	1	1,8	1	1	8,3	0	0	0	0	0	0
Escherichia coli	1	1,8	1	0	0	1	12,5	0	0	0	0
Proteus species	2	3,6	2	0	0	1	12,5	0	0	1	7,1
Neisseria species	1	1,8	1	1	8,3	0	0	0	0	0	0
Streptococcus viridans	2	3,6	2	0	0	0	0	2	9,5	0	0
Moraxella catarrhalis	1	1,8	1	1	8,3	0	0	0	0	0	0
Citrobacter koseri	1	1,8	1	1	8,3	0	0	0	0	0	0
Hefen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anzahl Patienten insgesamt			17	3		3		7		4	
Anzahl Abstriche insgesamt *(%)*	55	*100,0*		12	*100,0*	8	*100,0*	21	*100,0*	14	*100,0*

Tab. 33 Ergebnisse der mikrobiologischen Abstriche insgesamt und nach Gruppen

A_{insg} = Anzahl der positiven Abstriche insgesamt, $A_{insg\%}$ = Anzahl der positiven Abstriche insgesamt in %, A_{Pat} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichergebnissen, A_B = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe B, $A_{B\%}$ = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe B in %, A_K = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe K, $A_{K\%}$ = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe K in %, A_{BK} = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe BK, $A_{BK\%}$ = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe BK in %, A_{KB} = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe KB, $A_{KB\%}$ = Anzahl der positiven Abstriche in Gruppe KB in %

Weiterhin relativ häufig wurden Staphylococcus aureus (bei 2 der 17 Patienten, in 5 von 55 Abstrichen [9,1 %]) und Serratia species (bei 1 der 17 Patienten, in 3 von 55 Abstrichen [5,5 %]) gefunden. Die übrigen Keime kamen mit einer Häufigkeit von 3,6 % (Proteus species, Streptococcus viridans bei je 2 Patienten) und 1,8 % (C. pseudodiphthericum, C. lipophilium, C. afermentans, Enterococcus faecalis, Serratia rubidaea, Escherichia coli, Neisseria species, Moraxella catarrhalis, Citrobacter koseri, bei je 1 Patient) sehr selten vor (s. Tab. 33, 34, Abb. 56).

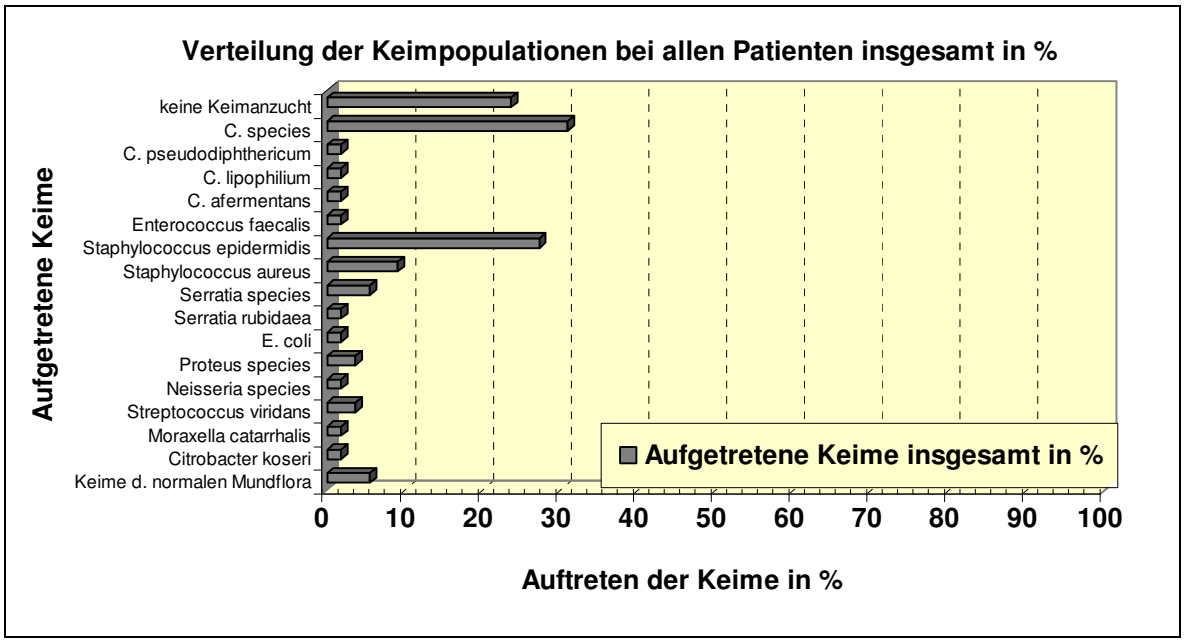


Abb. 56 Darstellung der Verteilung der Keimpopulationen aller Patienten insgesamt

Nach den einzelnen Gruppen betrachtet (s. Abb. 57 bis 61), fanden sich

- in den 12 Abstrichen der **Gruppe B** (n = 3) am häufigsten **Staphylococcus aureus** (33,3 %), **Serratia species** (25,0 %) und **Corynebacterium species** (16,7 %). Staphylococcus epidermidis, Serratia rubidaea, Neisseria species, Moraxella catarrhalis, Citrobacter koseri, Keime der normalen Mundflora und keine Keimanzucht traten mit 8,3 % relativ selten auf (s. Tab. 33, 34, Abb. 57).
- Am häufigsten in den 8 Abstrichen der **Gruppe K** (n = 3) traten **Staphylococcus epidermidis** (50,0 %), **Corynebacterium species** (25,0 %) und **keine Keimanzucht** (25,0 %) auf. Mit je 12,5 % waren Corynebacterium afermentans, Staphylococcus aureus, E. coli und Proteus species vorhanden. Weitere Keime kamen in Gruppe K nicht vor.
- In den 21 Abstrichen der **Gruppe BK** (n = 7) war das Auftreten von **Corynebacterium species** (47,6 %) und **Staphylococcus epidermidis** (33,3 %) neben Abstrichen ohne Keimanzucht (23,8 %) am höchsten. Weiterhin wurden Streptococcus viridans (9,5 %) sowie Enterococcus faecalis, Corynebacterium lipophilium und pseudodiphthericum (je 4,8 %) gefunden. Weitere Keime kamen in Gruppe BK nicht vor.

Keimpopulation	A_{Pat_insg}	A_{Pat_B}	A_{Pat_K}	A_{Pat_BK}	A_{Pat_KB}
Keine Keimanzucht	**8**	**1**	**2**	**3**	**2**
normale Mundflora	**3**	**1**	**0**	**0**	**2**
Corynebacterien					
C. species	**8**	**1**	**1**	**5**	**1**
C. pseudodiphthericum	**1**	**0**	**0**	**1**	**0**
C. lipophilium	**1**	**0**	**0**	**1**	**0**
C. afermentans	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**
Enterococcus faecalis	**1**	**0**	**0**	**1**	**0**
Staphylokokken					
Staph. epidermidis	**8**	**1**	**3**	**3**	**1**
Staph. aureus	**2**	**1**	**1**	**0**	**0**
Serratia					
Serratia species	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**
Serratia rubidaea	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**
Escherichia coli	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**
Proteus species	**2**	**0**	**1**	**0**	**1**
Neisseria species	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**
Streptococcus viridans	**2**	**0**	**0**	**2**	**0**
Moraxella catarrhalis	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**
Citrobacter koseri	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**
Hefen	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Anzahl Patienten insgesamt	**17**	**3**	**3**	**7**	**4**
Anzahl Abstriche insgesamt	**55**	**12**	**8**	**21**	**14**

Tab. 34 Verteilung der Patienten mit positiven Abstrichen insgesamt und nach Gruppen

A_{Pat_insg} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichen insgesamt, A_{Pat_B} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichen in Gruppe B, A_{Pat_K} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichen in Gruppe K, A_{Pat_BK} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichen in Gruppe BK, A_{Pat_KB} = Anzahl der Patienten mit positiven Abstrichen in Gruppe KB

- In den 14 Abstrichen der **Gruppe KB** (n = 4) kamen Abstriche **ohne Keimanzucht** (35,7 %) neben **Corynebacterium species** und **Staphylococcus epidermidis** (je 21,4 %) am häufigsten vor. Eine normale Mundkeimflora wurde in 14,3 % festgestellt, Proteus species in 7,1 %. Weitere Keime kamen in Gruppe KB nicht vor (s. Tab. 33, 34, Abb. 57, 61).

Die genaue Verteilung der jeweiligen Abstrichanzahl (s. Tab. 33) und der jeweiligen Patientenanzahl mit positivem Abstrichergebnis (s. Tab. 34) kann den genannten Tabellen im Text entnommen werden.

Betrachtet man die Verteilung der Keimpopulationen für alle Gruppen und alle Abstriche insgesamt im Vergleich, so ergibt sich folgende Darstellung (s. Abb. 57, Tab. 33):

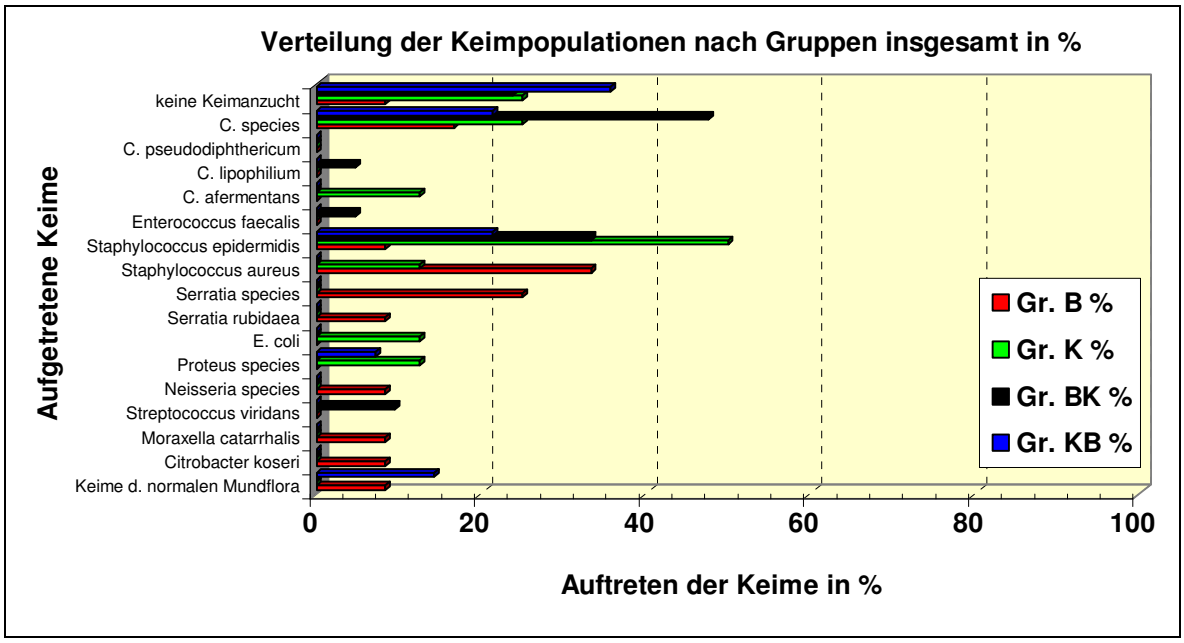


Abb. 57 Darstellung der Verteilung der Keimpopulationen nach Gruppen insgesamt

Insgesamt waren nur Corynebacterium species, Staphylococcus epidermidis und Abstriche ohne Keimanzucht in allen Gruppen vorhanden. Serratia species und rubidaea, Neisseria species, Moraxella catarrhalis und Citrobacter koseri wurden nur in Gruppe B gefunden. Corynebacterium afermentans und Escherichia coli traten nur in Gruppe K auf. Corynebacterium pseudodiphthericum und lipophilium, Enterococcus faecalis und Streptococcus viridans kamen nur in Gruppe BK vor.

Betrachtet man die Verteilung der Keimpopulationen für die vier Gruppen einzeln, so ergeben sich folgende Darstellungen (s. Abb. 58 bis 61, Tab. 33):

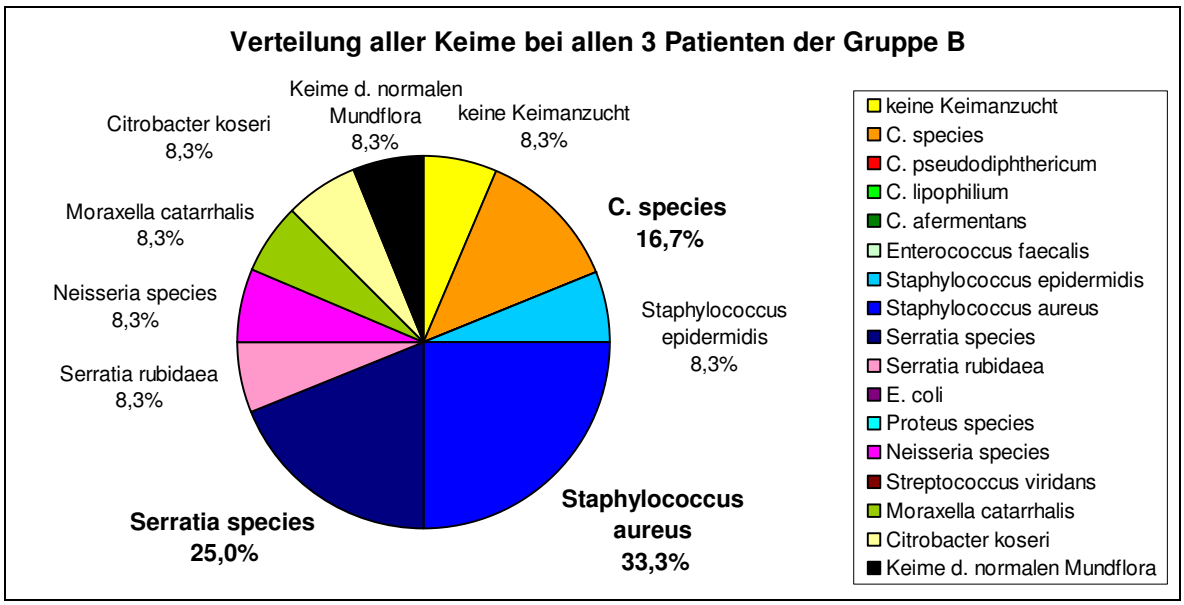


Abb. 58 Darstellung der Verteilung aller Keime bei den Patienten der Gruppe B

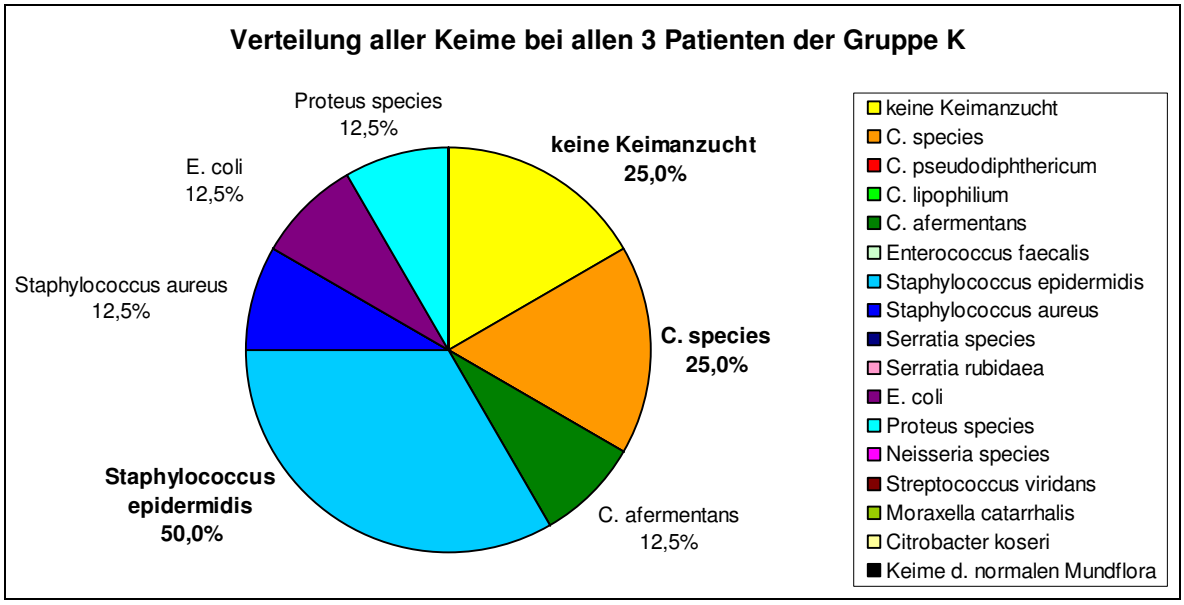


Abb. 59 Darstellung der Verteilung aller Keime bei den Patienten der Gruppe K

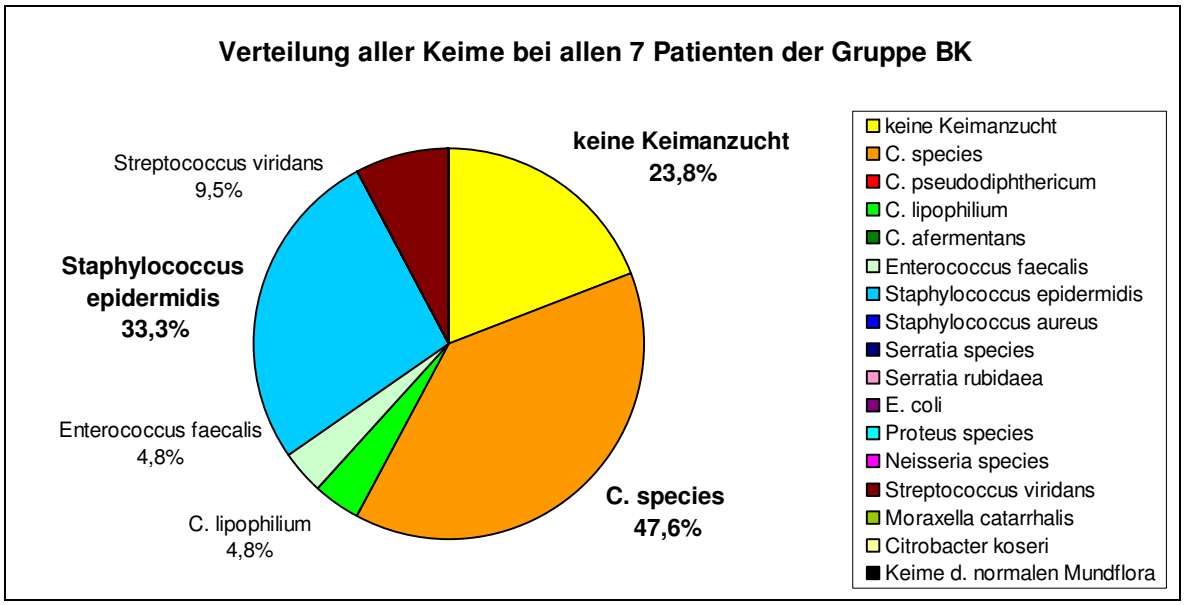


Abb. 60 Darstellung der Verteilung aller Keime bei den Patienten der Gruppe BK

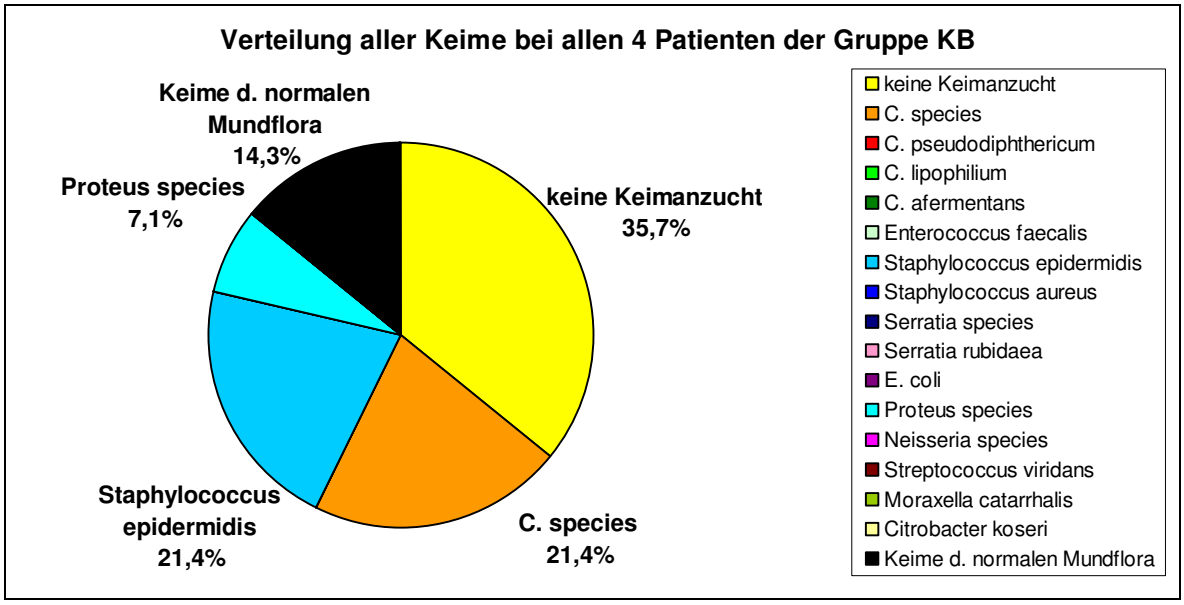


Abb. 61 Darstellung der Verteilung aller Keime bei den Patienten der Gruppe KB

3.2.5.3 Auswertung nach Gruppen VOR und NACH Behandlung

Für eine Beurteilung, ob die Behandlung mit Botulinumtoxin A oder Placebosubstanz möglicherweise positive oder negative Auswirkungen auf die Keimzusammensetzung der nasalen Schleimhaut hat, muss jedoch auch eine Betrachtungsweise mit vergleichenden Daten vor und nach Durchführung der Behandlung erfolgen. Im Folgenden werden diese entsprechenden Daten dargestellt (s. Tab. 35, Abb. 62 bis 66).

Keimpopulation	$A_{insg\%}$ vor	$A_{insg\%}$ nach	$A_{B\%}$ vor	$A_{B\%}$ nach	$A_{K\%}$ vor	$A_{K\%}$ nach	$A_{BK\%}$ vor	$A_{BK\%}$ nach	$A_{KB\%}$ vor	$A_{KB\%}$ nach
Keine Keimanzucht	18,8	28,2	0	11,1	0	40,0	28,6	28,6	33,3	36,4
normale Mundflora	6,3	5,1	0	11,1	0	0	0	0	33,3	9,1
Corynebacterien										
C. species	31,3	30,8	33,3	11,1	33,3	20,0	28,6	57,1	33,3	18,2
C. pseudodiphther.	6,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C. lipophilium	6,3	0	0	0	0	0	14,3	0	0	0
C. afermentans	6,3	0	0	0	33,3	0	0	0	0	0
Enterococcus faecalis	0	2,6	0	0	0	0	0	7,1	0	0
Staphylokokken										
Staph. epidermidis	12,5	33,3	0	11,1	33,3	60,0	14,3	42,9	0	27,3
Staph. aureus	6,3	10,3	33,3	33,3	0	20,0	0	0	0	0
Serratia										
Serratia species	6,3	5,1	33,3	22,2	0	0	0	0	0	0
Serratia rubidaea	0	2,6	0	11,1	0	0	0	0	0	0
Escherichia coli	6,3	0	0	0	33,3	0	0	0	0	0
Proteus species	6,3	2,6	0	0	0	20,0	0	0	33,3	0
Neisseria species	6,3	0	33,3	0	0	0	0	0	0	0
Streptococcus viridans	0	5,1	0	0	0	0	0	14,3	0	0
Moraxella catarrhalis	0	2,6	0	11,1	0	0	0	0	0	0
Citrobacter koseri	0	2,6	0	11,1	0	0	0	0	0	0
Hefen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anzahl positiver Abstriche	16	39	3	9	3	5	7	14	3	11

Tab. 35 Ergebnisse der mikrobiologischen Abstriche im Vergleich vor und nach Behandlung insgesamt und nach Gruppen

$A_{insg\%\ vor}$ = Anzahl der positiven Abstriche aller Gruppen in % vor Behandlung , $A_{insg\%\ nach}$ = Anzahl der positiven Abstriche aller Gruppen in % nach Behandlung, $A_{B\%\ vor}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe B in % vor Behandlung, $A_{B\%\ nach}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe B in % nach Behandlung, $A_{K\%\ vor}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe K in % vor Behandlugn, $A_{K\%\ nach}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe K in % nach Behandlung, $A_{BK\ \%\ vor}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe BK in % vor Behandlung , $A_{BK\%\ nach}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe BK in % nach Behandlung, $A_{KB\%\ vor}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe KB in % vor Behandlung, $A_{KB\%\ nach}$ = Anzahl der positiven Abstriche der Gruppe KB in % nach Behandlung

Bezogen auf die Ergebnisse aller Abstriche insgesamt zeigten sich keine deutlichen Veränderungen beim Auftreten von Corynebacterium species (- 0,5 %).

Geringe Veränderungen der Keimverteilung vor und nach Behandlung wurden bei Corynebacterium pseudodiphthericum, lipophilium und afermentans, Escherichia coli, Neisseria species (je - 6,3 %), Enterococcus faecalis, Serratia rubidaea, Moraxella catarrhalis, Citrobacter koseri (je + 2,6 %), Staphylococcus aureus (+ 4,0 %), Serratia species, normale Mundflora (- 1,2 %) und Proteus species (- 3,7 %) festgestellt.

Größere Veränderungen der Keimverteilung vor und nach Behandlung traten nur bei Staphylococcus epidermidis (+ 20,8 %) und Abstrichen ohne Keimanzucht (+ 9,4 %) auf (s. Tab. 35, Abb. 62).

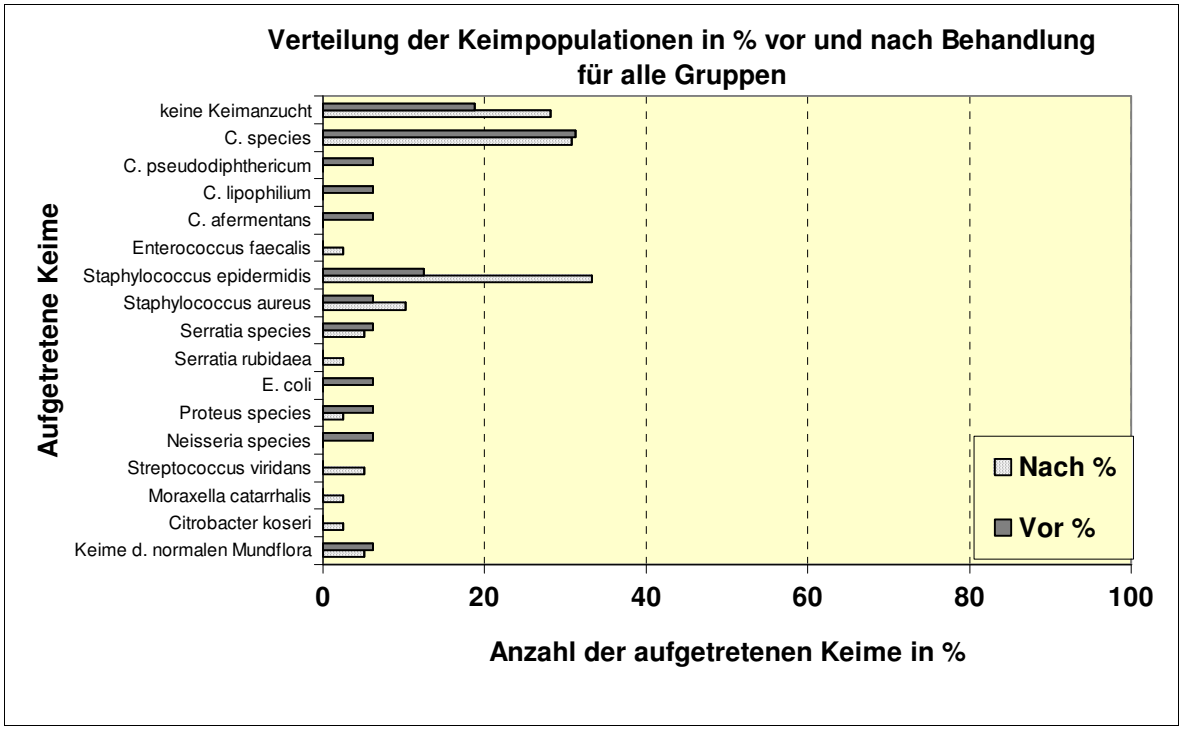


Abb. 62 Darstellung der Verteilung der Keimpopulation vor und nach der Behandlung (alle)

Bezogen auf die Abstrichergebnisse der **Gruppe B** (3 Abstriche vor Behandlung, 9 Abstriche nach Behandlung) zeigten sich geringe Veränderungen beim Auftreten von Abstrichen ohne Keimanzucht, Staphylococcus epidermidis, Serratia rubidaea, Moraxella catarrhalis, Citrobacter koseri und normaler Mundflora (je + 11,1 %), Serratia species (- 11,1 %) sowie keine Veränderungen beim Auftreten von Staphylococcus aureus. Größere Veränderungen der Keimverteilung vor und nach Behandlung wurden bei Corynebacterium species (- 22,2 %) und Neisseria species (- 33,3 %) gefunden (s. Tab. 35, Abb. 63). Weitere Keime traten in Gruppe B nicht auf.

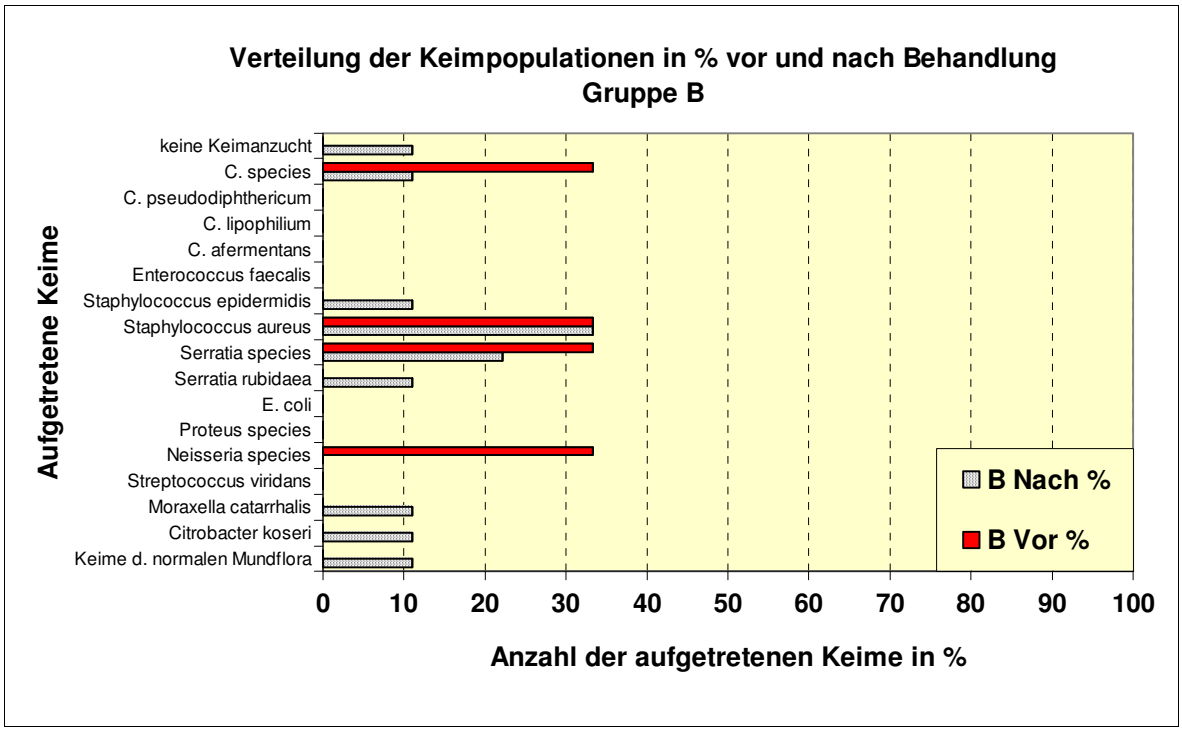


Abb. 63 Darstellung der Verteilung der Keimpopulation vor und nach der Behandlung (Gruppe B)

Bezogen auf die Abstrichergebnisse der **Gruppe K** (3 Abstriche vor Behandlung, 5 Abstriche nach Behandlung) zeigten sich größere Veränderungen der Keimverteilung vor

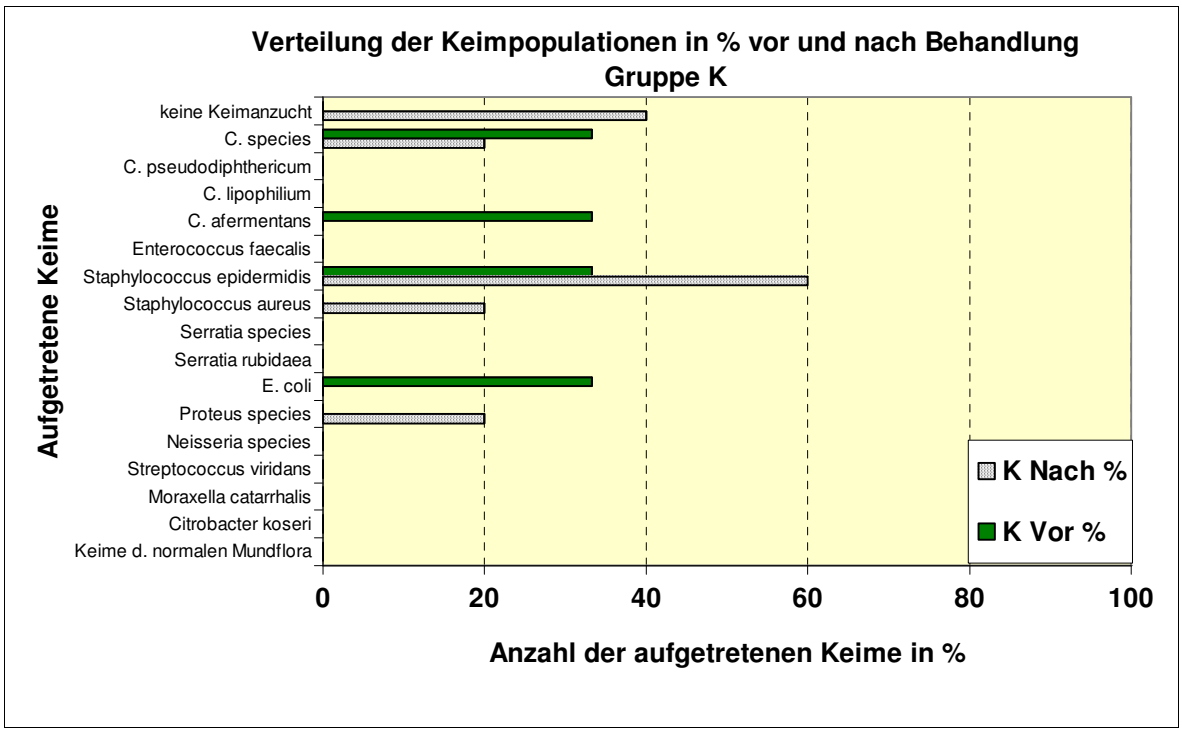


Abb. 64 Darstellung der Verteilung der Keimpopulation vor und nach der Behandlung (Gruppe K)

und nach Behandlung bei Corynebacterium afermentans und E. coli (je - 33,3 %), Corynebacterium species (- 22,2 %), Abstrichen ohne Keimanzucht (+ 40,0 %), Staphylococcus epidermidis (+ 26,7 %), Staphylococcus aureus und Proteus species (je + 20,0 %), (s. Tab. 35, Abb. 64). Weitere Keime kamen in Gruppe K nicht vor.

Bezogen auf die Abstrichergebnisse der **Gruppe BK** (7 Abstriche vor Behandlung, 14 Abstriche nach Behandlung) zeigten sich geringe Veränderungen beim Auftreten von Enterococcus faecalis (+ 7,1 %), Corynebacterium lipophilium und Streptococcus viridans (- 14,3 %, + 14,3 %) sowie keine Veränderungen bei Abstrichen ohne Keimanzucht.

Größere Veränderungen der Keimverteilung vor und nach Behandlung wurden bei Corynebacterium species (+ 28,5 %) und Staphylococcus epidermidis (+ 28,6 %) festgestellt (s. Tab. 35, Abb. 65)**.** Weitere Keime traten in Gruppe BK nicht auf.

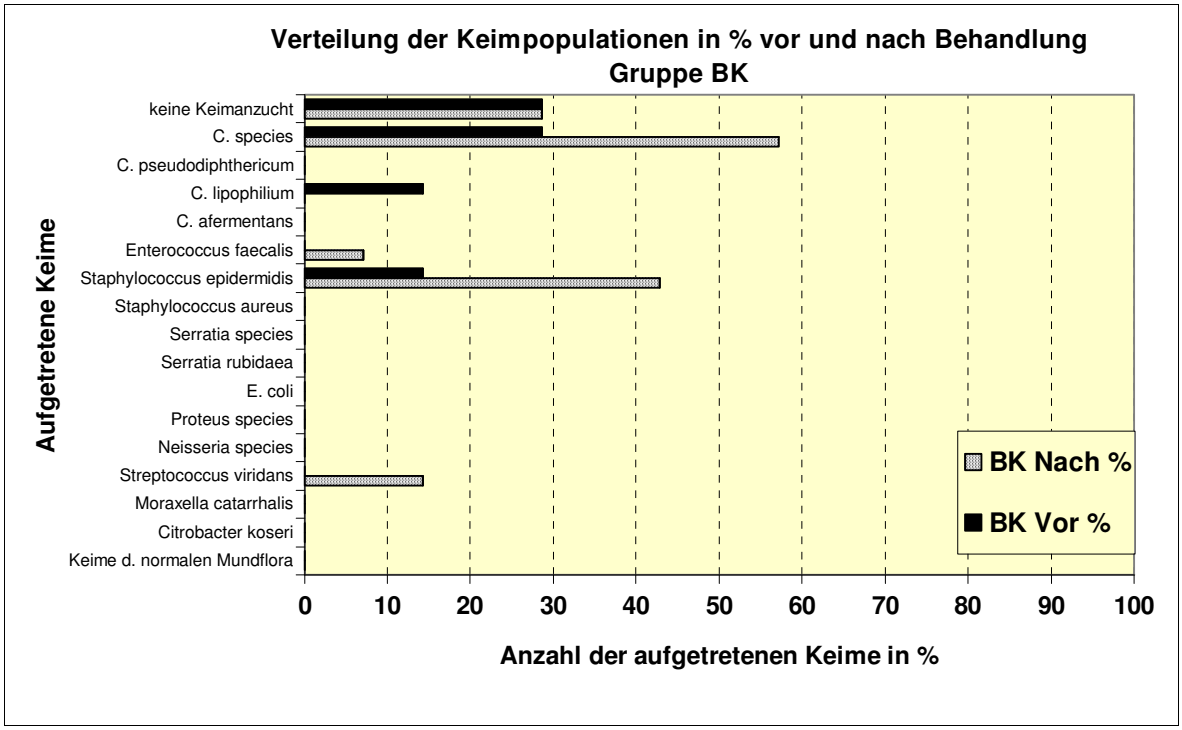


Abb. 65 Darstellung der Verteilung der Keimpopulation vor und nach der Behandlung (Gruppe BK)

Bezogen auf die Abstrichergebnisse der **Gruppe KB** (3 Abstriche vor Behandlung, 11 Abstriche nach Behandlung) zeigten sich keine deutlichen Veränderungen beim Auftreten von Abstrichen ohne Keimanzucht (+ 3,1 %).

Größere Veränderungen der Keimverteilung vor und nach Behandlung traten bei Corynebacterium species (- 15,1 %), Staphylococcus epidermidis (+ 27,3 %), Proteus species (- 33,3 %) und normaler Mundflora auf (+ 24,2 %) auf, s. Tab. 35, Abb. 66).

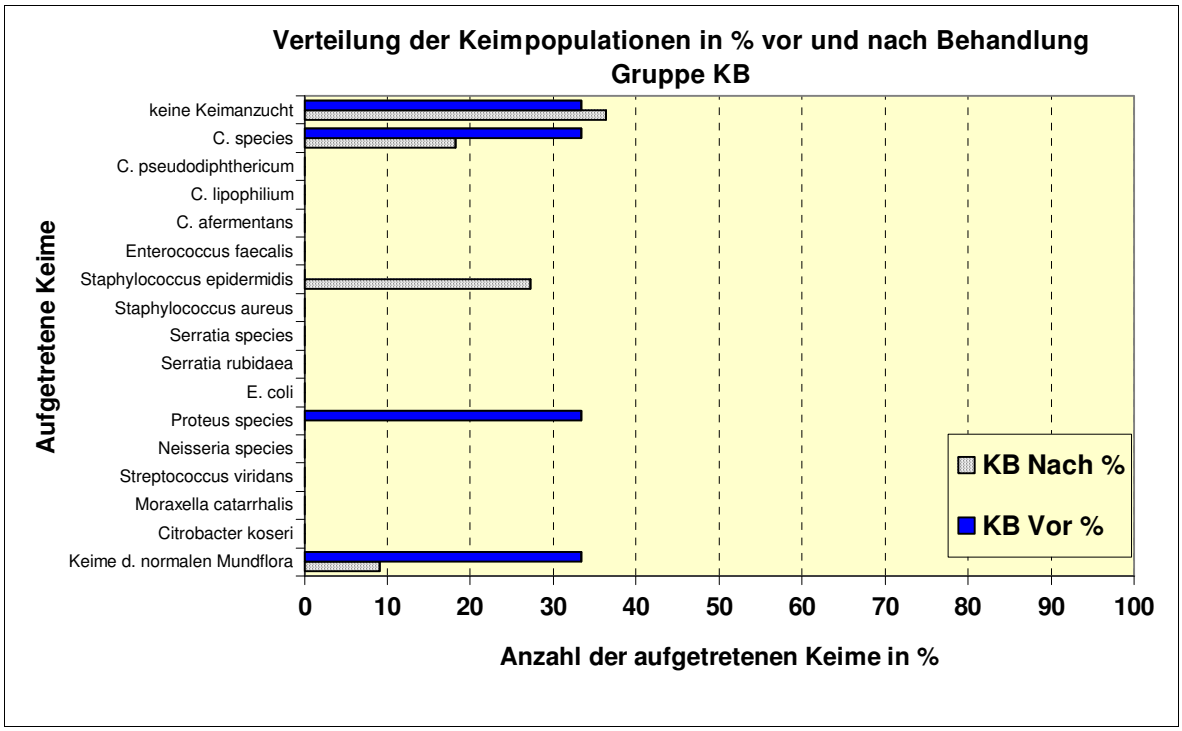


Abb. 66 Darstellung der Verteilung der Keimpopulation vor und nach der Behandlung (Gruppe KB)

Nach den vorliegenden Daten ist eine Veränderung des mikrobiellen Spektrums, welche eine negative Konsequenz auf die nasale Flora hat, nach Botulinumtoxin-A-Behandlung nicht nachzuweisen. Es zeigte sich auch kein Auftreten von pathogenen oder bisher in der Nase nicht beschriebenen Keimen.

3.2.6 Auswertung der Rhinomanometrie

3.2.6.1 Allgemeine Auswertung

Die Durchführung der rhinomanometrischen Untersuchung (s. 2.5.5, S. 40) erfolgte in der Ambulanz der Göttinger HNO-Universitätsklinik durch entsprechend geschultes Personal, sodass der Befund dem behandelnden Arzt direkt nach der Messung vorlag.

Im Verlauf der Studie wurden bei allen 17 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten insgesamt 60 Rhinomanometrien durchgeführt, d. h. durchschnittlich 3,53 Rhinomanometrien (60/17) pro Patient durchgeführt. Insgesamt lagen 56 verwertbare Rhinomanometrieergebnisse (3,29 RM pro Patient) vor. Es wurden bei allen Patienten zwischen 1 und 6 Rhinomanometrien während der gesamten Studie absolviert (s. Tab. 36).

Bei 13 der 17 Patienten lagen 3 oder mehr verwertbare Rhinomanometrien vor, bei insgesamt 4 Patienten lagen weniger als 3 Rhinomanometrien zur Auswertung vor (s. Tab. 37).

Definitionsgemäß wurde bei 15 der 17 Patienten eine Rhinomanometrie **vor Beginn der Behandlung** durchgeführt, d.h. entweder zu einem früheren Zeitpunkt als dem 1. Behandlungstag (n = 7) oder am Tag der 1. Behandlung (n = 8). Somit lag bei 15 der 17 ausgewerteten Patienten ein ursprünglicher rhinomanometrischer Ausgangsbefund vor Beginn einer Behandlung vor. Bei 2 Patienten fehlten die Befunde vor 1. Behandlung.

Unter allen 17 Patienten befanden sich insgesamt 11 Patienten, die eine zweite Behandlung aufgrund des Studienprotokolls erhielten (Gruppe BK, n = 7 und Gruppe KB, n = 4). Von diesen erhielten 7 Patienten vor Durchführung der zweiten Behandlung eine weitere Messung (s. Tab. 36).

Bei 14 der 17 Patienten erfolgten im Studienverlauf an Tagen nach Erst- oder Zweitbehandlung weitere 1 bis 5 Rhinomanometrien.

Bei insgesamt 5 der 17 Patienten (2 Patienten der Gruppe BK [IN4, AL1] und 3 Patienten der Gruppe KB [IN7, IN9, IN13]) lagen somit entweder kein Ausgangsbefund oder keine weitere Messung im Studienverlauf nach erfolgter Behandlung vor (s. Tab. 36), sodass eine Verlaufsbeurteilung bezüglich einer Veränderung der Atemwegswiderstände bei diesen Patienten nicht möglich war.

Patient	A_{Rhino}	$A_{Ergebnisse}$	$A_{nach\ 1}$	Zeitpunkt vor 1. Beh.	Zeitpunkt Tag der 1. Behandlung	Zeitpunkt Tag der 2. Behandlung (BK oder KB)
IN 1	4	3	2	X	-	-
IN 2	6	6	5	X	-	X
IN 3	5	4	3	X	-	-
IN 4	1	1	-	X	-	-
IN 6	3	3	2	-	X	-
IN 7	1	1	-	X	-	-
IN 9	3	3	3	-	-	X
IN 10	2	2	1	-	X	X
IN 11	4	4	3	-	X	-
IN 12	4	4	3	-	X	X
IN 13	4	2	2	-	nicht	X
IN 14	4	4	3	X	-	-
In 15	3	3	2	-	X	-
IN 16	4	4	3	-	X	-
IN 17	5	5	3	X	(X)	X
IN 18	6	6	5	-	X	X
Al 1	1	1	-	-	X	-
Summe Patient	**17/17**	**17/17**	**14/17**	**7/17**	**(9)8/17**	**7/11**
Summe Abstriche	**60**	**56/60**	**40/60**			

Tab. 36 Übersicht der rhinomanometrischen Untersuchungen

A_{Rhino} = Anzahl durchgeführter Rhinomanometrien, $A_{Ergebnisse}$ = Anzahl vorhandener Befundergebnisse, $A_{nach\ 1}$ = Anzahl Rhinomanometrien nach 1. Behandlung

Anzahl der Patienten	Anzahl der durchgeführten RM	Anzahl der verwertbaren RM
2	6	6
1	5	5
1	5	4
4	4	4
1	4	3
1	4	2
3	3	3
1	2	2
3	1	1
∑ = 17	**∑ = 60**	**∑ = 56**
13	**≥ 3**	**≥ 3**
4	**< 3**	**< 3**
3	**< 2**	**< 2**

Tab. 37 Übersicht: Anzahl der Rhinomanometrien und Ergebnisse,
RM = Rhinomanometrie

3.2.6.2 Auswertung nach einzelnen Patienten und nach Gruppen insgesamt

Bei allen 17 Patienten wurden insgesamt 56 verwertbare Rhinomanometrien (RM) durchgeführt, davon insgesamt 16 *vor* und 40 *nach* der 1. Behandlung. Von den 40 Rhinomanometrien nach der 1. Behandlung wurden 16 nach Durchführung der 2. Behandlung bei den entsprechenden Patienten gemessen (Gruppe BK und KB).

Das durchschnittliche Atemluftvolumen pro Zeiteinheit (= Mittelwert aus allen erhobenen Flowwerten der rechten und linken Nasenseite der entsprechenden Patienten, d.h. bei Messung mit 75 Pa, 100 Pa und 150 Pa) aller Rhinomanometrien der 17 Patienten insgesamt lag bei 722 (± 312) cm³/sec (*leichte Obstruktion*, s. Abb. 68, Tab. 38). Betrachtet man diesen Wert (alle Rhinomanometrien) für alle Gruppen insgesamt im Vergleich, so ergab sich für die Patienten der **Gruppe B** (12 RM, 3 vor, 9 nach Behandlung) ein durchschnittlicher Flow von 815 (± 247) cm³/sec (*keine Obstruktion*), für **Gruppe K** (10 RM, 3 vor, 7 nach Behandlung) von 741 (± 337) cm³/sec (*leichte Obstruktion*), für **Gruppe BK** (22 RM, 8 vor, 14 nach Behandlung) von 647 (± 308) cm³/sec *(leichte Obstruktion)* und für **Gruppe KB** (12 RM, 2 vor, 10 nach Behandlung) von 782 (± 358) cm³/sec (*leichte Obstruktion)* (s. Tab. 38, Abb. 68).

Die genaue Verteilung der jeweiligen Anzahl an durchgeführten RM (s. Tab. 38, S. 139, Tab. 40, S. 184) kann den genannten Tabellen im Text entnommen werden.

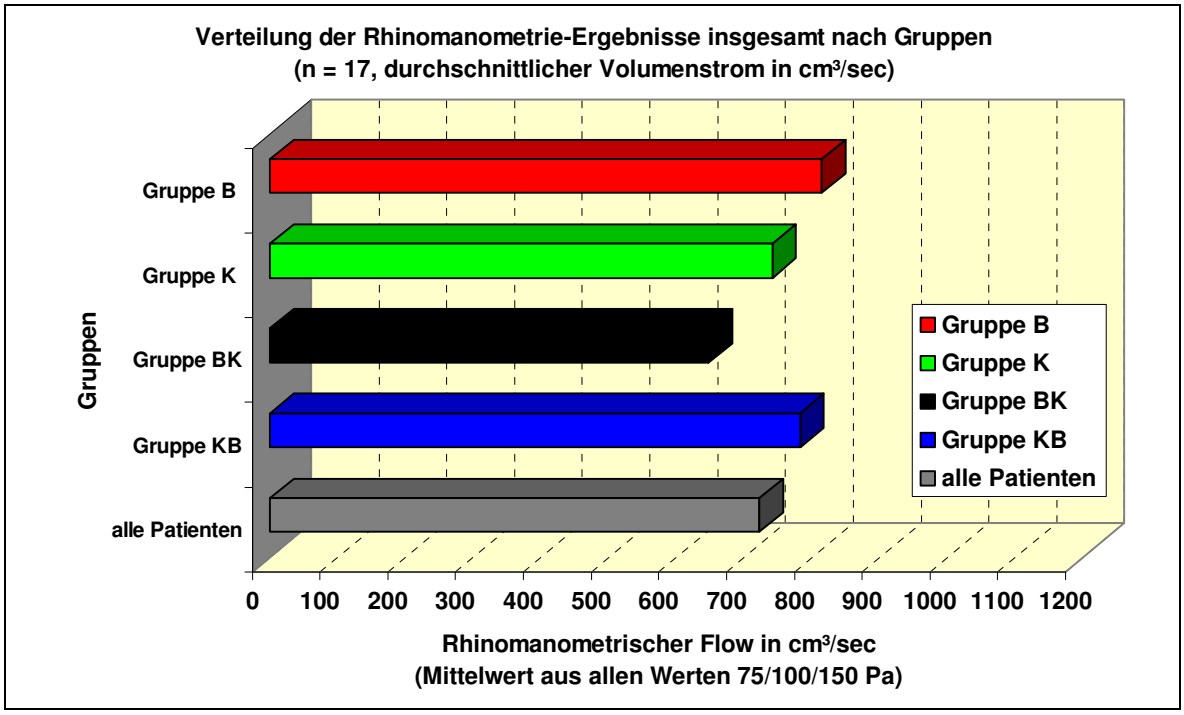


Abb. 68 Rhinomanometrie: durchschnittlicher Flow in cm³/sec insgesamt (nach Gruppen)

Nimmt man die 5 Patienten, bei denen eine Verlaufsbeurteilung wegen fehlender Befunde nicht möglich war, aus der Auswertung heraus, so treffen die entsprechenden Ergebnisse (s. Tab. 38, nicht kursiv, fett) zu.

Für alle 17 Patienten einzeln betrachtet, lag der durchschnittliche Volumenstrom zwischen 269 und 1142 cm³/sec mit Standardabweichungen zwischen 39 und 429 cm³/sec (s. Tab. 38, Abb. 69).

Patient	A_{RM_insg}	A_{vor1}	A_{nach1}	$Flow_{insg}$ in cm³/sec	±	$Flow_{vor}$ in cm³/sec	±	$Flow_{nach}$ in cm³/sec	±	Diff. in cm³/sec	$V_{\%}$	E
IN 1	**3**	**1**	**2**	**965**	284	**744**	190	**1075**	297	**331**	**44,5**	+
IN 2	**6**	**1**	**5**	**543**	97	**552**	257	**541**	108	**-11**	**-2,0**	-
IN 3	**4**	**1**	**3**	**963**	169	**896**	68	**985**	200	**89**	**9,9**	+
IN 4	*1*	*1*	-	*434*	-	*434*	*143*	-	-	-	**-**	*n*
IN 6	**3**	**1**	**2**	**688**	429	**212**	76	**925**	170	**713**	**336,3**	+
IN 7	*1*	*1*	-	*269*	-	*269*	*66*	-	-	-	**-**	*n*
IN 9	*3*	-	*3*	*713*	*96*	-	-	*713*	*96*	-	**-**	*n*
IN 10	**2**	**1**	**1**	**807**	341	**1048**	253	**565**	-	**-483**	**-46,1**	-
IN 11	**4**	**1**	**3**	**793**	149	**749**	216	**807**	180	**58**	**7,7**	+
IN 12	**4**	**1**	**3**	**558**	305	**753**	219	**492**	337	**-261**	**-34,7**	-
IN 13	*2*	-	*2*	*1142*	*39*	-	-	*1142*	*39*	-	**-**	*n*
IN 14	**4**	**1**	**3**	**905**	179	**808**	175	**938**	204	**130**	**16,1**	+
IN 15	**3**	**1**	**2**	**558**	118	**424**	115	**625**	30	**201**	**47,4**	+
IN 16	**4**	**1**	**3**	**720**	74	**709**	229	**723**	90	**14**	**2,0**	+
IN 17	**5**	**2**	**3**	**555**	172	**531**	148	**572**	237	**41**	**7,7**	+
IN 18	**6**	**1**	**5**	**772**	195	**416**	108	**843**	98	**427**	**102,6**	+
AL 1	*1*	*1*	-	*867*	-	*867*	*272*	-	-	-		*n*
Gruppe B	**12**	**3**	**9**	**815**	247	**771**	188	**831**	268	**60**	**7,8**	+
Gruppe K	**10**	**3**	**7**	**741**	373	**441**	266	**868**	281	**427**	**96,8**	+
Gruppe BK	**20**	**6**	**14**	**647**	311	**700**	264	**622**	331	**-78**	**-11,1**	-
(alle Pat.)	*(22)*	*(8)*		*(647)*	*(308)*	*(687)*	*(269)*	*(622)*	*(331)*	*(-65)*	*(-9,5)*	-
Gruppe KB	**6**	**1**	**5**	**766**	256	**416**	108	**861**	190	**445**	**107,0**	+
(alle Pat.)	*(12)*	*(2)*	*(10)*	*(782)*	*(358)*	*(343)*	*(114)*	*(863)*	*(285)*	*(520)*	*(151,6)*	+
Alle Patienten	**48**	**13**	**35**	**721**	302	**635**	270	**756**	308	**121**	**19,1**	+
(mit IN 4,7, 9,13, AL1)	*(56)*	*(16)*	*(40)*	*(722)*	*(312)*	*(612)*	*(278)*	*(771)*	*(315)*	*(159)*	*(26,0)*	+

Tab. 38 Ergebnisse der Rhinomanometrien insgesamt, vor und nach Behandlung für alle Patienten und alle Gruppen (Absolutwerte)

A_{RM_insg} = Anzahl der vorliegenden Rhinomanometrieergebnisse insgesamt, A_{vor1} = Anzahl der Rhinomanometrien vor der 1. Behandlung, A_{nach1} = Anzahl der Rhinomanometrien nach der 1. Behandlung, $Flow_{insg}$ = Mittelwert aus allen Rhinomanometrien (75/100/150 Pa), $Flow_{vor}$ = Mittelwert aus allen Rhinomanometrien vor 1. Behandlung (75/100/150 Pa), $Flow_{nach}$ = Mittelwert aus allen Rhinomanometrien nach 1. Behandlung (75/100/150 Pa), **(±)** = dazugehörige Standardabweichung, **(+)** = Verbesserung des Flow nach Behandlung, **(-)** = Verschlechterung des Flow nach Behandlung, **Diff. in cm³/sec** = Änderung des Flowwertes $Flow_{nach}$ minus $Flow_{vor}$, $V_{\%}$ = Verbesserung in %, **E** = Ergebnis, **n** = nicht auswertbar

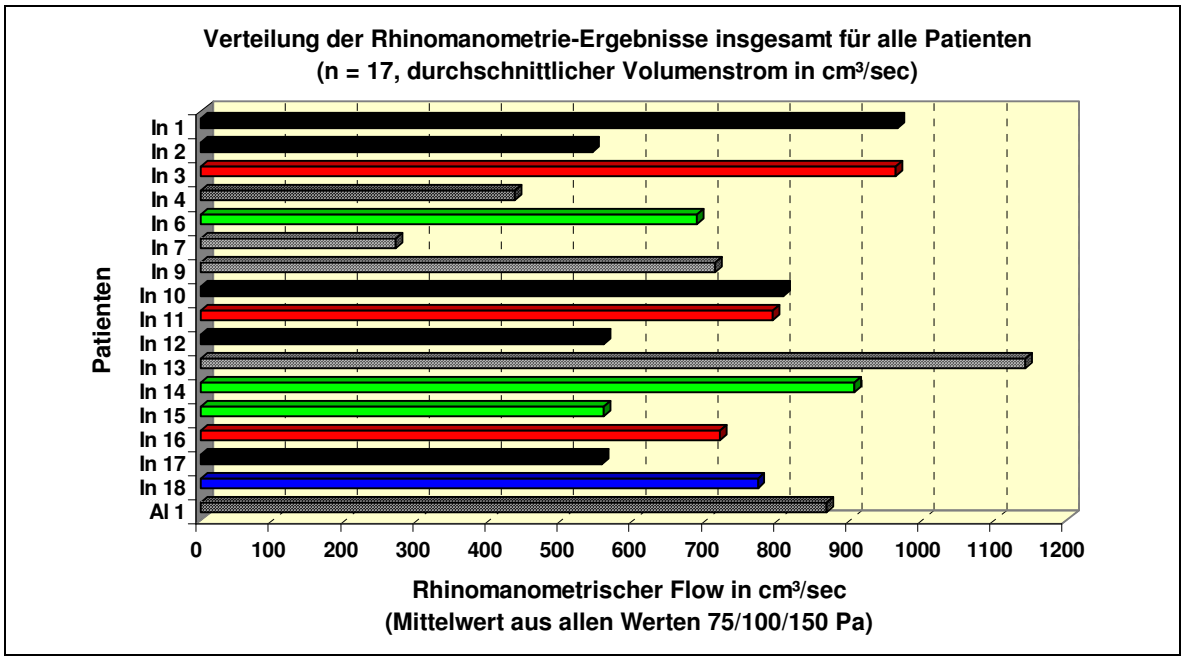


Abb. 69 Durchschnittlicher Flow in cm³/sec insgesamt (Patienten einzeln)

3.2.6.3 Auswertung nach Gruppen VOR und NACH Behandlung

Für eine Beurteilung, ob die Behandlung mit Botulinumtoxin A oder Placebosubstanz möglicherweise positive oder negative Auswirkungen auf die Luftdurchgängigkeit der Nase hat, muss jedoch auch eine Betrachtungsweise mit vergleichenden Daten vor und nach Durchführung der Behandlung erfolgen. In Tab. 38, 38 a und Abb. 70, 71 wurden diese entsprechenden Daten dargestellt.

Bezogen auf die Ergebnisse aller Rhinomanometrien bei allen 17 Patienten zeigte sich vor der Behandlung ein durchschnittlicher Volumenstrom von 612 ± 278 *(635 ± 270)* cm³/sec und nach der Behandlung von 771 ± 315 *(756 ± 308)* cm³/sec, d.h. eine Zunahme des durchschnittlichen Volumenstroms um 159 *(121)* cm³/sec nach Behandlung. Für **alle Patienten gemeinsam** betrachtet, ergab sich somit eine **Verbesserung** (26,0 *%*, *19,1 %*) der Luftdurchgängigkeit der Nase nach erfolgter Behandlung (s. Tab. 38, Abb. 70).

Bezogen auf die Rhinomanometrieergebnisse der **Gruppe B** (n = 3) zeigte sich vor der Behandlung ein durchschnittlicher Volumenstrom von 771 ± 188 cm³/sec und nach der Behandlung von 831 ± 268 cm³/sec, d.h. eine Zunahme des durchschnittlichen Volumenstroms um 60 cm³/sec nach Behandlung. Für die **Gruppe B** insgesamt betrachtet, ergab sich somit eine leichte **Verbesserung** (+ 7,8 %) der Luftdurchgängigkeit der Nase nach erfolgter Behandlung (s. Tab. 38, Abb. 70).

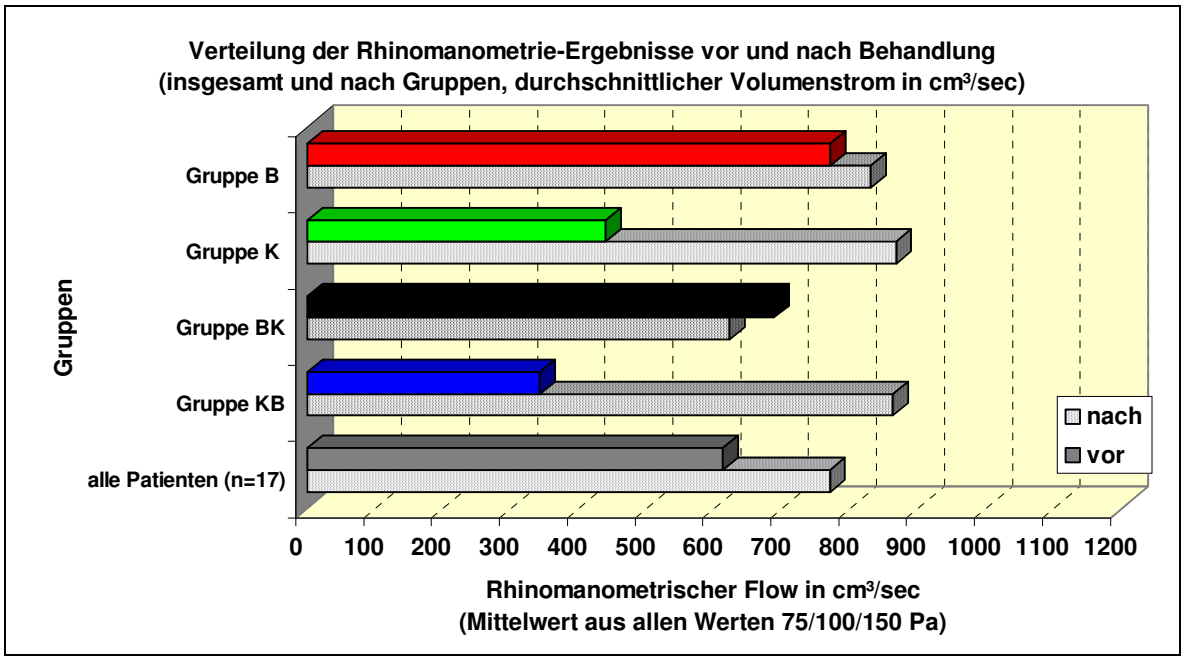


Abb. 70 Rhinomanometrie: durchschnittlicher Flow in cm³/sec vor und nach Behandlung (insgesamt und nach Gruppen)

Bezogen auf die rhinomanometrischen Ergebnisse der **Gruppe K** zeigte sich vor der Behandlung ein durchschnittlicher Volumenstrom von 441 ± 266 cm³/sec und nach der Behandlung von 868 ± 281 cm³/sec, d.h. eine Zunahme des durchschnittlichen Volumenstroms um 427 cm³/sec nach Behandlung. Für die **Gruppe K** insgesamt betrachtet, ergab sich somit eine deutliche **Verbesserung** (+ 96,8 %) der Luftdurchgängigkeit der Nase nach erfolgter Behandlung (s. Tab. 38, Abb. 70).

Bezogen auf die Ergebnisse der Rhinomanometrien der **Gruppe BK** zeigte sich vor der Behandlung ein durchschnittlicher Volumenstrom von 687 ± 269 *(700 ± 264)* cm³/sec und nach der Behandlung von 622 ± 331 cm³/sec, d.h. eine Abnahme des durchschnittlichen Volumenstroms um 65 *(78)* cm³/sec nach Behandlung. Für die **Gruppe BK** insgesamt betrachtet, ergab sich somit eine leichte **Verschlechterung** (- 9,5 %, *-11,1 %*) der Luftdurchgängigkeit der Nase nach erfolgter Behandlung (s. Tab. 38, Abb. 70).

Bezogen auf die Rhinomanometrieergebnisse der **Gruppe KB** zeigte sich vor der Behandlung ein durchschnittlicher Volumenstrom von 343 ± 114 *(416 ± 108)* cm³/sec und nach der Behandlung von 863 ± 285 *(861 ± 190)* cm³/sec, d.h. eine Zunahme des durchschnittlichen Volumenstroms um 520 *(445)* cm³/sec nach Behandlung. Für die **Gruppe KB** insgesamt betrachtet, ergab sich somit eine deutliche **Verbesserung** (+ 151,6 %, *107,0 %*) der Luftdurchgängigkeit der Nase nach erfolgter Behandlung (s. Tab. 38, Abb. 70).

Bezogen auf die Ergebnisse aller Rhinomanometrien bei den **einzelnen Patienten** zeigte sich bei 9 von 17 Patienten (52,9 %; 3 Patienten Gruppe B, 2 Patienten Gruppe K, 2 Patienten Gruppe BK, 1 Patient Gruppe KB) eine *Zunahme* des durchschnittlichen Volumenstroms nach der Behandlung (zwischen 14 und 713 cm³/sec, s. Tab. 38, Abb. 71).

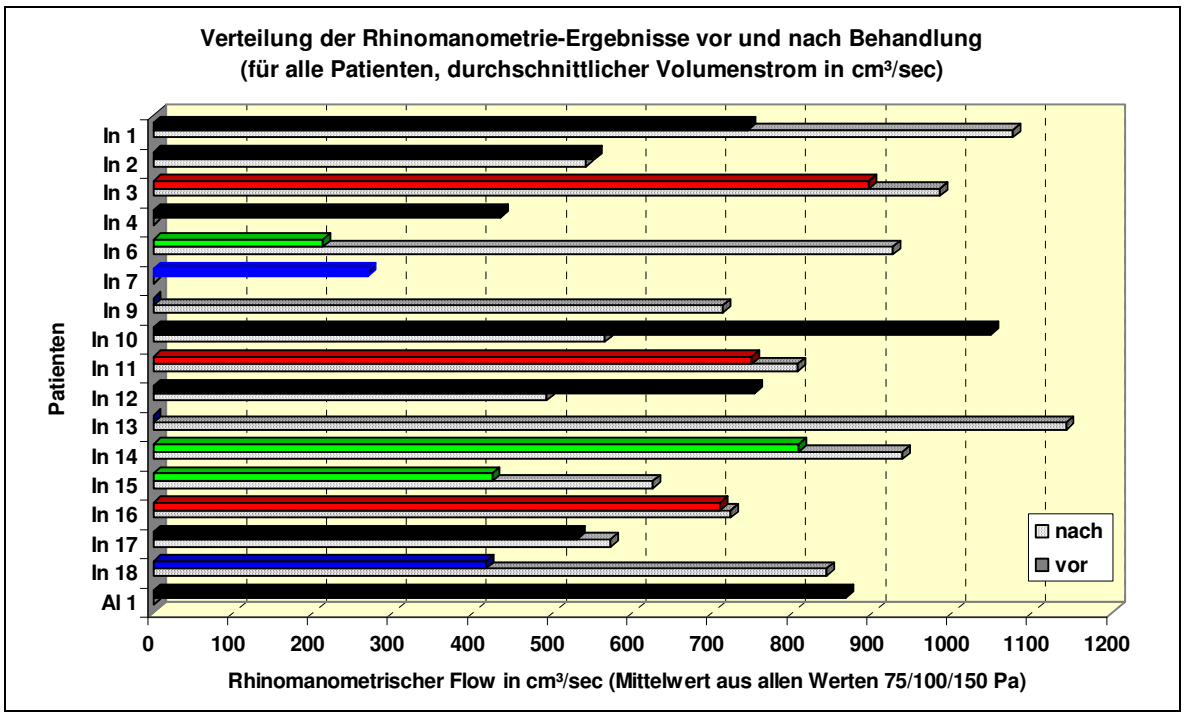


Abb. 71 Rhinomanometrie: durchschnittlicher Flow in cm³/sec vor und nach Behandlung (für alle Patienten einzeln)

Bei 3 von 17 Patienten (17,7 %; 3 Patienten Gruppe BK) ließ sich eine *Abnahme* des durchschnittlichen Volumenstroms nach der Behandlung feststellen (zwischen 11 und 483 cm³/sec, s. Tab. 38, Abb. 71).

Bei 5 von 17 Patienten (29,4 %; 2 Patienten Gruppe BK, 3 Patienten Gruppe KB) konnte zur Veränderung der Luftdurchgängigkeit nach Behandlung *keine Aussage* gemacht werden, da entweder ein Ausgangsbefund oder Verlaufsbefunde zum Vergleich fehlten (s. Tab. 38, Abb. 71).

Die einzelnen Mittelwerte, Standardabweichungen, Rhinomanometrieanzahlen und Differenzwerte des Volumenstromes vor und nach Behandlung können Tab. 38 entnommen werden.

Zusammenfassend betrachtet lagen die Patienten dieser Studie mit ihren rhinomanometrischen Ergebnissen in allen Wertebereichen, vor allem aber zwischen mittlerer, leichter und keiner Obstruktion (s. Tab. 38 a).

Grad der Obstruktion (NAB) nach RM-Ergebnissen	**Anzahl Patienten VOR Behandlung**	**Anzahl Patienten NACH Behandlung**
Keine Obstruktion (Flow > 800 ml/sec)	**3** *(1)*	**6** *(1)*
Leichte Obstruktion (Flow 500 – 800 ml/sec)	**6**	**5** *(1)*
Mittelgradige Obstruktion (Flow 300 – 500 ml/sec)	**2** *(1)*	**1**
Hochgradige Obstruktion (Flow < 300 ml/sec)	**1** *(1)*	-
Anzahl Patienten insgesamt *(nicht auswertbar)*	**12** *(5)*	**12** *(5)*

Tab. 38 a Anzahl Patienten mit verschiedenen Obstruktionsgraden vor und nach Behandlung
RM = Rhinomanometrie, *(kursiv)* = Anzahl der aus der Wertung gefallenen Patienten
(wegen fehlender Ausgangs- oder Verlaufsbefunde)

Bei **6 Patienten** fand sich eine **Übereinstimmung** der subjektiven Tagebuchergebnisse zur NAB und den objektiven Rhinomanometrien, bei 5 Patienten konnte zu dieser Frage keine Aussage gemacht werden, da bei ihnen keine ausreichenden Vergleichsrhinomanometrien vorlagen (s. 3.2.6, S. 136, s. Tab. 36, Tab. 38 b).

Bei **6 Patienten** konnte eine **Diskrepanz** der subjektiven Ergebnisse aus dem Nasentagebuch zu den objektiven Rhinomanometrieergebnissen festgestellt werden.

Eine mögliche Erklärung für das fehlende Übereinstimmen von subjektiver Beurteilung der NAB (Nasentagebuch) und objektiver Messung (Rhinomanometrie) bei manchen Patienten wäre, dass erst eine Veränderung des Flows um einen bestimmten Wert (z.B. um mindestens 9 %) subjektiv von den Betroffenen wahrgenommen werden kann. Für 2 der Patienten (IN 1, IN 12) wäre dieser Erklärungsversuch allerdings nicht schlüssig (s. unten).

Dabei gab es 4 Patienten (Gruppe B: IN 11, IN 16 sowie Gruppe BK: IN 1, IN 17), die subjektiv *keine Änderung* der NAB bemerkt hatten, bei denen aber die nasale Luftdurchgängigkeit (Rhinomanomterie) nach Behandlung *besser* war als vorher (zwischen durchschnittlich 14 und 331 cm³/sec mehr Flow, d.h. zwischen 2,0 % und 44,5 % besser, s. Tab. 38, 38 b, Abb. 71). Von ihnen hatten allerdings 3 Patienten im Tagebuch subjektiv weder vor noch nach Behandlung eine NAB angegeben (s. Tab. 14). Nach den Rhinomanometrieergebnissen (insgesamt) hatten sie eine leichte (IN 16), eine mittelgradige (IN 17) sowie keine Obstruktion (IN 1).

Patient	Ergebnis NAB aus Nasentagebuch (subjektiv)	Ergebnis RM (objektiv)	Über-einstimmung
IN 1	**0**	**+**	**Nein**
IN 2	**+**	**-**	**Nein**
IN 3	**+**	**+**	**Ja**
IN 4	+	*n*	-
IN 6	+	+	**Ja**
IN 7	*0*	*n*	-
IN 9	*0*	*n*	-
IN 10	**-**	**-**	**Ja**
IN 11	**0**	**+**	**Nein**
IN 12	**0**	**-**	**Nein**
IN 13	*0*	*n*	-
IN 14	+	+	**Ja**
IN 15	+	+	**Ja**
IN 16	**0**	**+**	**Nein**
IN 17	**0**	**+**	**Nein**
IN 18	**+**	**+**	**Ja**
AL 1	+	*n*	.
Anzahl Verbesserung	**8**	**9**	**-**
Anzahl Verschlechterung	**1**	**3**	**-**
Anzahl keine Änderung	**8**	**-**	**-**
Anzahl Ja			**6**
Anzahl Nein			**6**

Tab. 38 b Übereinstimmung von subjektiver NAB (Nasentagebuch) und objektiver Obstruktion (Rhinomanometrie) nach Behandlung

RM = Rhinomanometrie, **NAB** = Nasenatmungsbehinderung, **0** = keine Änderung, **(+)** = Verbesserung der NAB, **(-)** = Verschlechterung der NAB, **n** = nicht auswertbar

IN 1 hatte subjektiv keine NAB und keine Verbesserung bemerkt, obwohl der nasale Flow nach Behandlung um 44,5 % höher (besser) war. Bei allerdings bereits sehr hohem Ausgangsbefund der Luftdurchgängigkeit vor Behandlung (leichte bis annähernd keine Obstruktion) kann vermutet werden, dass eine Steigerung einer „guten Nasenatmung“ subjektiv möglicherweise nicht mehr wahrgenommen wird.

Ein Patient (Gruppe BK: IN 12) hatte subjektiv ebenfalls *keine* NAB oder eine *Änderung* bemerkt, obwohl sich eine *Verschlechterung* des rhinomanometrischen Flows nach Behandlung um durchschnittlich 261 cm³/sec von leichter zu hochgradiger Obstruktion (-34,7 %, s. Tab. 38, 38 b, Abb. 71) zeigte. Eine angenommene Erklärung hierfür könnte sein, dass das Symptom der behinderten Nasenatmung für diesen Patienten im Vergleich zu den anderen Rhinitisbeschwerden (nasale Sekretion, Verbesserung um 46,18 %, s. Tab. 13) subjektiv nicht im Vordergrund stand und daher trotz objektiver Einschränkung kaum wahrgenommen wurde. Ein Patient (Gruppe BK: IN 2) gab subjektiv eine *Verbesserung* der NAB (25,51 %) an, obwohl sich in den rhinomanometrischen Ergebnissen eine geringgradige *Verschlechterung* des Flows (- 2,0 %) zeigte (s. Tab. 38, 38 b, Abb. 71). Dabei lag objektiv betrachtet sowohl vor als auch nach der Behandlung eine leichte Obstruktion vor.

4 DISKUSSION

4.1 ERWARTUNGEN

Vor Durchführung einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie muss man sich die Frage stellen, welche therapeutischen Effekte man von der Wirksubstanz (in diesem Falle Botulinumtoxin A, BOTOX®) für die Patienten zu erwarten hat.

Botulinumtoxin A wirkt durch Hemmung der Acetylcholinausschüttung an peripheren cholinergen Nervenendigungen und prä- und postganglionären cholinergen Nervenendigungen des autonomen Nervensystems (COFFIELD et al. 1994). Die submukösen nasalen Drüsen, deren Überaktivität zu einer gesteigerten Produktion nasalen Sekrets führt, werden durch den parasympathischen Anteil des autonomen Nervensystems innerviert, welcher die Sekretion der Drüsen steigert und eine Vasodilatation bewirkt (GREVERS 2000, KNIPPING et al. 2004, LACROIX und LUNDBERG 1995). Bei der idiopathischen Rhinitis wird eine Dysfunktion oder ein Ungleichgewicht im Bereich des autonomen Nervensystems mit relativer parasympathischer Überaktivität (Sekretion) als Ergebnis einer sympathischen Hypoaktivität (Obstruktion) als Ursache vermutet (ÖZCAN et al. 2006, JARADEH et al. 2000, NUMATA et al. 1999, VAYISOGLU et al. 2006, KNIGHT 1995, DAMM 2006). Im Vergleich zu Normalpersonen und Patienten mit allergischer Rhinitis, bei denen eine Stimulation der Füße mit kaltem Wasser zu einer Sympathikusantwort mit Kontraktion der nasalen Schleimhaut und einer Erhöhung des nasalen Volumens führt, ist diese sympathisch-vasomotorische Reaktion der nasalen Mukosa bei Patienten mit idiopathischer Rhinitis signifikant gehemmt. Neben einem verminderten nasalen Flussvolumen kommt es auch zu einer signifikant erhöhten nasalen Sekretion (NUMATA et al. 1999), möglicherweise aufgrund einer reflektorischen Hyperaktivität des parasympathischen Systems. Es kann also angenommen werden, dass BTX-A an der Nasenschleimhaut anticholinerg wirkt und zu einer Verbesserung der rhinitischen Symptome führt. Klinische Beweise einer *Verminderung der nasalen Drüsensekretion* (Rhinorrhö) durch BTX-A-Anwendung wurden bereits von mehreren Autoren aufgestellt (KIM et al. 1998, SHAARI et al. 1995, ÜNAL et al. 2003, ROHRBACH und LASKAWI 2001, WANG et al. 2003, WEN et al. 2004, ÖZCAN et al. 2006, SAPCI et al. 2008, YANG et al. 2008). Möglicherweise könnte auch eine *Verbesserung der Nasenatmung* (wie in Arbeiten von ROHRBACH und LASKAWI 2001, ÜNAL et al. 2003, YANG et al.

2008) die Folge sein, wenn die Vasodilatation oder Zunahme des Schwellgewebes in der nasalen Schleimhaut gehemmt oder antagonisiert würde.

Kommt es durch eine therapeutische Anwendung zu einer verminderten nasalen Sekretion, so wird in der Folge auch die Anzahl der täglich *verbrauchten Taschentücher* sinken. Eine *Verbesserung der Niesfrequenz*, wie bei mehreren Autoren beschrieben (ROHRBACH und LASKAWI 2001, ÜNAL et al. 2003, WANG et al. 2003, WEN et al. 2007, YANG et al. 2008), lässt sich nicht einfach erklären und deutet entweder auf eine Beteiligung cholinerger Übertragung beim Niesreflex hin (LASKAWI 2007) oder auf eine Mitwirkung von Botulinumtoxin A auf neuromodulatorische nasale Prozesse sowie deren Transmitter. *Veränderungen der nasalen mikrobiellen Flora* oder des nasalen *Oberflächenepithels* sowie das Auftreten von *negativen Symptomen* wie Nasenbluten, Riechstörungen oder Trockenheit der Nase wurden aufgrund der bekannten Literatur nicht erwartet, jedoch im Studienverlauf dokumentiert und untersucht.

4.2 WIRKUNG

4.2.1 Wirkung nach Botulinumtoxin

Eine positive Wirkung von Botulinumtoxin A auf die Symptome der idiopathischen oder allergischen Rhinitis, wie sie auch von anderen Wissenschaftlern gezeigt wurde (SHAARI et al. 1995, KIM et al. 1998, ROHRBACH und LASKAWI 2001, ÜNAL et al. 2003, WANG et al. 2003, WEN et al. 2004, ÖZCAN et al. 2006, WEN et al. 2007, SAPCI et al. 2008), konnte durch diese Untersuchung untermauert werden.

Von allen Patienten, die im Laufe der Studie Botulinumtoxin entweder als Erstbehandlung oder als Alternativbehandlung bekamen (= Patienten der Gruppen B, BK und KB, n = 14), hatten die meisten Patienten eine *positive Wirkung* bei den gemessenen Parametern (je nach Parameter zwischen 35,7 % und 78,6 % der Patienten, genauere Ergebnisse s. Tab. 16 b, s. 3.2.1.7, S. 85). Prozentual war dabei die **Gruppe B** bei allen Parametern bis auf die Nasenatmungsbehinderung (kritisch zu beurteilen, s. 3.2.2.4, S. 91, s. Abb. 39) gegenüber den anderen Gruppen im Vorteil. Auch der Anteil der Patienten mit einer starken Wirkung war dabei in Gruppe B am häufigsten (s. 3.2.1.7, S. 83, s. Tab. 16 a).

Die positive Wirkung des BTX-A ist vorstellbar durch Hemmung der Acetylcholinfreisetzung aus cholinergen Nervenendigungen der Nasenschleimhaut, aus präganglionären cholinergen Nervenendigungen im Ganglion sphenopalatinum, durch hervorgerufene Apoptose bzw. Degeneration nasaler oder anderer Drüsen (ROHRBACH et al. 2001,

DOGGWEILER et al. 1998, WANG et al. 2003, WEN et al. 2007) oder durch Hemmung komplexer neuraler Mechanismen der Transmitterfreisetzung (ÜNAL et al. 2003, WEN et al. 2007, ÜNAL 2006). Eine verminderte Acetylcholinesterasekonzentration und damit eine Blockade der cholinergen Übertragung im parasympathischen System durch BTX-A-Behandlung konnte an Speicheldrüsen von Ratten gezeigt werden (ELLIES et al. 1999, ELLIES et al. 2000).

Eine (nur) partielle Wirkung der BTX-A-Behandlung könnte von der gewählten Dosis oder Applikationsform abhängen. Ausserdem gibt es neben Acetylcholin viele Neurotransmitter, die zwar Einfluss auf die glandulären Sekretionsmechanismen haben, jedoch nicht durch BTX-A beeinflusst werden (ROHRBACH et al. 2001). Auf der anderen Seite kann BTX-A den Effekt verschiedener Neuropeptide in der Regulation nasaler Sekretion beeinflussen (BARANIUK und KALINER 1990).

4.2.2 Wirkung nach Kochsalz

Von allen Patienten, die im Laufe der Studie Kochsalz entweder als Erstbehandlung oder als Alternativbehandlung bekamen (= Patienten der Gruppen K, BK und KB, n = 14), hatten ebenfalls die meisten Patienten eine *positive Wirkung* bei den gemessenen Parametern (je nach Parameter zwischen 50,0 % und 85,7 % der Patienten, genauere Ergebnisse s. Tab. 16 b, s. 3.2.1.7, S. 85). Prozentual ergab sich in **Gruppe K** bezüglich der Sekretion im Vergleich zu den anderen Gruppen die geringste Wirkung. Beim Taschentuchverbrauch und den Niesereignissen lag diese Gruppe an zweiter Stelle und bei der NAB nach der Gruppe KB und BK an dritter Stelle (s. Abb. 39).

Eine Wirksamkeit von Kochsalz bei nasaler Hypersekretion oder anderen Symptomen einer idiopathischen oder allergischen Rhinitis wurde bisher kaum dokumentiert (PAPSIN und McTAVISH 2003, GEORGITIS 1994, GEORGITIS 1993), scheint aber möglicherweise in gewissem Umfang für die verschiedenen Symptome vorhanden zu sein (PAPSIN und McTAVISH 2003, DAMM 2006, SETTIPANE und LIEBERMAN 2001) und wird z.T. kontrovers diskutiert (YILMAZ et al. 2004, ÜNAL 2005).

Innerhalb unserer Studie war die Wirkung jedoch nur bezüglich der Änderung der Nasenatmungsbehinderung im Vergleich zur Gruppe B besser; alle anderen Symptome verbesserten sich bei den Patienten der Gruppe B z.T. deutlich (Niesen, Sekretion) mehr.

Auch viele andere Autoren und Arbeitsgruppen, die sich mit der Wirkung des Botulinumtoxins auf die nasale Schleimhaut und Drüsen beschäftigt haben, verwendeten Natrium-

chloridlösung als Placebo und Lösungssubstanz des BTX-A (SHAARI et al. 1995, KIM et al. 1998, ROHRBACH et al. 2001, WANG et al. 2003, ÜNAL et al. 2003, ÜNAL 2005, ÖZCAN et al. 2006, ROHRBACH und LASKAWI 2001, SAPCI et al. 2008), sodass wir, wie auch die anderen Arbeitsgruppen, nicht von einer zu erwartenden Wirkung ausgingen.

4.3 ZEITLICHER ASPEKT DER WIRKUNG

4.3.1 Zeitpunkt des Wirkeintritts nach Gruppen

Der Wirkeintritt in den verschiedenen Gruppen fand zu unterschiedlichen Zeiten statt. Für alle Parameter (TT, Sekretion, NAB und Niesen) und Gruppen gemeinsam betrachtet, trat in 87,5 % der Fälle ein *minimaler Wirkeintritt* (Definition s. 3.2.3.1, S. 94) innerhalb der ersten 2 Wochen ein. Ein *optimaler Wirkeintritt* trat bei 50,0 % der Fälle innerhalb der ersten 2 Wochen ein (s. Tab. 20 a). Insgesamt kam es frühestens nach 1 Woche und spätestens nach 6 Wochen zu einer Wirkung.

Dabei hatten im Vergleich die Patienten der **Gruppe B** bei allen Parametern eine Wirkung bereits nach 1 Woche, wogegen der Wirkeintritt in **Gruppe K** etwas später und in **Gruppe BK** und **KB** wesentlich später eintrat (s. Tab. 20 a, s. 3.2.3.1, S. 95).

Betrachtet man hierzu die Literatur, so findet sich bei SHAARI et al. (1995) nach 6 Tagen eine Reduktion der nasalen Sekretion bei Hunden nach Botulinumtoxinbehandlung. Eine Degeneration von nasalen Drüsen nach 10 Tagen (ROHRBACH et al. 2001) und 7-14 Tagen (WANG et al. 2003) konnte ebenso nachgewiesen werden. Mehrere Arbeitsgruppen zeigten eine Reduktion der Symptome der Rhinitis (Hypersekretion, Niesen, Obstruktion) nach 5-7 Tagen (ROHRBACH und LASKAWI 2001, KIM et al. 1998, ÜNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006, WEN et al. 2007, SAPCI et al. 2008). Auch bei anderen Indikationen einer Botulinumtoxinbehandlung wurde ein Wirkungsbeginn nach ca. 2-7 Tagen gezeigt (FELBER 2006, LASKAWI 1998 a, OATES und WOOD 1991, ELLIES et al. 2001, BLITZER und SULICA 2001, JANKOVIC und BRIN 1991, JANKOVIC et al. 1990). Unsere Ergebnisse bekräftigen diese Aussagen.

Warum in den Gruppen K, KB und BK ein späterer Wirkeintritt vorliegt, kann nur spekuliert werden. Am wahrscheinlichsten ist jedoch ein Placeboeffekt in Gruppe K sowie eine spätere Wirkung in Gruppe KB durch Botulinumtoxin als Zweitmedikation zu den angegebenen Behandlungszeitpunkten (s. 3.1.5, S.59). Eine mögliche Erklärung für die spätere (jedoch auch langanhaltende) Wirkung in Gruppe BK könnte in der Annahme einer ganz individuellen Verteilung cholinerger Nervenendigungen in der nasalen Schleimhaut liegen.

Damit wären ein unterschiedlich gutes Ansprechen auf eine nasale BTX-A-Therapie überhaupt sowie ein Einfluss auf die Wirkdynamik dieser Substanz an der Nasenschleimhaut vorstellbar.

4.3.2 Dynamik der Wirkung

Bei der Auswertung der Studienergebnisse war neben der eingetretenen Wirkung (Reduktion um mindestens 20 %) zu einem bestimmten, absoluten Zeitpunkt (*vor/nach* Behandlung) vor allem auch der *zeitliche Verlauf* dieser Wirkung über die Studiendauer von 12 Wochen interessant (ausführliche Beschreibung der Ergebnisse s. 3.2.3, S. 94).

Zusammengefasst lässt sich erkennen, dass die Patienten der **Gruppen B** und **BK** eine Wirkdynamik zeigten, die sich prinzipiell mit den Angaben zur Botulinumtoxinwirkung in der Literatur deckt (s. unten), wobei die Wirkung der Gruppe BK erst verspätet begann (s. 3.2.3.1, S. 94, s. Tab. 20 b). Dagegen zeigte **Gruppe K** erwartungsgemäß keine vergleichbar ausgeprägte oder langanhaltende Wirkung in den verschiedenen untersuchten Parametern (s. Tab. 20 b, Abb. 40 bis 43).

Zur Wirkdynamik des Botulinumtoxins beschreiben mehrere Autoren eine zeitlich verzögert eintretende Wirkung nach 3-7 Tagen mit hoher interindividueller Differenz von 1-14 Tagen sowie einen positiven therapeutischen Effekt, der zunächst auf einem konstanten Wirkplateau verläuft und mehrere Monate anhält (s. 4.3.3, S. 149, HUANG et al. 2000, THANT und TAN 2003). Bei DOLLY et al. (1987) findet man Angaben zu einer Latenz von wenigen Stunden, nach der Botulinumtoxine zur Blockade der exozytotischen Ausschüttung des Acetylcholin aus den synaptischen Terminalen führen. Nach einer bestimmten Zeit (je nach Individuum und Indikation schwankend) kommt es zur Phase der abgeschwächten Wirkung, bevor eine erneute Behandlung notwendig wird (LASKAWI 1998 a, FELBER 2006). Dies ist durch ein Neuaussprossen von Axonen und motorischen Endplatten mit einer Normalisierung der Acetylcholinesteraseaktivität zu erklären (HUANG et al. 2000, HOLDS et al. 1990), was zwischen 3 und 6 Monaten dauert und bis zu 3 Jahren anhalten kann. Nach BINSCHEK und WELLHÖNER (2004) ist die klinisch beobachtete mehrwöchige Wirkdauer auf lange persistierende, geringe Toxinmengen in den synaptischen Terminalen zurückzuführen.

4.3.3 Wirkdauer

Die Wirkdauer von Botulinumtoxin ist abhängig vom Toxin-Typ (BRIN 1997). Botulinumtoxin Typ A wirkt länger als Typ B und Typ F (AOKI 2002). Bei Botulinmtoxin A wird die Wirkung durch Aussprossung neuer Axonterminale aus den peripheren Nerven beendet. Dies ist möglich, da Botulinumtoxin A nicht das Nervwachstum blockiert. Es werden neue Synapsen gebildet, die zur Reinnervation des Zielgewebes führen (DRESSLER 2000, DUCHEN 1971 a, 1971 b, HUANG et al. 2000). Dieser Prozess dauert mehrere Wochen bis Monate, normalerweise drei Monate (MOLGO et al. 1990, HUANG et al. 2000). Die ursprünglichen Synapsen erlangen in einer zweiten Phase wieder die Fähigkeit, Vesikel auszuschütten, und die Aussprossungen bilden sich allmählich zurück (DE PAIVA et al. 1999).

Die Dauer der Wirkzeit kann für die unterschiedlichen Krankheitsbilder sehr verschieden sein (JANKOVIC und BRIN 1991, THANT und TAN 2003). Bei den fazialen Dyskinesien wird die Gesamtwirkdauer mit 2-5 Monaten angegeben (JANKOVIC et al. 1990, JANKOVIC 2004, DUTTON 1996, NÜSSGENS und ROGGENKÄMPER 1997). Es zeigte sich z. B. beim Spasmus facialis eine durchschnittliche Substanzwirkung von 18,2 Wochen und ein optimaler Effekt von 12,6 Wochen. Die Wirkspanne lag zwischen 11 und 27 Monaten (LASKAWI et al. 1994). Bei Anwendungen im Bereich des autonomen Nervensystems ist die Wirkdauer des positiven therapeutischen Effektes zum Teil wesentlich länger als bei den muskulären Indikationen (LASKAWI et al. 1998, LACCOUREYE et al. 1999, NAUMANN et al. 1998, JANKOVIC 2004, HUANG et al. 2000, OATES und WOOD 1991, THANT und TAN 2003, SCHNIDER et al. 1997).

In den Ergebnissen dieser klinischen Studie bestätigte sich eine langanhaltende Wirksamkeit von Botulinumtoxin A auch bei Anwendung an der nasalen Schleimhaut (s. 3.2.3, S. 94). Die Hälfte (50,0 %, NAB) bis zwei Drittel (66,7 %, Niesen) aller Patienten mit einer positiven Wirkung zeigten eine Verbesserung des jeweiligen Symptoms von mindestens 8 Wochen Dauer (s. Tab. 20 c). Bei immerhin 12,5 % (NAB) bis 50,0 % (Sekretion) aller Patienten mit einer positiven Wirkung hielt die Verbesserung über mindestens 12 Wochen an (s. Tab. 20 c). Dabei zeigten die Ergebnisse der **Gruppen B** und **BK** in *allen vier Parametern* (TT, Sekretion, NAB und Niesen) ein Anhalten des Effektes über 12 Wochen, wogegen die **Gruppe KB** nur bei zwei Parametern (TT, NAB) und die **Gruppe K** nur beim Taschentuchverbrauch eine 12-wöchige Wirkdauer erreichten (s. Tab. 20 b).

Auch in der Literatur finden sich vergleichbare Ergebnisse einer Wirkdauer von Botulinumtoxin A an der Nasenschleimhaut, die die Resultate der vorliegenden Untersuchung bestätigen. ROHRBACH et al. (2001) fanden eine Degeneration von submukösen Drüsenzellen bei der Nasenschleimhaut von Meerschweinchen, welche nach 3 Monaten nicht mehr vorhanden war. WANG et al. (2003) fanden eine Normalisierung ähnlicher histologischer Ergebnisse bereits nach 28 Tagen. Eine signifikante Reduktion von Rhinorrhö bzw. Taschentuchverbrauch für etwa 4 Wochen (KIM et al. 1998, SAPCI et al. 2008) sowie eine Reduktion von Rhinorrhö, nasaler Obstruktion und Niesreiz für etwa 8 Wochen (ÜNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006) konnte ebenso gezeigt werden.

Wir beschränkten uns auf eine Nachbeobachtungszeit von 12 Wochen, da eine Wirkdauer für Botulinumtoxin im Durchschnitt für 3 Monate angegeben wird (JANKOVIC et al. 1990, ROHRBACH et al. 2001) und eine patientenfreundliche Studie unser Ziel war. Für Folgestudien wären u.U. auch längere Nachbeobachtungszeiten sinnvoll, da es Patienten mit idiopathischer oder allergischer Rhinitis zu geben scheint, die möglicherweise über den Zeitraum von 12 Wochen hinaus von der BTX-A-Behandlung profitieren könnten (wie die Patienten der Gruppe B und BK, s. Tab. 20 b). Gründe dafür könnten die höhere, verwendete Dosis (40 Einheiten pro Seite) oder die Applikationsmethode per Schwämmchen sein, bei der durch einen großen Oberflächenkontakt der Wirksubstanz mit der nasalen Mukosa ein Maximum an nasalen Drüsenzellen erreicht werden kann. Eine längere Wirkung von BTX-A z.B. im Bereich der Speicheldrüsen ist bekannt (ELLIES et al. 2002 a, b, LASKAWI et al. 1998).

4.4 DOSIS

Botulinumtoxin A ist die Substanz mit der höchsten Potenz aller natürlichen Toxine. Die tödliche Dosis für den erwachsenen Menschen bei oraler Aufnahme beträgt etwa 0,1 µg, wobei die Angaben zwischen 3 ng und 3 µg (= 3×10^{-9} g bis 3×10^{-6} g) schwanken. Um die pharmakologische Aktivität des Botulinumtoxins zu beschreiben, wurde die LD_{50} definiert (SUZUKI et al. 1970). Definitionsgemäß entspricht 1 Einheit Botulinumtoxin Typ A (BOTOX®) der mittleren Dosis (LD_{50}), die bei 50 % einer Gruppe weiblicher Swiss-Webster-Mäuse mit 18-22 g Körpergewicht nach intraperitonealer Injektion zum Tod führt. Die LD_{50} liegt bei 10×10^{-12} g unter parenteraler Applikation. Laut Angaben eines Herstellers von Botulinumtoxin müsste der gesamte Inhalt von 30 Injektionsflaschen zu 100 Einheiten (BOTOX®) i.m. injiziert werden, um eine für den erwachsenen Menschen

lebensbedrohliche Dosis zu verabreichen (PÜTZ 2004). Die therapeutisch verwendeten Dosierungen von Botulinumtoxin A liegen in jedem Fall weit unterhalb der in der Literatur angegebenen tödlichen Dosen.

Die Ansprechbarkeit auf gleiche Dosen Botulinumtoxin variiert normalerweise zwischen den einzelnen Patienten erheblich. Mengen, die bei einem Patienten therapeutisch wirken, zeigen bei einem anderen keinen Effekt oder lösen schon Nebenwirkungen aus. Der Effekt von Botulinumtoxin am Muskel ist abhängig von der Lokalisation, der Konzentration und dem Volumen der Lösung, die injiziert wird (HUANG et al. 2000, BLITZER und SULICA 2001). Da Botulinumtoxin sich nach Injektion vom Ort der Injektion per Diffusion verteilt und damit auch Nebenwirkungen auftreten können, scheinen mehrere Injektionen kleineren Volumens effektiver und sicherer zu sein als wenige Injektionen großen Volumens (BORODIC et al. 1992, BLITZER und SULICA 2001).

Vor Beginn dieser Untersuchung lagen in der Literatur noch keine zahlreichen Untersuchungen zur optimalen Dosis oder Applikationsform einer BTX-A-Behandlung der Nasenschleimhaut bei Rhinitis vor (KIM et al. 1998, SHAARI et al. 1995 beim Hund, ROHRBACH et al. 2001 beim Meerschweinchen, ROHRBACH und LASKAWI 2001). SHAARI et al. (1995) applizierten 50 Einheiten BTX-A auf getränkter Watte in eine Nasenhöhle bei Hunden. KIM et al. (1998) injizierten eine Dosis von 4 Einheiten BTX-A in die Schleimhaut der mittleren und unteren Nasenmuschel pro Nasenseite (Mensch).

Es lässt sich diskutieren, welches die geeignete Dosis für die effektive Behandlung einer idiopathischen oder allergischen Rhinitis darstellt. Auch weitere, inzwischen zu diesem Thema durchgeführte Untersuchungen zeigten prinzipiell eine positive Wirkung von Botulinumtoxin A bezüglich der rhinitischen Symptome.

Bei Applikation als *Injektion* in die untere und mittlere Nasenmuschel wurden je Seite zwischen 4 und 30 Einheiten Botulinumtoxin A gegeben (KIM et al. 1998, WANG et al. 2003, ÜNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006, SAPCI et al. 2008). Nach Injektion von 4 bzw. 5 Einheiten BTX-A pro Nasenseite konnte eine Reduktion der Rhinorrhö (KIM et al. 1998, SAPCI et al. 2008), jedoch keine Änderung von Niesen oder Obstruktion gezeigt werden (KIM et al. 1998). Nach *Injektion* von 10, 20 oder 30 Einheiten BTX-A wurde eine Reduktion der Rhinorrhö, der Obstruktion und der Niesereignisse gefunden (WANG et al. 2003, ÜNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006), sodass man annehmen kann, dass eine Dosis von 10 Einheiten BTX-A per Injektion möglicherweise eine bereits ausreichende Dosis zur Verbesserung mehrerer rhinitischer Symptome darstellt.

Bei Applikation per *Schwämmcheneinlage* lagen die Dosen bei 20 Einheiten BTX-A pro Nasenseite beim Menschen (Reduktion von Rhinorrhö, Obstruktion und Niesen; ROHRBACH und LASKAWI 2001) und Meerschweinchen (Degeneration submuköser Drüsenzellen, Apoptose in Drüsenzellen; ROHRBACH et al. 2001), bei 10 Einheiten BTX-A pro Nasenseite bei der Ratte (Reduktion von Sekretion, Niesen, Ödem sowie Atrophie seröser Drüsenzellen; WEN et al. 2007) sowie bei 50 Einheiten BTX-A beim Hund (SHAARI et al. 1995). Die Anwendung beim Menschen (ROHRBACH und LASKAWI 2001) geschah im Rahmen eines Heilversuches an einer einzelnen Patientin und nicht im Rahmen einer kontrollierten Studie, sodass allein daraus keine Empfehlung zur optimalen Dosis bei Schwämmcheneinlage gemacht werden kann.

Um den Schmerzreiz durch eine Injektion bei der Behandlung zu vermeiden, wählten wir als Applikationsform die minimal-invasive Schwämmcheneinlage (Merocel®, s. 2.7.7.1, S. 49, s. 4.5, S. 154). Es wurde eine höhere Dosis von 40 Einheiten BOTOX® pro Nasenseite verwendet, da sich die Wirksubstanz auf einer bestimmten Oberfläche des in die Nasenhöhle eingelegten Schwämmchens verteilen und an einer möglichst großen Oberfläche der nasalen Schleimhaut wirken sollte.

Die Patienten dieser Studie, die ein positives Ansprechen auf BTX-A zeigten, hatten vor allem ein Benefit bei der Rhinorrhö, dem Taschentuchverbrauch und der Niesfrequenz, weniger jedoch bei der Obstruktion. Möglicherweise wäre eine höhere Dosis von BTX-A bei *Schwämmchenapplikation* erforderlich, um auch bezüglich der nasalen Obstruktion eine eindeutige Verbesserung (wie bei WANG et al. 2003, ÜNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006) zu erreichen. Weitere klinische Studien zur Findung der optimalen Dosis bei Schwämmcheneinlage sowie bei Injektion sollten folgen.

Nicht alle mit Botulinumtoxin behandelte Patienten zeigten eine eindeutige Verbesserung ihrer Symptome. Diese partielle BTX-A-Wirkung könnte zum einen auf einer noch nicht optimalen Dosis beruhen, welche bei manchen Patienten bereits therapeutisch wirkt und bei anderen noch keinen Effekt zeigt.

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der idiopathischen Rhinitis sind noch nicht ausreichend bekannt. Vorstellbar wäre daher zum anderen, dass bei diesen Patienten Acetylcholin eventuell eine geringere Rolle für die Entstehung der nasalen Hypersekretion spielt. Es könnte diskutiert werden, ob möglicherweise eine Art *BTX-A-sensitive Rhinopathie* existiert (LASKAWI 2007), bei der eine für das Ansprechen auf BTX-A-Behand-

lung günstigere nasale Verteilung cholinerger Nervenendigungen vorhanden ist, sodass bei deren Vorliegen Botulinumtoxin als exzellente Therapiemöglichkeit in Frage kommt.

4.5 APPLIKATIONSFORM

Um eine patientenfreundliche Studie durchzuführen, wurde als minimal-invasive Applikationsform in dieser Untersuchung (wie auch bei ROHRBACH und LASKAWI 2001, ROHRBACH et al. 2001, WEN et al. 2007, SHAARI et al. 1995) die Einlage kleiner, selbstexpandierender Schwämmchen (Merocel®) in die Nasenhaupthöhle praktiziert (s. 2.7.7.2, S. 51). Ein guter Kontakt der Wirksubstanz mit der permeablen Nasenschleimhaut und das Erreichen eines großen Anteils nasaler Drüsen wurden dadurch gewährleistet. Durch diese nicht schmerzhafte Applikationsform ließ sich auch in anderen Arbeiten eine gute BTX-A-Wirkung an der nasalen Mukosa zeigen (SHAARI et al. 1995, WANG et al. 2003, ROHRBACH und LASKAWI 2001, ROHRBACH et al. 2001). Die Einwirkzeit von 30 Minuten erschien für das Erlangen einer Wirksamkeit des Medikamentes ausreichend (ROHRBACH und LASKAWI 2001), stellte für die Patienten keine größere Belastung oder Unannehmlichkeit dar und wurde ebenso mit dem Ziel patientenfreundlicher Bedingungen festgelegt. Andere Autoren berichten von einer Schwämmcheneinwirkzeit von 1 Stunde (SHAARI et al. 1995, WANG et al. 2003, ROHRBACH und LASKAWI 2001).
Die partielle Wirkung von BTX-A bei manchen Patienten ist möglicherweise eher nicht auf die Applikationsform zurückzuführen, denn auch in Untersuchungen, bei denen BTX-A per Injektion appliziert wurde (KIM et al. 1998, ÜNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006, YANG et al. 2008), gab es schlechter oder nicht auf die Behandlung ansprechende Patienten. Als Erklärung wahrscheinlicher ist entweder eine unterschiedliche Verteilung cholinerger Nervenendigungen in der nasalen Mukosa mit einem resultierenden unterschiedlichem Ansprechen auf die Therapie oder die Beteiligung anderer Neuropeptide an der Regulation der Nasenschleimhautfunktionen, die nicht durch eine BTX-A-Anwendung beeinflussbar sind (ÜNAL et al. 2003, KNIPPING et al. 2004).

4.6 NEBENWIRKUNGEN

Klinisch relevante Nebenwirkungen einer Botulinumtoxin-Behandlung sind selten und passager (ca. 2-3 Wochen), systemische Nebenwirkungen treten praktisch nicht auf (SCHAFFNER und KREYDEN 2002). Sie sind zurückzuführen auf eine lokale Überdosierung oder Beeinträchtigung von Muskeln, die nicht Ziel der Therapie waren. Typische

Nebenwirkungen nach Therapie fazialer Dyskinesien können eine Ptose (2-14 %), Augentränen (3-10 %), Augenbrennen (2-10 %), ein Lagophthalmus (1,9 %), Doppelbilder (1,6-6 %), trockene Augen (6 %) und umschriebene Hämatome (1-10 %) sein (LASKAWI 1998 a, b). Beim Torticollis und der oromandibulären Dystonie werden als Nebenwirkungen Mundtrockenheit (bis 21,9 %), Dysphagie (bis 21,6 %), lokaler Schmerz (bis 14 %), Müdigkeit (bis 18,4 %), Sprechstörungen (4,3 %) und Übelkeit (1,3 %) genannt.

Bei der Therapie der spasmodischen Dysphonie werden in der Literatur Schmerzen (10 %), Heiserkeit (bis 10 %) und Dysphagie (10-22 %) als wichtigste Nebenwirkungen angegeben (LASKAWI 1998 b). Selten werden generalisierte Muskelschwäche nach Behandlung einer axillären und palmaren Hyperhidrose (TUGNOLI et al. 2002) oder einer Sialorrhö beschrieben (WINTERHOLLER und ERBGUTH 2001).

In den bereits genannten Arbeiten zur Rhinitis (s. 1.3.7.3, S. 24) traten keine nennenswerten Nebenwirkungen nach Botulinumtoxinbehandlung der Nasenschleimhaut auf bis auf eine trockene Nase oder vermehrte Rhinorrhö bei 12 Patienten am Tag der Injektion (WANG et al. 2003). Auch in der hier dargestellten Untersuchung traten keine nennenswerten oder gravierenden Nebenwirkungen bis auf eine zeitweise trockene Nase, gelegentliches Nasenbluten oder seltene Riechstörungen auf (genauere Daten s. 3.2.1.8, S. 86, s. 3.2.1.9, S. 87). Kein Patient hob diese Beschwerden als extrem belastend oder störend hervor.

4.7 PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

4.7.1 Arzt und Patient

Für das Erzielen aussagekräftiger, korrekter Ergebnisse beim Durchführen einer klinischen Untersuchung müssen mögliche Fehlerquellen genau identifiziert und im besten Maße minimiert werden. Bei dieser randomisierten, doppelblinden Studie konnten Fehler bei der Substanzapplikation (z.B. Einlage der Schwämmchen, Applikation des Medikamentes bzw. Placebos) vermieden werden, indem es sich bei den Behandlern um klinisch erfahrene, im Umgang mit den Instrumentarien und der Wirksubstanz routinierte HNO-Ärzte handelte. Es konnte eine optimale Einlage der Schwämmchen in die Nasenhöhle des Probanden erfolgen.

Aufgrund einer exakten Dokumentation in Krankenakten konnte die Einhaltung des Studienprotokolls und die korrekte Durchführung aller nötigen Untersuchungen durch das ärztliche Personal überwacht und in fast allen Fällen gewährleistet werden. Es war dadurch

möglich, die Patienten rechtzeitig und wiederholt auf die Notwendigkeit und Wichtigkeit des korrekten Studienablaufes hinzuweisen, wenn dies nötig war.
Durch eine ausführliche, wiederholte Einweisung und Überprüfung der patienteneigenen Symptomdokumentation (Führung des Nasentagebuches) durch den behandelnden Arzt konnten patientenbedingte Mängel in der Qualität der Dokumentation vermieden werden. Auch das Beisichtragen kleiner Notizbücher durch die Patienten (in denen entsprechende Symptome jederzeit und überall vermerkt werden konnten) gewährleistete eine möglichst exakte Dokumentation ihrer rhinitischen Symptome. Durch präzise Aufklärung sowie einen zeitlich effektiven, kommunikativen Arzt-Patienten-Kontakt konnte eine möglichst hohe Compliance bei den Patienten erreicht werden.

4.7.2 Wirksubstanz

Bei Anwendung von Botulinumtoxin am Muskel ist zu beachten, dass die Injektion möglichst nahe an der neuromuskulären Endplatte der zu lähmenden Muskeln erfolgen sollte, da dies wegen kurzer Diffusionsstrecken des Toxins zu einem raschen Wirkungseintritt und zu einer geringeren Verdünnung und Verschleppung des Toxins führt. Durch unsachgemäße Injektion können sich unerwünschte Nebenwirkungen und funktionelle Ausfälle ergeben, da mehr Toxin verabreicht werden muss und ein größerer Anteil nicht die Zielstruktur erreicht (DENISLIC und MEH 1995, OSTERGAARD et al. 1994, HUANG et al. 2000). Eine sich vom Injektionsort ausbreitende Wirkung kann nicht durch Gegenmaßnahmen antagonisiert werden (ADLER et al. 1997). In unserer Studie war keine Paralyse von anatomisch nahe gelegenen Muskeln nachweisbar. Die Zielstruktur für die Wirkung des Toxins waren die submukösen Drüsen der nasalen Schleimhaut (autonomes Nervensystem), die durch die Schwämmchenapplikation (s. 2.7.7.1, S. 49) erreicht werden sollten. Eine Toxinwirkung an nahegelegenen Muskeln durch diese minimal-invasive, lokal begrenzte Applikation wurde nicht angenommen.
Die Bildung polyklonaler anti-BoNT-A-Antikörper ist der Hauptgrund für das Nichtansprechen nach einer Langzeittherapie mit Botulinumtoxin A (GOSCHEL et al. 1997). Es wurde gezeigt, dass die Gesamtmenge an injiziertem Toxin der entscheidende Parameter für die mögliche Antikörperbildung beim Patienten im Gewebe ist (AOKI 2002, THANT und TAN 2003, DUTTON 1996). Nur durch eine gute Injektionstechnik mit entsprechend geringem Toxineinsatz, der Vermeidung von Booster-Injektionen und der Einhaltung eines Injektionsintervalles von 10-12 Wochen kann diese Komplikation verhindert werden

(ROHRBACH und LASKAWI 2003, HUANG et al. 2000, GREENE et al. 1994). Eine Untersuchung im Hinblick auf die Bildung neutralisierender Antikörper wurde in unserer Studie nicht durchgeführt. Die Angaben über eine Antikörperbildung z.B. beim Krankheitsbild der zervikalen Dystonie variieren zwischen 2,5 % und 15,3 % (KESSLER et al. 1999, DUANE et al. 1995). Da die Gesamtdosis an appliziertem Botulinumtoxin in dieser Studie (im Vergleich zu anderen Indikationen) jedoch eher niedrig war und eine einmalige Behandlung erfolgte, kann eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Antikörpern angenommen werden.

Die biologische Aktivität des BoNTs ist an die intakte Eiweißstruktur des Moleküls gebunden, denn trotz ihrer hohen Toxizität ist die Verbindung relativ empfindlich und kann durch äußere Einflüsse (z.B. hoher pH-Wert, Wärmeeinwirkung) rasch an Wirksamkeit verlieren. Nach Rekonstitution zur applikationsfertigen Lösung sind die Zubereitungen kühl zu lagern, nicht zu schütteln (um keine Denaturierung des Eiweißes durch auftretende Scherkräfte zu bewirken) und innerhalb der vorgegebenen Fristen zu verwenden, um eine durch Zerfall nachlassende Wirkung zu vermeiden (HUANG et al. 2000). Alle diese Faktoren wurden in der praktischen Studiendurchführung genau beachtet und durch die im Umgang mit BTX-A versierten Ärzte gewährleistet. Somit ist davon auszugehen, dass die volle Wirksamkeit der Substanz in dieser Studie gegeben war.

4.8 STUDIENDESIGN

Im Studienprotokoll (s. 2.4, S. 30) wurde eine Überprüfung des (subjektiv) eingetretenen Effektes nach einer Woche im Anschluss an die erfolgte Erstbehandlung festgelegt, da entsprechend der Literatur (JANKOVIC und BRIN 1991, ÜNAL et al. 2003, KIM et al. 1998) ein Wirkeintritt des therapeutischen Effektes von Botulinumtoxin nach 2-7 Tagen zu erwarten war. Bei subjektiv ausbleibender Wirkung wurde dann das Alternativpräparat (doppelt verblindet) gegeben.

Für die Auswertung einer solchen Studie ist dieses Vorgehen (im Nachhinein betrachtet) nicht ausgesprochen günstig, da sich Unsicherheiten bei der Wertung der Ergebnisse der gemischten Gruppen (Gruppe BK und KB, Erst- und Zweitmedikation) ergeben könnten. Dies soll im Folgenden ausführlicher diskutiert werden.

Würde man z.B. von einem eventuellen, *späteren* Wirkbeginn von Botulinumtoxin (> 1 Woche) ausgehen, so wäre es denkbar, dass eine positive Wirkung, die später als nach 1 Woche eintritt (und damit laut Studienprotokoll zur Gabe des Alternativpräparates führt),

nicht (nur) auf das später gegebene Alternativpräparat zurückzuführen ist. Sie könnte dann auch als eine verzögerte Wirkung der Erstbehandlung zu werten sein.

Bei den Ergebnissen der gemischten **Gruppe BK** (mittlere Verbesserung aller Symptome) wäre bei einer angenommenen *ausbleibenden* Wirkung des BTX-A (Zeitpunkt Woche 1) zu klären, ob man die eingetretene Reduktion der rhinitischen Symptome auf eine (reine) Placebowirkung zurückführen müsste. Das Auftreten von sogenannten „Non-Respondern" kann in der Literatur mit 2 % (Blepharospasmus) bis 16 % (Torticollis) gefunden werden (DUTTON 1996, JANKOVIC und SCHWARTZ 1990, BREIT und HECKMANN 2000). Eine andere, wahrscheinlichere Deutungsmöglichkeit wäre die Annahme einer *verspätet* oder vermindert *einsetzenden Wirkung* des BTX-A, wofür die langanhaltende Wirkdauer und der insgesamt verzögert eingetretene Wirkverlauf dieser Gruppe sprechen. Eine Erklärung hierfür ist nicht einfach.

Möglicherweise gibt es Rhinitispatienten, die sofort und sehr stark auf eine Botulinumtoxinbehandlung der nasalen Schleimhaut ansprechen (wie in Gruppe B, **„***BTX-A-sensitive Rhinitis",* LASKAWI 2007). Ein anderer Teil der Patienten (wie in Gruppe BK) scheint ebenfalls von der Wirkung des BTX-A an der nasalen Schleimhaut profitieren zu können, zeigt jedoch einen langsameren, späteren und insgesamt geringeren Wirkverlauf. Eine vorstellbare Erklärung für das unterschiedliche Ansprechen auf die Botulinumtoxinanwendung könnte in der komplexen Innervation der nasalen Mukosa liegen, wobei der Gesamtanteil der cholinergen Innervation dabei eine wichtige Rolle zu spielen scheint (LASKAWI 2007). Möglich wäre auch die Annahme, dass bei diesen Patienten Acetylcholin als Neurotransmitter zur Regulation der nasalen Sekretionsmechanismen eine untergeordnete Rolle spielt. Weitere Untersuchungen zur Pathophysiologie, Differenzierung und Therapiemöglichkeit einer möglicherweise existierenden *„BTX-A-sensitiven" Rhinitis* sind notwendig.

Bei der Ergebnisbeurteilung der **Gruppe KB** (geringe Verbesserung von Taschentuchverbrauch und Sekretion, kein positiver Effekt auf Niesanzahl, Verbesserung der NAB) unter der Annahme einer BTX-A-Wirksamkeit (Zweitmedikation) und Unwirksamkeit des Placebos (wie erwartet) bliebe zu klären, warum bei diesen Patienten kein Wirkeffekt beim Symptom Niesen (wie in Gruppe B) einsetzte und die Verbesserung der Sekretion und des Taschentuchverbrauches geringer und kürzer war. Auch hier wäre die hypothetische Existenz der *„BTX-A-sensitiven" Rhinitispatienten*, zu der die Patienten der Gruppe KB im Vergleich zur Gruppe B *nicht* gehören würden, als schlüssige Erklärung heranzuziehen. Auch die Beteiligung anderer, nichtcholinerger sekretorischer Neurotransmitter an den Re-

gulationsvorgängen der nasalen Schleimhaut neben Acetylcholin könnte eine Erklärung für die partielle Wirkung bei manchen Patienten sein (ÜNAL et al. 2003).

Die (zu relativierende) Verbesserung der NAB der Gruppe KB (s. 3.2.2.4, S. 91) könnte man mit der Erstgabe des Placebos Kochsalz erklären, welches auch einen positiven Effekt auf Rhinitissymptome haben kann (YILMAZ et al. 2004, KARADAG 2002, GEORGITIS 1994). Ausgehend von der Annahme einer Wirksamkeit des Botulinumtoxins ist jedoch auch die Hemmung der Freisetzung von VIP und SP durch BTX-A (normalerweise Volumenzunahme des Schwellgewebes, Vasodilatation, WEN et al. 2007) sowie die hervorgerufene Apoptose und Degeneration (Volumenreduktion) von submukösem Drüsengewebe (ROHRBACH et al. 2001) als Erklärung für die verminderte nasale Obstruktion in Betracht zu ziehen.

Eine eventuell eintretende positive Wirkung des Kochsalzes auf bestimmte Symptome der Rhinitis ist unter *diesen* Studienbedingungen für die Gruppen mit Erst- und Zweitmedikation (BK und KB) nicht ohne weiteres von einer Wirkung des Botulinumtoxins zu unterscheiden oder mit ihr zu vergleichen.

Schlussfolgernd wäre es für spätere Studien notwendig, *keine* Einteilung in *gemischte* Gruppen mit Erst- und Zweitmedikament (Alternative) vorzunehmen. Es sollte dann den Patienten entweder **nur** Botulinumtoxin A **oder** Placebo (Kochsalz) gegeben werden (wie bei ÜNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006), damit nach Entblindung eine eindeutige Zuordnung der eingetretenen Wirkung zu *einer* Substanz gemacht und sicher statistisch ausgewertet werden kann.

Begründen lässt sich der Aufbau des Studienprotokolls jedoch mit ethischen und praktischen Überlegungen. Man musste davon ausgehen, nicht genügend Patienten gewinnen sowie ihnen den organisatorischen und zeitlichen Aufwand einer klinischen Studie zumuten zu können, bei der ein Teil der Patienten (randomisiert und doppelblind) tatsächlich *nur* die Placebobehandlung bekäme, von der kein positiver Effekt auf die Symptome der Rhinitis angenommen wurde (ROHRBACH et al. 2001, KIM et al. 1998, SHAARI et al. 1995).

4.9 SUBJEKTIVITÄT

Kritisch zu diskutieren ist die hohe Subjektivität der in dieser Studie erhobenen Daten. Die dokumentierten Parameter des Nasentagebuches (Taschentuchanzahl, nasale Sekretion, Nasenatmungsbehinderung, Niesanzahl, Auftreten von trockener Nase, Nasenbluten oder

Riechstörungen) wurden allein von den Patienten subjektiv beurteilt und dokumentiert. Es handelt sich also nicht um objektive Messdaten.

Ähnliche (subjektive) Methoden einer Datenerfassung rhinitischer Symptome (z.B. in Form eines Nasentagebuches oder Scores) wurden allerdings auch in anderen Arbeiten verwendet, die eine Wirksamkeit von Botulinumtoxin A auf die Symptome der idiopathischen bzw. allergischen Rhinitis nachwiesen (KIM et al. 1998, ROHRBACH und LASKAWI 2001, ÜNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006).

Objektive Daten der vorliegenden Studie waren die Ergebnisse der zytologischen und mikrobiologischen Abstriche sowie die rhinomanometrischen Resultate. Damit kann höchstens eine objektive Aussage zum Ausmaß der nasalen Luftdurchgängigkeit der Patienten gemacht werden, wobei sich deren Größe nicht zwangsläufig mit der subjektiven Empfindung der Nasenatmungsbehinderung decken muss (PINKPANK 1986, BACHMANN und NIEDER 1978). Auch die inspektorische Schätzung der Nasendurchgängigkeit unterliegt der Subjektivität und Erfahrung des Untersuchers (BACHMANN 1983).

Erstrebenswert für eine Optimierung ähnlicher Studien sind weitere objektive Kriterien, um die Symptome der Rhinitis zu erfassen. Vorstellbar wäre theoretisch z.B. eine objektive Mengenbestimmung der *nasalen Hypersekretion* pro Patient durch Sammeln des Sekrets (in Nasenhöhle eingelegte Watteträger), Zentrifugieren und Wiegen der Sekretmenge, wie das bei Patienten mit Hypersalivation durchgeführt wurde (ELLIES et al. 2002 a, 2004). Auch in tierexperimentellen Untersuchungen an Hunden zur BTX-A-Wirkung auf Speicheldrüsen wurden objektive Methoden verwendet (SHAARI et al. 1995, 1998). Es wäre allerdings zu prüfen, ob solche objektiven Messmethoden praktikabel und effizient sind und den jeweiligen organisatorischen, personellen und materiellen Aufwand für Studienteilnehmer und Studienärzte rechtfertigen.

Das Ausmaß der klinischen Symptome bei der Rhinitis lässt sich sicher nicht vollständig objektivieren, denn die individuelle Einschätzung der Lebensqualität oder ihrer Beeinträchtigung durch bestimmte Krankheitssymptome bleibt für jeden Menschen eine höchst subjektive Wahrnehmung. Die Diagnose der Rhinitis wird gestellt, wenn Patienten unter zwei der drei Symptome nasale Obstruktion, Rhinorrhö oder Juckreiz für mehr als eine Stunde pro Tag über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen leiden (CARNEY und JONES 1996, LUND 1994, SCADDING et al. 2008). In der Literatur lassen sich nur wenige konkrete, zahlenmäßige Angaben zu Normwerten rhinitischer Symptome finden. Eine nasale Luftdurchgängigkeit von mehr als 800 – 900 ml/sec wird als physiologisch angesehen

(REINEFELD 2003). Auch bei gesunden Normalpersonen können nasale Symptome wie Niesen (1-5 x/Tag), verstopfte oder laufende Nase (gelegentlich) und eine juckende Nase oder „postnasal drip“ (bei 25-30 %) auftreten (OKUDA et al. 2005). *Wenn* diese Symptome bei Gesunden auftreten, dann an weniger als 4 Tagen pro Woche. HANSEN und MYGIND (2002) zeigten, dass mehr als 95 % von 80 Normalpersonen weniger als viermal pro Tag niesten oder die Nase schnäuzten. Betrachtet man diese angegebenen Normwerte für das Niesen, so hatten nur 6 der 17 Patienten vor Behandlung durchschnittlich eine nach diesen Kriterien pathologische Erhöhung ihrer Niesereignisse. Dagegen schnäuzten alle 17 Patienten vor Behandlung deutlich öfter als Normalpersonen (durchschnittlich etwa 20 TT/Tag vor Behandlung, s. 3.2.1, S. 62). Für die Beurteilung des Krankheitsausmaßes sowie der Effektivität einer Therapie können diese angegebenen Normwerte jedoch sicher nur Anhaltspunkte geben.

4.10 ZYTOLOGIE DER NASENSCHLEIMHAUT

Je nach zugrunde liegender Erkrankung sind bestimmte Zellpopulationen in der menschlichen Nasenschleimhaut vermehrt anzutreffen. Die konventionelle Exfoliativzytologie der Nasenschleimhaut (s. 2.5.6, S. 41) bietet die Möglichkeit, auslösende Faktoren für pathologische Veränderungen der Mukosa und der nasalen Sekrete einzuschätzen (BRYAN und BRYAN 1959), Aussagen über den Epithelaufbau, die lokale Immunabwehr und die mukoziliare Clearance zu machen sowie Aufschluss über den Erfolg therapeutischer Interventionen und die Indikation einer medikamentösen Therapie zu geben (BACHERT 1991, MENSTELL und ENZMANN 1990, GULATI et al. 2002). Bereits seit den 30er Jahren wurde der diagnostische Wert der Nasenzytologie beschrieben (ANDERSEN 1943, BRYAN und BRYAN 1959, HANSEL 1953) und Anfang der 90er Jahre rückten Schleimhautuntersuchungen wieder in den Blickpunkt des Interesses (BACHERT 1991, HEPPT et al. 1993).

Zytologisch relevante Zellgruppen, die in der Nasenzytologie gefunden werden, sind nach HEPPT (1995) *Epithelien* (Flimmerzellen, zilienlose hochprismatische Zellen, Becherzellen, Basalzellen, Intermediärzellen, Plattenepithelien) sowie *Zellen der Immunabwehr* (eosinophile, neutrophile und basophile Granulozyten, Mastzellen, Monozyten, Makrophagen [in normaler Nasenschleimhaut nur spärlich anzutreffen], Lymphozyten).

Qualität und Quantität der Zellen im zytologischen Präparat der Nasenschleimhaut hängen vom Ort der Entnahme und der gewählten Zellsammeltechnik ab (HEPPT 1995,

BACHERT 1991, PIPKORN et al. 1988). Das zytologische Bild bei gesunder Nasenschleimhaut wird von epithelialen Zellen und neutrophilen Granulozyten beherrscht (BACHERT 1991). Nach HEPPT (1995) ergeben sich bei *Normalpersonen* folgende Verteilungen bei Bürsten- und Kürettentechnik (s. Tab. 39):

Vorkommende Zellen	Bürstentechnik	Kürettentechnik
EPITHEL	**75 - 90 %**	**80 – 95 %**
Flimmerzellen	65 - 80 %	70 - 85 %
Becherzellen	10 – 15 %	10 – 15 %
Basalzellen	5 – 10 %	3 – 10 %
Degener. hochprismat. Zellen	< 6 %	< 5 %
Intermediärzellen	< 4 %	< 3 %
Zilienlose hochprism. Zellen	< 3 %	< 3 %
Plattenepithelien	< 2 %	< 1 %
IMMUNABWEHR	**10 – 25 %**	**5 – 20 %**
Neutrophile	75 – 85 %	75 – 85 %
Lymphomonozytäre Zellen	10 – 20 %	10 – 20 %
Eosinophile	< 7 %	< 7 %
Basophile, Mastzellen	< 1 %	< 1 %

Tab. 39 Verteilung von Zellen im zytologischen Nasenabstrich von Normalpersonen, nach HEPPT 1995, S. 40-42

Andere Autoren finden ca. 45 % Epithelzellen, 38 % Granulozyten, 16 % Monozyten und 2 % Eosinophile (PIPKORN et al. 1988) oder 50 % Epithelien, 30-40 % neutrophile Granulozyten, 4 % Makrophagen, 3-10 % eosinophile Granulozyten und Monozyten und 5-10 % Lymphozyten (BACHERT 1991, HEPPT et al. 1993). Die Zellen der Immunabwehr finden sich normalerweise nur in geringer Zahl im Nasenausstrich, bis auf Neutrophile und Eosinophile, die 30 % bzw. 10-30 % aller Zellen auch bei Normalpersonen ausmachen können (MENSTELL und ENZMANN 1990). Ältere Menschen zeigen häufiger degenerative Epithelschäden wie Atrophie und Plattenepithelmetaplasie.

Bei der *allergischen Rhinitis* finden sich nach HEPPT (1995) eine Becherzell- und Zylinderzellhyperplasie, Eosinophilie (> 10 % aller Leukozyten, bis zu 40 % der Zellen [BACHERT 1991]), Zunahme der Mastzellen und ein leichter Anstieg der lymphomonozytären Zellen, wobei bei der saisonalen Form außerhalb der Saison ein zytologischer Normalbefund vorliegt. In bis zu 20 % der Fälle fehlt die nasale Eosinophilie; die Anzahl der Eosinophilen korreliert mit der Beschwerdesymptomatik (MENSTELL und ENZMANN 1990, BACHERT 1991). Häufig ist das Zellbild des Allergikers von einer viralen

oder bakteriellen Rhinitis (Sekretneutrophilie, Lymphozytose, Fehlen von Eosinophilen) überlagert.

Bei der *idiopathischen* (auch *hyperreflektorischen* oder *vasomotorischen) Rhinitis* ähnelt das Zellbild dem Normalbefund mit einer mäßigen Vermehrung der Becherzellen (HEPPT 1995, NUMATA et al. 1999) sowie der Mastzellen (BICKMORE 1981, JACOBI 1999). Es liegen dabei keine bzw. < 5 % eosinophile Granulozyten oder IgE-positive Zellen vor im Gegensatz zu den Patienten mit „NARES“ (non allergic rhinitis with eosinophilia syndrome), bei denen eine Sekreteosinophilie vorliegt, ohne dass eine Allergie (negativer Hauttest), Polypen oder eine Aspirinintoleranz nachweisbar wären (BACHERT 1991, BLOM et al. 1995, SETTIPANE und KLEIN 1985, KNIGHT 1995). Das Auftreten von Eosinophilen im zytologischen Nasenabstrich bei insgesamt 4 Patienten (je 2 aus Gruppe B und K) könnte z.B. mit dem Vorliegen einer NARES oder dem normalen Vorkommen von Eosinophilen im Nasenabstrich erklärt werden.

Subakute und chronische Entzündungen sind häufig durch eine *Becherzellhyperplasie* oder *Kernveränderungen*, chronische Alterationen der Nasenschleimhaut wie bei Rauchern durch eine *Plattenepithelmetaplasie* gekennzeichnet (HEPPT et al. 1993). Eine Zunahme von *Neutrophilen, Monozyten und Makrophagen* sieht man z.B. bei der bakteriellen Rhinitis (virale Rhinitis: Zunahme lymphomonozytärer Zellen), eine Vermehrung von *Eosinophilen* bei Allergien, Polypen, NARES, Ventilationsstörungen und chronisch-atrophischen Entzündungen. *Mastzellen* sind z.B. bei Polyposis nasi vermehrt. *Lymphozyten* werden vor allem bei viralen und mykotischen Infektionen, Allergien Typ IV und chronischen Entzündungen gefunden.

Schaut man auf die Gesamtergebnisse der untersuchten Nasenzytologien (s. 3.2.4.2, S. 110), so findet man *lymphomonozytäre Zellen* (5,4 % - 8,9 %), *Eosinophile* (8,9 %) und *Neutrophile* (32,1 %) etwa innerhalb der für Normalpersonen bzw. Rhinitispatienten bei den verschiedenen Autoren angegebenen Werte. Die Werte für *epitheliale Zellen und Plattenepithelien* (71,4 % - 82,1 %) lagen eher über der Norm, wobei nach HEPPT et al. (1993) Veränderungen der Zellen des Oberflächenepithels bei akuten und chronischen Irritationen der nasalen Schleimhaut, aber auch als Folge der physiologischen Abschilferung gefunden werden und bis auf wenige Ausnahmen unspezifisch und nicht pathognomonisch sind. Ausserdem hängen Qualität und Quantität der gefundenen Zellen von der gewählten Zellsammeltechnik ab (HEPPT 1995, PIPKORN et al. 1988, BACHERT 1991).

Die Anzahl der *Becherzellen* (8,9 %) lag eher im unteren Normbereich. *Metaplasien* wurden zwar gefunden (25,0 %), können aber in den aufgetretenen Formen z.B. Zeichen für aktives Rauchen sowie akute oder chronische Entzündungen sein. Sie wurden vom untersuchenden Zytopathologen nicht als maligne oder kontrollbedürftig eingeschätzt. Möglich wäre auch, dass der Anteil an gefundenen Plattenepithelmetaplasien (3,6 %) auf das insgesamt recht hohe Durchschnittsalter der untersuchten Patienten zurückzuführen ist (HEPPT 1995).

Zeichen von *Zelluntergang, Atypien oder Tumorzellen* traten in keinem der Abstriche weder vor noch nach Behandlung auf.

Für alle Patienten betrachtet, wurden größere Veränderungen (insgesamt jedoch < 20 %) nach der BTX-A-Behandlung nur bei *Zylinderepithelien, Neutrophilen* (hinweisend auf das Vorliegen einer Rhinitis, Infektionsabwehr gegen Bakterien und Pilze, MENSTELL und ENZMANN 1990, BACHERT 1991) und einer *unspezifischen granulozytären Entzündung* festgestellt (s. 3.2.4.2, S. 110, Tab. 30). Ursachen für diese Veränderungen könnten z.B. einfache bakterielle Infekte sein (MENSTELL und ENZMANN 1990, BACHERT 1991).

Abweichend davon verringerte sich in Gruppe B das Auftreten von eosinophilen Granulozyten (- 66,7 %) und allergischer Entzündung (- 33,3 %), wobei in allen Abstrichen überhaupt nur je 2 positive Abstriche mit diesen Zellen in Gruppe B gefunden wurden. Der Rückgang der Eosinophilen nach Behandlung in Gruppe B spricht für eine Symptombesserung (MENSTELL und ENZMANN 1990, BACHERT 1991, HEPPT et al. 1993).

Anhand der vorliegenden Ergebnisse der zytologischen Nasenabstriche können keine schwerwiegenden pathologischen Veränderungen der nasalen Schleimhaut durch eine Botulinumtoxinbehandlung festgestellt werden, die gegen die Durchführung einer solchen Therapie sprechen würden.

4.11 MIKROBIOLOGIE DER NASENSCHLEIMHAUT

Bakterien kommen in geringem Ausmaß in jedem zytologischen Präparat vor und repräsentieren die natürliche Flora der Nasenschleimhaut. In erster Linie sind dies Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Korynebakterien, Neisserien, Hämophilus influenzae, Pneumokokken, α-hämolysierende Streptokokken und Anaerobier (Propionibacterium acnes und Veillonella; HEPPT et al. 1993, HEPPT 1995, SAVOLAINEN et al. 1986, ROSEBURY 1962).

Im Rahmen einer bakteriellen Rhinitis werden insbesondere Staphylococcus aureus, Hämophilus influenzae und Pneumokokken pathogen. Vestibulum nasi und Nasenrachen weisen dabei eine höhere Keimbesiedlung auf. Korynebakterien, Neisserien und Staphylococcus aureus sind vermehrt im vorderen, Streptococcus pneumoniae und Hämophilus influenzae im hinteren Anteil der Nase nachweisbar. Andere Untersuchungen zeigten auch Aureobacterium, Rhodococcus (TANG RASMUSSEN et al. 2000), Moraxella catarrhalis (TANNOCK 1995, GLÜCK und GEBBERS 2000), Citrobacter diversus (RONG-SAN 2002), Enterobacteriaceae (KLOSSEK et al. 1996), Escherichia coli, Klebsiellen, Serratia marcescens (TANAKA et al. 1996, GLÜCK und GEBBERS 2000) und Proteus (GLÜCK und GEBBERS 2003).

Insofern sind alle in unserer Studie nachgewiesenen Keime als Flora der Nase bekannt und mehr oder weniger häufig vorhanden. Es traten unter der Behandlung keine in der Nase nicht vorbeschriebenen oder stark pathogenen Keime auf.

Beurteilt man die Ergebnisse der mikrobiologischen Funde vor und nach Behandlung, finden sich prozentual ausgedrückt zwar in jeder Gruppe Veränderungen. Absolut betrachtet handelt es sich dabei jedoch um geringste Änderungen (1-5 positive Abstriche von 55 Abstrichen für die meisten Keime), die aus unserer Sicht zu vernachlässigen sind. Größere Änderungen traten nur bei *Staphylococcus epidermidis* (+ 20,8 %, + 11 Abstriche) und Abstrichen *ohne Keimanzucht* (+ 9,4 %, + 8 Abstriche) auf. Die Änderungen betrafen aber **alle Gruppen** (bis auf Gruppe BK: *ohne Keimanzucht* unverändert), d.h. in allen Gruppen traten nach der Behandlung geringfügig mehr Abstriche mit *Staphylococcus epidermidis* oder *ohne Keimanzucht* auf als vor der Behandlung.

Eine pathologische oder kritische Bedeutung, die gegen eine Therapieanwendung von BTX-A an der Nasenschleimhaut sprechen würde, kann diesen Ergebnissen nicht beigemessen werden, da sie durch normale Verunreinigung der Nase (*Staphylococcus epidermidis* kommt ubiquitär auf der Haut vor) bzw. sorgfältige Hygiene der Patienten bedingt sein können.

4.12 RHINOMANOMETRIE

Die rhinomanometrische Messung ist als ein objektives, weil physikalisch arbeitendes und reproduzierbares Verfahren anzusehen (PINKPANK 1986), mit dem festgestellt werden kann, ob die physikalische Größe Luftwiderstand (Nasenatemwiderstand) im pathologischen Bereich liegt und eine bestimmte Therapie die gewünschte Änderung erbracht hat

(ENZMANN 1983). Sie ist praktikabel, delegierbar und schnell (BACHMANN 1983). Die pathologische Wertigkeit einer Atembehinderung, die aus der objektivierbaren Durchgängigkeit und einem subjektiven Faktor besteht, wird durch Anamnese, Inspektion und Rhinomanometrie erfassbar.

Eine behinderte Nasenatmung liegt vor, wenn ständig oder zeitweilig, in Ruhe oder bei leichter Arbeit sowie nach Ausschluss nicht-nasaler Ursachen eine Mundatmung vorhanden ist (BACHMANN 1983). Die momentane Durchgängigkeit der Nase wird rhinomanometrisch bestimmt durch die anteriore Messung rechts und links (Methode der Wahl). Werte von $V_{beidseits}$ (Menge Luft, die pro Zeit ventiliert wird) von 0 - 36 l/min gelten als hochgradige, von 36 - 42 l/min als mittelgradige, von 42 - 48 l/min als geringgradige und von 48 - 60 l/min oder mehr als keine Behinderung der Nasenatmung (bei Δ p Differenzdruck zwischen Naseneingang und Choane von 15 mm Wassersäule). Bei anderen Autoren findet man für *keine Obstruktion* einen Flow der Gesamtnase von > 800 - 900 ml/sec, für eine *leichte Obstruktion* zwischen 500 - 800 ml/sec, für eine *mittelgradige Obstruktion* zwischen 300 - 500 ml/sec und für eine *hochgradige Obstruktion* weniger als 300 - 500 ml/sec Flussrate als Normwerte. Das Seitenverhältnis des Atemstroms zwischen rechter und linker Nasenseite sollte etwa 1:1,5 betragen (REINEFELD 2003).

Die Rhinomanometrie besitzt unter bestimmten Voraussetzungen einen hohen Wert zur Objektivierung von therapeutischen Ergebnissen (BACHMANN 1983) und bestimmt z.B. für wissenschaftliche Studien die Größe von Änderungen der nasalen Durchgängigkeit. Zu diesem Zweck wurde sie in unserer Studie erfolgreich eingesetzt.

Mit ihren rhinomanometrischen Ergebnissen lagen die Patienten dieser Studie in allen o.g. Wertebereichen, vor allem aber zwischen mittlerer, leichter und keiner Obstruktion (s. Tab. 38 a). Vergleicht man die Ergebnisse der *subjektiven* Einschätzung der behinderten Nasenatmung aus den Nasentagebüchern mit den *objektiven* Messergebnissen der Rhinomanometrien, so ergibt sich eine Übereinstimmung der Ergebnisse bei **Gruppe B, K** und **KB** insofern, dass die *subjektive* Einschätzung der NAB in diesen Gruppen eine *Verbesserung* der Beschwerden zeigte (zwischen 9,66 % und 52,38 %, s. Abb. 39, 42, Tab. 14, 23) und die rhinomanometrischen Ergebnisse ebenfalls eine *Verbesserung des Luftflusses* nach Behandlung ergaben (zwischen 7,8 % und 107,0 %, s. 3.2.6, S. 136, Tab. 38, Abb. 70). Eine scheinbare Diskrepanz ließ sich nur in **Gruppe BK** bemerken, wo eine *Verbesserung* der subjektiv eingeschätzten NAB (22,72 %) eintrat, sich jedoch bei den rhinomanometrischen

Ergebnissen eine *Verschlechterung des Luftflusses* nach Behandlung (- 78 cm³/sec im Durchschnitt, - 11,1 %) zeigte.

Den größten Effekt auf die nasale Obstruktion (rhinomanometrisch gemessen) hatten in dieser Studie die Gruppen KB (+ 107,0 %) und K (+ 96,8 %), gefolgt von Gruppe B mit einem deutlich geringeren, aber dennoch positiven Effekt (+ 7,8 %).

Die Patienten der Gruppe BK empfanden durch die Behandlung eine *subjektive* Verbesserung ihrer eingeschränkten Nasenatmung (und profitierten dadurch *subjektiv* von der Therapie), obwohl diese durch die rhinomanometrischen (*objektiven*) Flussmessungen nicht bestätigt wurde.

Die Einschätzung der nasalen Obstruktion im Nasentagebuch (Skala 0- 4) ist eine sehr subjektive Form der Datenerhebung, denn bei 35,3 % (6 von 17) der Patienten konnte keine Übereinstimmung der Angaben im Nasentagebuch mit den Ergebnissen der objektiven Rhinomanometrien festgestellt werden (s. 3.2.6.3, S. 140, Tab. 38 b).

Zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie sollten daher neben subjektiven Patientenangaben (z.B. Symptomscore, Nasentagebuch) auch regelmäßig objektive Messdaten (z.B. Rhinomanometrie) erhoben werden.

90 – 94 % der Patienten mit allergischer oder idiopathischer Rhinitis fühlen sich am meisten durch das Symptom der nasalen Obstruktion gestört (RYDEN et al. 2004). Eine Rhinitistherapie sollte also bei der Erleichterung der Atembehinderung möglichst effektiv sein.

Nach hier beschriebenen Ergebnissen und verschiedenen Angaben in der Literatur scheint es so zu sein, dass sowohl BTX-A (ÜNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006) als auch Kochsalz eine Verbesserung der nasalen Obstruktion bei Rhinitispatienten erreichen können. Kochsalz kann sich positiv auf Symptome der Rhinitis auswirken (YILMAZ et al. 2004, PAPSIN und McTAVISH 2003), Kochsalzspülungen reduzieren Entzündungsmediatoren im nasalen Sekret und verstärken indirekt den klinischen Effekt anderer Therapieformen chronischer Rhinitiden (YILMAZ et al. 2004). Bei der saisonalen allergischen Rhinitis von Kindern ergaben sie eine Verbesserung des Symptomscores für 5 Wochen (GARAVELLO et al. 2004).

Unter den vorliegenden Bedingungen der BTX-A-Anwendung scheint die Kochsalzwirkung auf das Symptom der rhinomanometrisch gemessenen, nasalen Obstruktion im Vergleich deutlich höher zu sein. Nimmt man eine mögliche Wirkung von BTX-A auf die nasale Obstruktion an, könnte dies z.B. an einer zu niedrigen Dosis oder zu kurzen Einwirkzeit des BTX-A liegen. Für die Klärung dieser Fragen wären weitere Studien sinnvoll.

Auf welchem Weg Botulinumtoxin einen positiven Einfluss auf die nasale Durchgängigkeit bei Rhinitispatienten nimmt, ist noch nicht geklärt. Die Gefäße der nasalen Schleimhaut unterliegen im Gegensatz zu den Drüsen nicht direkt der cholinergen nervalen Kontrolle (Acetylcholin), sondern einer sympathisch-parasympathischen Koinnervation (KNIPPING et al. 2004). Als Voraussetzung für eine „freie Nase“ wird ein regelrechter Sympathikotonus angesehen (DAMM 2006).

Mögliche Erklärungen für eine positive Wirkung des Botulinumtoxin A auf die nasale Obstruktion liefern Arbeiten von WEN und seinen Mitarbeitern (WEN et al. 2004, 2007), die eine Verminderung VIP-reaktiver Fasern sowie des Neurotransmitters Substanz P nach Botulinumtoxinbehandlung in der Nasenschleimhaut bei allergischer Rhinitis nachweisen konnten. VIP und SP bewirken normalerweise eine Volumenzunahme des nasalen Schwellgewebes, eine Vasodilatation und Rhinorrhö (KUHN et al. 1997) und sind als Neuropeptide verantwortlich für die nasale Drüsensekretion und Entzündungsprozesse (WEN et al. 2007, KNIPPING et al. 2002). Bei Patienten mit perennialer Allergie konnte ein direkter Einfluss von SP an den nasalen Widerstands- und Kapazitätsgefäßen mit konsekutiver Erhöhung des Nasenatmungswiderstandes belegt werden (KONNO et al. 1996). In der Nasenschleimhaut von Patienten mit allergischer und idiopathischer Rhinitis wurden erhöhte Konzentrationen von SP und VIP beschrieben (DAMM 2006).

Botulinumtoxin scheint also nicht nur über die Hemmung der Acetylcholinausschüttung sondern auch durch verminderte Freisetzung von SP und VIP innerhalb der komplexen nervalen Regulationssysteme der Nasenschleimhaut zu wirken (WEN et al. 2007) und eine verbesserte Nasenatmung erreichen zu können.

Wie ROHRBACH et al. (2001) zeigen konnten, induziert BTX-A eine Apoptose mit Degeneration und Lyse submuköser nasaler Drüsen. Eine dadurch folgende Verminderung des Drüsenvolumens könnte ebenso an der Verbesserung der Nasendurchgängigkeit beteiligt sein (ROHRBACH und LASKAWI 2001).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die allergische und idiopathische Rhinitis geht mit einem Symptomenkomplex aus nasaler Hypersekretion, Obstruktion und Niesreiz einher, der die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark einschränkt. Obwohl sie keine schwere Erkrankung darstellt, ist sie für eine hohe Morbidität, hohe Kosten im medizinisch-therapeutischen Bereich und eine verminderte Arbeitsproduktivität verantwortlich. Bisherige mögliche Therapieoptionen bestehen in der Gabe von Mastzellstabilisatoren, Glukokortikoiden, Antihistaminika und Ipratropiumbromid, die jedoch alle auch Nebenwirkungen hervorrufen können und nicht immer zu einer ausreichenden Beschwerdefreiheit der Patienten führen.

Die Drüsen der Nasenschleimhaut unterliegen der Regulation durch den parasympathischen Schenkel des autonomen Nervensystems. Als Alternativtherapie einer Rhinitis ist Botulinumtoxin A vorstellbar und bereits in verschiedenen Arbeiten zur Wirkung an der Nasenschleimhaut angewendet worden. Das von *Clostridium botulinum* gebildete Neurotoxin hemmt die Acetylcholinausschüttung an peripheren cholinergen sowie prä- und postganglionären cholinergen Nervenendigungen des autonomen Nervensystems.

In dieser doppelblinden, placebokontrollierten, klinischen Studie wurden die Wirkung einer lokalen, minimal-invasiven Anwendung von Botulinumtoxin A an der Nasenschleimhaut auf die Symptome von Patienten mit idiopathischer oder allergischer Rhinitis untersucht (Taschentuchverbrauch, Sekretion, Nasenatmungsbehinderung, Niesen) und zusätzlich zytologische und mikrobiologische Abstriche sowie rhinomanometrische Messungen ausgewertet.

Patienten, die nur mit Botulinumtoxin behandelt wurden, zeigten insgesamt beim Taschentuchverbrauch (42,57 %), der nasalen Sekretion (46,39 %) und den Niesereignissen (68,46 %) eine deutliche Symptomreduktion gegenüber der nur mit Kochsalz behandelten Patientengruppe. Die Patienten, welche nach Ausbleiben eines positiven Effektes der ersten Behandlung die Alternativsubstanz bekommen hatten, bildeten zwei weitere, „gemischte“ Gruppen.

Bezüglich der Nasenatmungsbehinderung zeigte sich in der reinen Botulinumtoxingruppe praktisch kein Effekt (9,66 % Reduktion), während sowohl die Patienten der Kochsalzgruppe als auch die Patienten beider gemischter Gruppen eine subjektive Verbesserung feststellten.

Bei den zytologischen und mikrobiologischen Abstrichergebnissen der Nasenschleimhaut zeigten sich keine unerwarteten Befunde. Die Resultate deckten sich weitestgehend mit Angaben in der Literatur. Zwar wurden in allen Gruppen geringgradige Unterschiede der nachgewiesenen Zellen oder Keime vor und nach Behandlung gefunden, aus denen sich jedoch keine konkrete Pathologie oder Argumentation *gegen* eine Behandlung mit Botulinumtoxin ableiten ließ.

Die Ergebnisse der rhinomanometrischen Untersuchungen ergaben eine Verbesserung der nasalen Luftdurchgängigkeit in den Gruppen Botulinumtoxin (B), Kochsalz (K) und Kochsalz/BTX-A (KB) sowie eine leichte Verschlechterung des nasalen Flows in der Gruppe BTX-A/Kochsalz (BK). Diese wurde allerdings von den Patienten scheinbar nicht bemerkt, da die subjektive Beurteilung der Nasenatmung in dieser Gruppe eine Verbesserung (22,72 % Reduktion) ergeben hatte.

Die lokale Behandlung der Nasenschleimhaut mit Botulinumtoxin A stellt eine effektive und sichere Therapieoption zur Behandlung der idiopathischen oder allergischen Rhinitis dar und kann vor allem die nasale Hypersekretion und den Niesreiz vermindern.

Dabei scheint es Patienten zu geben, die im Vergleich zu anderen Patienten ganz besonders gut und rasch auf die Therapie ansprechen. Möglicherweise existiert eine „*Botulinumtoxin-A-sensitive“ Rhinitis*, deren Behandlung mit diesem Medikament vielversprechend ist. Welche Dosis bzw. Applikationsform dabei optimal ist und welche genauen pathophysiologischen Mechanismen zur Wirksamkeit von Botulinumtoxin an der Nasenschleimhaut führen, sollte in weiteren klinischen und experimentellen Untersuchungen geklärt werden.

6 ANHANG

6.1 VERWENDETE GERÄTE UND MATERIALIEN

- **Injektionskanüle zum Behandeln:**
  Einmal-Injektionskanüle, 100 Sterican®, Gr. 20 (0,40 x 20 mm), [REF. 4657705], B. Braun, Melsungen AG, Germany, www.bbraun.de
- **Insulinspritzen für lokale Applikation der Substanz:**
  Spritze Monoject®, Insulin Syringe 1 ml, 0,01 Grad., KENDALL (REF. 1100-601465), Mansfield, Massachusetts, USA, www.kendallhealthcare.com
- **Kanüle zum Aufziehen der Kochsalzlösung:**
  Einmal-Injektionskanüle, Sterican®, Gr. 1 (0,90 x 40 mm), [REF 4657519], B. Braun, Melsungen AG, Germany, www.bbraun.de
- **Spritzen zum Aufziehen der Kochsalzlösung (5 ml):**
  Spritze BD Discardit, Becton Dickinson S.A., Fraga, Espana, Art. Nr. 4001486, www.bd.com
- **Kochsalzlösung:**
  Isotone Natriumchloridlösung 0,9 %, Lösung zur i.v. oder s.c. Injektion, 10 ml, [Art.-Nr. 2350548], B. Braun, Melsungen AG, Germany, www.bbraun.de
- **Desinfektionsspray:**
  Softasept® N 250 ml, alkoholische, gebrauchsfertige Lösung zum Aufsprühen auf die Haut, [Art.-Nr. 3887138], B. Braun, Melsungen AG, Germany, www.bbraun.de
- **Botulinumtoxin A:**
  BOTOX®, 100 Einheiten Clostridium botulinum Toxin Typ A, Trockensubstanz zur Herstellung einer Injektionslösung, Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, County Mayo, Irland, [Repräsentant in Deutschland: Pharm-Allergan GmbH, Ettlingen], www.allergan.de
- **Merocel®-Schwämmchen:**
  Merocel®, Pope-Streifentamponade für das Ohr, 12 x 24 mm, [REF. 400144], Medtronic Xomed, Jacksonville, USA, www.xomed.com
- **Schwämmchen:**
  Raucocel®, faserfreie hochsaugende Produkte aus Polyvinylacetat, Nasen-tamponade gerade mit Faden, 80 mm, [REF 11010], Lohmann & Rauscher International GmbH & Co KG, Rengsdorf, Germany, www.lohmann-rauscher.de

- **Abstrichröhrchen für Mikrobiologie/Zytologie:**
  Steril®, in-vitro-Diagnostikum, gamma-sterilisiert, DIN 58942 TP-AL, [Art. Nr. 108], Hain Diagnostika, COPAN Innovation, Italy, www.copaninnovation.com
- **Objektträger:**
  Objektträger, ca. 76 x 26 mm, geputzt, gebrauchsfertig, geschnitten, mit Mattrand, [Art.-Nr. VA 31110 002 FKB], Waldemar Knittel Glasbearbeitungs-GmbH, Braunschweig, Germany, www.knittel-glaeser.de
- **Giemsa-Färbelösung:**
  Azur-Eosin-Methylenblaulösung für die Mikroskopie, [Art.-Nr. 1.09204], Merck KGaA, Darmstadt, Germany, www.merck.de
- **May-Grünwald-Färbelösung:**
  May-Grünwalds Eosin-Methylenblaulösung modifiziert für die Mikroskopie, [Art.-Nr. 1.01424], Merck KgaA, Darmstadt, Germany, www.merck.de
- **Sörensen-Phosphatpuffer:**
  Siehe Rezept (s. 2.5.6.2, S. 42, Tab. 6)
- **Stammlösung A:**
  Kaliumdihydrogenphosphat KH_2PO_4 0,1 M, [Art.-Nr. 1.04873], Merck KgA, Darmstadt, Germany (= 13,61 g KH_2PO_4 in 1000 ml Aqua dest.), www.merck.de
- **Stammlösung B:**
  Dinatriumhydrogenphosphat Na_2HPO_4 0,1 M, [Art.-Nr. 1.06580], Merck KgA, Darmstadt, Germany (= 17,8 g Na_2HPO_4 x 2 H_2O in 1000 ml Aqua dest.), www.merck.de
- **Nasenspekulum:**
  Nasenspekulum 15 cm, # 2, [Art. Nr. 66.03.02], MEDICON eG, Tuttlingen, Germany, www.medicon.de
- **Bajonettpinzette:**
  Pinzette nach Lucae, bajonettförmig, 140 mm, 5 ½'', [Art. Nr. BD 878R], Aesculap AG & Co. KG, Tuttlingen, Germany, www.aesculap.de
- **Otopront:**
  Happersberger Otopront GmbH, Hohenstein, Germany, www.otopront.de
- **Rhinomanometriegerät:**
  „Rhinomanometer 200“, Firma ATMOS MedizinTechnik GmbH & Co KG, Lenzkirch, Germany, www.atmosmed.de

- **Abschwellendes Nasenspray:**
  Wirkstoff Xylometazolin (= α-Sympathomimetikum), OTRIVEN® gegen Schnupfen 0,1 % Nasenspray, Novartis Consumer Health, München, Germany, www.novartis-consumerhealth.de
- **Linearfärbeautomaten** Combitek, Firma Vogel GmbH & Co KG, Gießen, Germany, www.vogel-giessen.de
- **Eindeckautomat:**
  Eindeckautomat Tissue Tek, Firma Vogel GmbH & Co KG, Gießen, Germany, www.vogel-giessen.de

6.2 NASENTAGEBUCH

Nasentagebuch

1. ambulante Vorstellung: Aushändigung des Nasentagebuches, Aufklärung, Einwilligung
Punkte: 0=keine, 1=milde, 2=mittelmäßige, 3=mittelmäßige bis starke, 4=starke Symptome

Tag	verbrauchte Tachentücher, 1x benutzen (Anzahl)	Nasensekretion (Punkte)	Nasenatmungsbehinderung (Punkte)	Niesen (Anzahl)	trockene Nase? (ja/nein)	Nasenbluten? Riechstörungen? (ja/nein)
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						

2. ambulante Vorstellung: Durchsicht des Nasentagebuches, Aufbringen von Botulinum Toxin A (Botox®) mittels Schwämmchen

3. ambulante Vorstellung nach 1 Woche
4. ambulante Vorstellung nach 2 Wochen
5. ambulante Vorstellung nach 4 Wochen
6. ambulante Vorstellung nach 8 Wochen
7. ambulante Vorstellung nach 12 Wochen

Abb. 72 a Nasentagebuch Seite 1

Tag	verbrauchte Tachentücher (Anzahl)	Nasensekretion (Punkte)	Nasenatmungsbehinderung (Punkte)	Niesen (Anzahl)	trockene Nase? (ja/nein)	Nasenbluten? Riechstörungen? (ja/nein)
15 = Behandlung						
1 d nach Behandlung						
2						
3						
4						
5						
6						
7, 1.Kontrolle						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
32						
33						
34						
35						
36						
37						
38						
39						
40						

Abb. 72 b Nasentagebuch Seite 2

Tag	verbrauchte Tachentücher, 1x benutzen (Anzahl)	Nasensekretion (Punkte)	Nasenatmungsbehinderung (Punkte)	Niesen (Anzahl)	trockene Nase? (ja/nein)	Nasenbluten? Riechstörungen? (ja/nein)
41						
42						
43						
44						
45						
46						
47						
48						
49						
50						
51						
52						
53						
54						
55						
56						
57						
58						
59						
60						
61						
62						
63						
64						
65						
66						
67						
68						
69						
70						
71						
72						
73						
74						
75						
76						
77						
78						
79						
80						
81						
82						
83						
84						

Abb. 72 c Nasentagebuch Seite 3

6.3 EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG NASENSTUDIE

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten
Direktor Professor Dr.med.W.Steiner

Prüfärzte: Prof. Dr. R. Laskawi, Dr. S. Rohrbach
Univ. HNO-Klinik
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen, Tel: 0551/392801

Patientenaufkleber

Patienteneinverständniserklärung zur Studie "Botulinum-Toxin A als mögliche therapeutische Option zur Behandlung der allergischen und intrinsischen Rhinitis "

Ich, ..., wurde von einem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird.

Ich weiß, dass ich gegen Schäden, die auf das in der Studie eingesetzte Medikament zurückzuführen sind, versichert bin.

Meine persönlichen Daten und meine Krankengeschichte unterliegen den üblichen Bestimmungen über die ärztliche Schweigepflicht. Alle mich betreffenden Informationen und Daten werden vertraulich behandelt.
Ich bin damit einverstanden, daß Photographien oder Filmausschnitte, auf denen ich erkennbar bin sowie die Beschreibung meiner Krankengeschichte in anonymisierter Form in medizinischen Zeitschriften, Büchern oder anderen Organen veröffentlicht oder auf wissenschaftlichen medizinischen Fachtagungen vorgetragen werden können.
Ich erkläre, dass ich damit einverstanden bin, wenn meine Krankheitsdaten/Studiendaten im Rahmen der klinischen Prüfung aufgezeichnet werden. Ich bin auch damit einverstanden, daß diese Daten anonymisiert zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungs-

behörde oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden, und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, von Beauftragten des Auftraggebers oder der Behörde, die zur Verschwiegenheit verpflichtet ist, eingesehen werden können.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten mit den Initialen meines Namens und meinem vollständigen Geburtsdatum verschlüsselt und gespeichert werden.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

---	---
Ort und Datum	Unterschrift des Patienten
---	---
Ort und Datum	Unterschrift des aufklärenden Arztes

Abb. 73 Patienteneinverständniserklärung

6.4 PATIENTENAUFKLÄRUNG

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten
Direktor Professor Dr.med.W.Steiner

Prüfärzte: Prof. Dr. R. Laskawi, Dr. S. Rohrbach
Univ. HNO-Klinik
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen, Tel: 0551/392801

Patientenaufkleber

Patientenaufklärung zur Studie "Botulinum-Toxin A als mögliche therapeutische Option zur Behandlung der allergischen und intrinsischen Rhinitis "

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

1. Mit Hilfe dieser Studie soll die Wirkung von Botulinum-Toxin A auf die Drüsen der Nasenschleimhaut bei Patienten mit chronisch vermehrter Nasensekretion allergischer oder nicht-allergischer, nicht-infektiöser, sog. intrinsischer Ursache untersucht werden. Wir möchten Sie bitten, an dieser Studie teilzunehmen.

2. Wenn Nahrungsmittel, die einen Anteil von Botulinum-Toxin enthalten, gegessen werden, können sie eine Nahrungsmittelvergiftung (Botulismus) verursachen. Wird diese Substanz jedoch in der angewendeten extrem kleinen Menge in das betroffene Schleimhautareal mittels Schwämmchen eingebracht, verursacht sie eine vorübergehende chemische Unterbrechung der Nervenübertragung der dort liegenden Nasendrüsen.

Dieses Präparat ist für andere Krankheitsbilder zugelassen und an der Göttinger Universitäts-HNO-Klinik werden seit 1990 Patienten, die unter Muskelzuckungen im Gesicht leiden, mit dieser Substanz behandelt. Systemische Nebenwirkungen (Auswirkungen auf den gesamten Körper, ausserhalb der behandelten Region) sind nie aufgetreten. Zusätzlich wurden von einer Arbeitsgruppe (Kim und Mitarbeiter, 1998) 60 Patienten, die einen chronischen Schnupfen (intrinsischer Schnupfen, siehe oben) aufwiesen, erfolgreich mit Botulinum-Toxin behandelt. Dabei traten keine Nebenwirkungen auf.

3. Bei dieser Studie handelt es sich nicht um die wissenschaftliche Erforschung des Medikaments, sondern es soll der therapeutische Nutzen von Botulinum-Toxin auf die Nasenschleimhaut in seiner

Wirkung untersucht werden. Dabei ergibt sich möglicherweise der Vorteil einer langanhaltenden Wirkungsdauer des Effektes, zurzeit liegen hierzu aber noch nicht genügend Nachweise vor.

4. Diese Studie wird ausschließlich an der Göttinger Universitäts-HNO-Klinik durchgeführt.
Es sollen insgesamt 20 Patienten unterschiedlichen Geschlechts zwischen 20 und 80 Jahren untersucht werden. Diese Studie ist für Sie von Nutzen, da zu erwarten ist, dass im Gegensatz zu anderen Medikamenten, die die Nasensekretion hemmen, der Behandlungseffekt bis zu 2-3 Monaten anhalten wird und damit die mehrmalige tägliche Anwendung anderer Medikamente entfällt.

5. Es ist vorgesehen, dass Sie sich ambulant in der Ambulanz der Universitäts-HNO-Klinik Göttingen vorstellen und Ihre Symptome ausführlich schildern. Anschließend erfolgt eine komplette HNO-ärztliche Untersuchung. Es wird eine Untersuchung des Nasen-Luftflusses (Rhinomanometrie) durchgeführt. Falls es den behandelnden Ärzten notwendig erscheint, wird eine Röntgenuntersuchung der Nasennebenhöhlen durchgeführt. Sie bekommen das sog. Nasentagebuch ausgehändigt, in dem Sie über zwei folgende Wochen Ihre Beschwerden wie vorgegeben notieren. Danach stellen Sie sich wieder ambulant vor. Es erfolgt die erneute Untersuchung und die Behandlung mittels Schwämmcheneinlage in beide Nasengänge. Die Schwämmchen werden entweder mit **Botulinum-Toxin** oder mit **Kochsalz** getränkt und verbleiben für etwa 30 Minuten. Dabei weiß weder der Sie behandelnde Arzt noch Sie als Patient, welche der beiden Substanzen verabreicht wird. Nach einer Woche erfolgt die Kontrollvorstellung. Sollte sich innerhalb dieses Zeitraums keine Veränderung in Ihren Beschwerden gezeigt haben, werden Sie zu diesem Zeitpunkt mit der Substanz behandelt, mit der Sie bei Ihrem ersten Behandlungstermin *nicht* behandelt wurden. Sollten Sie aber eine Verbesserung Ihrer Beschwerden verspüren, erfolgt keine weitere Behandlung, sondern lediglich eine Kontrolle. Sie sollten solange in der Ambulanz bleiben, bis Ihnen gesagt wird, dass Sie nun die HNO-Klinik verlassen können. Das Nasentagebuch führen Sie anschließend weiter. Die nächste ambulante Vorstellung ist 1, 2, 4, 8 und 12 Wochen nach der Behandlung vorgesehen. Dabei ist das Nasentagebuch mitzubringen. Bei den Kontrollvorstellungen werden Sie erneut untersucht und die rhinomanometrische Untersuchunge (s.o.) wird jeweils wiederholt.

6. Risiken, die mit dieser Behandlung verbunden sind, könnten sein:
Insbesondere kann es *vorübergehend* zum Auftreten einer *trockenen Nasenschleimhaut* und als Folge zu Nasenbluten kommen. Dies könnte das Legen einer vorderen Nasentamponade notwendig machen. Es kann zur *Infektion* kommen. Weiterhin kann es zu *Riechstörungen* und zur sog. Stinknase (*Ozaena*) kommen.
Ein leichtes Unwohlsein kann gelegentlich auftreten.
Sie dürfen nicht an dieser Studie teilnehmen, wenn Sie generalisierte Muskelerkrankungen (z.B.Myasthenia gravis) oder Aminoglykosid-Antibiotika (z.B.Streptomycin, Neomycin, Gentamicin) einnehmen.
Bei bestehender Schwangerschaft oder Stillzeit dürfen Sie ebenfalls an der Studie nicht teilnehmen.
Es besteht nach der Behandlung keine Beeinträchtigung der Straßenverkehrstauglichkeit. Die üblichen sportlichen Aktivitäten können ungestört fortgesetzt werden.

7. Diese Behandlung löst nicht das grundsätzliche Problem der überflüssigen Versorgung der Nasendrüsen mit Nervenimpulsen, sondern es kommt lediglich zu einer vorübergehenden chemischen Unterbrechung der Nervenübertragung. Nach bisherigen Erfahrungen tritt dieser Effekt nach etwa 5-7 Tagen ein und bleibt voraussichtlich über die Dauer von etwa 2-3 Monaten bestehen. Nach dieser Zeit ist die erneute Anwendung von Botulinum-Toxin zur Beseitigung der Symptome notwendig.
Zur Verminderung des übermäßigen Sekretflusses gibt es andere Medikamente (z.B. Ipratropium), die jedoch merhmals täglich angewendet werden müssen.

8. Prüfärzte sind Herr Prof. Dr. med. Laskawi und Frau Dr. med. Rohrbach. Diese sind bei

unerwünschten Ereignissen zu erreichen unter der Telefonnummer 0551/392801 bzw. 0551/399687. Zusätzlich gibt es den Notdienst der HNO-Klinik, der über die 0551/396410 und Verbindung mit dem diensthabenden HNO-Arzt der Universitäts-HNO-Klinik jederzeit zu erreichen ist.

9. Es wurde für mich eine Probandenversicherung abgeschlossen. Name der Versicherung: Allianz

10. Die Teilnahme an der klinischen Prüfung ist freiwillig. Die Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung kann jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen werden ohne Nachteile für die weitere Behandlung.

11. Ihre persönlichen Daten und Ihre Krankengeschichte unterliegen den üblichen Bestimmungen über die ärztliche Schweigepflicht. Alle Sie betreffenden Informationen und Daten werden vertraulich behandelt.

Abb. 74 Patientenaufklärung

6.5 DATENTABELLEN

Woche der Behandlung	Gruppe B, Mittelwerte TT in %	±	Gruppe K, Mittelwerte TT in %	±	Gruppe BK, Mittelwerte TT in %	±	Gruppe KB, Mittelwerte TT in %	±
-2	98,73	2,98	100,43	1,86	97,18	5,06	106,65	10,49
-1	101,28	2,95	99,52	1,87	102,80	5,03	93,35	10,49
1	60,52	44,76	54,28	14,62	100,13	34,37	84,93	24,44
2	60,97	46,95	51,05	21,46	89,75	25,15	84,05	18,97
3	56,10	43,25	52,62	30,09	90,30	29,06	73,39	13,01
4	56,04	45,76	70,28	7,55	90,09	33,89	81,41	19,81
5	58,97	50,92	71,65	7,09	82,09	34,33	65,89	24,51
6	56,19	52,75	77,66	5,91	78,39	30,11	70,21	27,16
7	49,09	43,29	74,40	6,13	68,19	30,82	63,21	29,57
8	52,76	49,62	65,23	11,67	59,64	37,00	52,12	16,33
9	58,59	52,79	71,63	0,21	63,07	44,09	73,47	36,46
10	62,71	62,70	63,94	10,67	50,80	31,87	67,18	13,46
11	60,94	57,95	69,09	10,71	36,59	20,54	75,88	28,79
12	56,30	53,09	70,41	4,34	34,81	20,60	65,17	41,83

Tab. 41 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen Taschentücher in %, Gruppen

Woche der Behandlung	Gruppe B, Mittelwerte Sekretion in %	±	Gruppe K, Mittelwerte Sekretion in %	±	Gruppe BK, Mittelwerte Sekretion in %	±	Gruppe KB, Mittelwerte Sekretion in %	±
-2	90,47	8,25	86,03	25,13	96,34	4,46	102,07	5,75
-1	109,53	8,25	114,01	25,08	103,67	4,49	97,92	5,86
1	53,33	46,19	107,09	29,40	94,29	29,83	98,40	8,95
2	60,71	30,96	77,71	17,09	90,47	25,08	88,62	19,44
3	59,76	30,24	85,11	15,33	87,67	26,31	90,59	20,90
4	55,95	28,14	103,79	1,38	83,44	32,65	98,28	28,77
5	53,57	32,09	73,17	49,59	68,69	27,57	89,50	23,35
6	53,33	46,19	87,45	29,39	74,65	20,35	79,06	34,29
7	51,43	44,63	80,63	46,68	77,92	27,01	74,82	34,21
8	49,52	43,27	109,20	6,28	66,50	20,29	53,05	8,87
9	53,33	46,19	104,44	13,01	68,68	28,75	62,16	15,75
10	53,33	46,19	109,20	6,28	70,95	33,92	113,61	76,49
11	49,52	43,27	99,68	19,75	52,95	24,35	101,81	59,81
12	49,52	43,27	94,92	26,48	49,51	27,64	67,18	10,83

Tab. 42 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen Sekretion in %, Gruppen

Woche der Behandlung	Gruppe B, Mittelwerte NAB in %	±	Gruppe K, Mittelwerte NAB in %	±	Gruppe BK, Mittelwerte NAB in %	±	Gruppe KB, Mittelwerte NAB in %	±
-2	96,03	5,61	85,66	21,09	98,86	5,55	100,00	-
-1	103,97	5,61	114,30	20,87	101,13	5,97	100,00	-
1	94,45	7,86	76,27	17,22	106,25	36,03	100,00	-
2	91,27	12,35	81,40	31,64	96,19	42,07	100,00	-
3	100,80	1,12	79,32	42,23	94,21	43,33	100,00	-
4	84,92	21,33	73,09	38,19	90,33	39,84	100,00	-
5	84,92	21,33	70,81	34,97	69,64	26,49	100,00	-
6	84,92	21,33	63,13	45,83	73,80	23,37	71,43	-
7	91,27	12,35	93,86	2,38	75,88	28,28	0,00	-
8	84,92	21,33	101,54	8,48	61,32	30,57	0,00	-
9	94,45	7,86	83,04	30,55	56,72	22,60	0,00	-
10	94,45	7,86	70,81	34,97	53,03	13,23	0,00	-
11	91,27	12,35	70,81	34,97	53,03	13,23	0,00	-
12	86,51	19,08	85,32	33,76	43,67	26,47	0,00	-

Tab. 43 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen NAB in %, Gruppen

Woche der Behandlung	Gruppe B, Mittelwerte Niesen in %	±	Gruppe K, Mittelwerte Niesen in %	±	Gruppe BK, Mittelwerte Niesen in %	±	Gruppe KB, Mittelwerte Niesen in %	±
-2	65,84	33,80	91,73	12,24	94,74	12,61	124,75	84,44
-1	134,31	33,97	108,23	12,31	105,33	12,67	17,86	13,98
1	61,66	69,65	91,35	40,98	123,49	72,32	142,64	213,10
2	43,36	33,39	58,76	19,81	113,13	45,21	30,96	41,05
3	41,13	28,40	72,74	17,44	111,97	32,67	120,12	168,18
4	57,03	42,51	69,39	17,32	79,34	11,20	28,04	33,47
5	41,96	24,04	77,22	14,91	97,08	24,49	39,32	39,77
6	13,94	11,66	91,50	5,29	89,13	45,48	135,75	209,08
7	21,26	13,69	81,98	8,18	80,75	45,34	5,12	8,87
8	19,04	23,10	86,74	1,45	80,69	57,41	76,27	64,42
9	24,87	23,85	83,00	9,62	66,90	57,20	155,04	219,26
10	7,74	8,87	96,94	24,54	48,85	40,24	216,49	132,36
11	40,06	33,81	100,68	32,71	51,20	39,29	238,99	272,81
12	6,48	6,85	88,78	4,33	69,58	69,08	60,91	86,14

Tab. 44 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen Niesen in %, Gruppen

Woche der Behandlung	Gruppe B, Mittelwerte TT Anzahl	±	Gruppe K, Mittelwerte TT Anzahl	±	Gruppe BK, Mittelwerte TT Anzahl	±	Gruppe KB, Mittelwerte TT Azahl	±
-2	24,33	16,52	13,95	5,57	17,31	11,12	29,15	8,51
-1	24,71	15,86	13,81	5,58	18,27	11,31	25,32	7,29
1	10,09	6,19	7,00	1,20	17,84	11,71	23,75	10,48
2	10,02	5,17	6,43	2,23	17,43	13,79	24,49	10,14
3	9,38	5,47	6,63	3,23	17,96	15,72	20,39	7,52
4	8,86	4,87	7,93	3,54	18,39	16,45	23,00	10,45
5	9,00	6,24	8,07	3,54	16,29	16,45	19,35	10,20
6	8,14	6,94	8,72	3,64	15,33	14,65	21,10	11,42
7	7,38	5,72	8,36	3,54	11,65	9,11	19,06	11,06
8	7,76	5,51	7,00	1,22	10,48	9,95	13,14	7,07
9	8,76	6,23	7,93	2,73	10,00	9,86	18,93	13,24
10	8,90	7,19	7,29	3,64	6,37	4,11	16,72	7,28
11	8,91	6,51	7,86	3,84	4,40	2,35	19,29	11,52
12	8,19	6,48	7,72	2,23	4,03	1,38	17,07	14,04

Tab. 45 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen Taschentücher (Anzahl), Gruppen

Woche der Behandlung	Gruppe B, Mittelwerte Sekretion Skala 0-4	±	Gruppe K, Mittelwerte Sekretion Skala 0-4	±	Gruppe BK, Mittelwerte Sekretion Skala 0-4	±	Gruppe KB, Mittelwerte Sekretion Skala 0-4	±
-2	2,76	1,07	2,48	1,51	2,97	0,64	3,25	0,76
-1	3,24	0,66	2,90	0,97	3,18	0,59	3,11	0,70
1	1,33	1,15	2,67	0,71	2,78	0,69	3,11	0,66
2	1,64	0,56	2,09	0,95	2,72	0,67	2,81	0,90
3	1,62	0,54	2,28	1,00	2,68	0,83	2,87	0,92
4	1,52	0,50	2,12	0,78	2,46	0,78	3,04	0,82
5	1,43	0,66	1,72	1,62	2,14	0,88	2,86	1,05
6	1,33	1,15	1,93	1,32	2,31	0,54	2,33	1,18
7	1,29	1,12	1,86	1,62	2,36	0,41	2,22	1,18
8	1,24	1,08	2,29	1,01	2,07	0,59	1,47	0,15
9	1,33	1,15	2,22	1,11	2,17	0,81	1,70	0,02
10	1,33	1,15	2,29	1,01	2,11	0,57	2,93	1,32
11	1,24	1,08	2,15	1,21	1,60	0,49	2,65	0,93
12	1,24	1,08	2,07	1,32	1,49	0,55	1,86	0,20

Tab. 46 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen Sekretion (Skala 0-4), Gruppen

Woche der Behandlung	Gruppe B, Mittelwerte NAB Skala 0-4	±	Gruppe K, Mittelwerte NAB Skala 0-4	±	Gruppe BK, Mittelwerte NAB Skala 0-4	±	Gruppe KB, Mittelwerte NAB Skala 0-4	±
-2	1,69	1,54	1,86	1,22	1,15	1,13	0,25	0,50
-1	1,81	1,59	2,19	1,01	1,16	1,11	0,25	0,50
1	1,67	1,53	1,79	1,09	1,19	1,20	0,33	0,58
2	1,62	1,51	1,81	1,25	1,06	1,08	0,33	0,58
3	1,76	1,57	1,98	1,50	1,03	1,03	0,33	0,58
4	1,52	1,50	1,79	1,92	1,03	1,05	0,33	0,58
5	1,52	1,50	1,72	1,82	0,76	0,89	0,33	0,58
6	1,52	1,50	1,65	1,92	0,81	0,93	0,24	0,41
7	1,62	1,51	1,93	1,51	0,83	0,98	0,00	0,00
8	1,52	1,50	2,00	1,41	0,67	0,82	0,00	0,00
9	1,67	1,53	1,93	1,92	0,67	0,82	0,00	0,00
10	1,67	1,53	1,72	1,82	0,49	0,68	0,00	0,00
11	1,62	1,51	1,72	1,82	0,49	0,68	0,00	0,00
12	1,55	1,50	2,00	2,02	0,40	0,63	0,00	0,00

Tab. 47 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen NAB (Skala 0-4), Gruppen

Woche der Behandlung	Gruppe B, Mittelwerte Niesen Anzahl	±	Gruppe K, Mittelwerte Niesen Anzahl	±	Gruppe BK, Mittelwerte Niesen Anzahl	±	Gruppe KB, Mittelwerte Niesen Anzahl	±
-2	2,43	2,36	3,24	2,36	5,31	4,27	1,43	0,97
-1	4,05	1,41	4,05	3,56	6,22	5,08	0,24	0,21
1	1,25	1,15	3,17	2,70	5,05	2,84	1,92	2,67
2	1,05	0,71	2,52	2,77	5,23	2,96	0,38	0,54
3	1,14	0,87	2,79	2,41	5,94	4,84	1,66	2,04
4	1,38	0,73	3,29	3,43	4,69	3,67	0,43	0,37
5	1,14	0,63	3,57	3,63	4,50	4,36	0,56	0,45
6	0,43	0,38	3,79	3,33	3,52	2,41	1,76	2,68
7	0,57	0,38	3,64	3,54	3,12	2,32	0,16	0,17
8	0,57	0,74	3,72	3,43	3,03	2,23	0,93	0,91
9	0,57	0,25	3,72	3,64	1,71	0,89	2,00	2,83
10	0,19	0,17	3,64	2,73	1,43	0,86	2,57	2,02
11	0,95	0,30	3,65	2,52	1,66	1,42	3,00	3,63
12	0,24	0,22	3,86	3,63	1,91	1,12	0,79	1,11

Tab. 48 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen Niesen (Anzahl), Gruppen

Woche der Behandlung	IN 16, Mittelwerte TT in %	±	IN 14, Mittelwerte TT in %	±	Al 1, Mittelwerte TT in %	±	IN 9, Mittelwerte TT in %	±
-2	100,84	16,44	102,56	30,32	93,20	14,41	101,79	13,14
-1	99,16	14,97	97,38	23,26	106,76	15,31	98,23	12,77
1	9,12	2,65	57,11	15,72	93,42	24,91	62,28	7,99
2	10,08	3,52	65,26	10,26	74,56	26,27	64,06	6,70
3	7,73	2,62	74,59	12,36	101,68	16,58	54,10	6,70
4	7,73	3,77	75,62	19,12	71,17	27,40	59,08	3,44
5	4,37	3,70	76,66	10,96	74,56	34,05	47,69	3,92
6	0,34	0,89	81,84	16,06	67,79	23,44	39,86	7,05
7	2,02	2,12	78,73	10,62	38,98	11,28	31,32	5,54
8	3,36	2,30	56,98	8,81	38,98	13,20	40,57	8,83
9	3,70	2,30	71,48	14,76	28,81	6,34	47,69	7,53
10	1,68	1,78	71,48	15,34	27,11	5,79	57,66	4,86
11	3,36	2,67	76,66	15,59	22,03	12,68	55,52	6,70
12	1,68	2,24	67,34	10,85	22,03	10,67	35,59	6,05

Tab. 49 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen Taschentücher in %, Fallbeispiele

Woche der Behandlung	IN 16, Mittelwerte Sekretion %	±	IN 14, Mittelwerte Sekretion %	±	Al 1, Mittelwerte Sekretion %	±	IN 9, Mittelwerte Sekretion %	±
-2	100,00	0,00	57,14	46,00	102,04	15,91	100,00	0,00
-1	100,00	0,00	142,86	71,27	97,79	22,50	100,00	0,00
1	0,00	0,00	125,00	90,41	74,40	22,50	106,25	14,95
2	25,00	0,00	66,67	38,49	59,52	24,30	97,52	3,42
3	25,00	0,00	76,19	46,00	76,53	15,91	98,14	4,24
4	25,00	0,00	104,76	65,06	51,02	22,50	128,88	11,95
5	17,86	12,20	38,10	35,63	38,27	14,52	84,47	20,53
6	0,00	0,00	66,67	54,43	55,27	11,25	59,01	3,42
7	0,00	0,00	47,62	50,40	68,03	14,52	50,93	5,15
8	0,00	0,00	104,76	35,63	72,28	15,91	59,32	17,96
9	0,00	0,00	95,24	35,63	42,52	15,91	73,29	4,65
10	0,00	0,00	104,76	65,06	46,77	15,91	167,70	10,61
11	0,00	0,00	85,71	74,18	34,01	11,25	144,10	19,35
12	0,00	0,00	76,19	71,27	38,27	14,52	74,84	17,74

Tab. 50 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen Sekretion in %, Fallbeispiele

Woche der Behandlung	IN 3, Mittelwerte NAB %	±	IN 14, Mittelwerte NAB %	±	Al 1, Mittelwerte NAB %	±	IN 18, Mittelwerte NAB %	±
-2	92,06	8,40	61,44	57,48	106,05	23,34	100,00	23,34
-1	107,94	27,00	138,25	148,40	93,57	16,50	100,00	16,50
1	88,89	11,88	94,09	121,07	54,59	20,21	106,25	20,21
2	82,54	10,84	46,08	57,48	43,67	0,00	97,52	0,00
3	101,59	21,69	30,72	52,47	43,67	0,00	98,14	0,00
4	69,84	23,76	46,08	57,48	43,67	0,00	128,88	0,00
5	69,84	23,76	46,08	57,48	43,67	0,00	84,47	0,00
6	69,84	23,76	30,72	52,47	49,91	16,50	59,01	16,50
7	82,54	16,80	92,17	74,20	43,67	0,00	50,93	0,00
8	69,84	8,40	107,53	87,80	43,67	0,00	59,32	0,00
9	88,89	18,14	61,44	57,48	43,67	0,00	73,29	0,00
10	88,89	0,00	46,08	57,48	43,67	0,00	167,70	0,00
11	82,54	10,84	46,08	57,48	43,67	0,00	144,10	0,00
12	73,02	10,84	61,44	57,48	24,95	23,34	74,84	23,34

Tab. 51 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen NAB in %, Fallbeispiele

Woche der Behandlung	IN 16, Mittelwerte Niesen %	±	IN 14, Mittelwerte Niesen %	±	Al 1, Mittelwerte Niesen %	±	IN 9, Mittelwerte Niesen %	±
-2	104,32	42,91	85,71	50,40	102,29	26,97	184,33	396,12
-1	95,62	47,88	114,29	50,40	97,69	19,39	15,36	40,64
1	0,00	0,00	133,33	94,28	82,46	11,17	40,32	80,00
2	5,80	15,33	47,62	50,40	68,96	13,02	15,36	40,64
3	11,59	15,96	85,71	32,53	120,68	50,03	92,17	243,85
4	11,59	23,00	57,14	59,98	78,15	11,10	0,00	0,00
5	14,49	25,43	66,67	38,49	103,44	19,39	15,36	40,64
6	5,80	9,90	95,24	35,63	58,61	37,65	30,72	52,47
7	5,80	9,90	76,19	46,00	51,72	12,16	15,36	40,64
8	2,90	7,67	85,71	63,41	56,32	23,68	30,72	52,47
9	8,69	15,96	76,19	81,00	4,60	7,85	0,00	0,00
10	5,80	9,90	114,29	50,40	0,00	0,00	122,89	130,64
11	14,49	22,57	123,81	89,68	0,00	0,00	46,08	84,60
12	5,80	9,90	85,71	74,18	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 52 Mittelwerte und Standardabweichungen nach Wochen Niesen in %, Fallbeispiele

Patient	RM_{vor}	$Flow_{r+l}$75 Pa (in cm³/sec)	$Flow_{r+l}$ 100 Pa (in cm³/sec)	$Flow_{r+l}$ 150 Pa (in cm³/sec)	MW $Flow_{r+l}$ 75-150 Pa	±
IN 1	**x**	**560**	**732**	**940**	**744**	190
		632	856	1108	865	238
		896	1276	1684	1285	394
IN 2	**x**	**320**	**508**	**828**	**552**	257
		452	648	940	680	246
		352	552	812	572	231
		276	412	556	415	140
		200	432	716	449	258
		376	564	824	588	225
IN 3	x	848	944	-	896	68
		848	1072	-	960	158
		980	1188	1420	1196	220
		628	968	-	798	240
IN 4	*x*	*296*	*424*	*582*	*434*	*143*
IN 6	**x**	**136**	**212**	**288**	**212**	76
		552	772	1092	805	272
		820	972	1344	1045	270
IN 7	*x*	*200*	*276*	*332*	*269*	*66*
IN 9	-	-	-	-	-	-
		428	*632*	*944*	*668*	*260*
		488	*744*	*1236*	*823*	*380*
		416	*620*	*908*	*648*	*247*
IN 10	**x**	**768**	**1116**	**1260**	**1048**	253
		348	580	768	565	210
IN 11	**x**	**536**	**744**	**968**	**749**	216
		828	1156	-	992	232
		428	580	892	633	237
		656	936	-	796	198
IN 12	**x**	**544**	**736**	**980**	**753**	219
		296	432	576	435	140
		604	856	1104	855	250
		144	196	224	188	41
IN 13	-	-	-	-	-	-
		952	*1388*	-	*1170*	*308*
		740	*1076*	*1528*	*1115*	*395*
IN 14	**x**	**684**	**932**	**-**	**808**	175
		532	704	1084	773	282
		628	868	1124	873	248
		908	1200	1392	1167	244
IN 15	**x**	**292**	**504**	**476**	**424**	115
		512	780	-	646	190
		436	772	-	604	238
IN 16	**x**	**492**	**688**	**948**	**709**	2292
		456	688	1032	725	90
		364	628	904	632	270
		656	-	967	812	220
IN 17	**x**	**324**	**468**	**676**	**489**	177
	x	480	664	-	572	130
		452	780	-	616	232
		316	-	-	316	-
		784	-	-	784	-
IN 18	**x**	**312**	**408**	**528**	**416**	108
		676	956	1156	929	241
		716	-	-	716	-
		908	976	916	933	37
		868	-	-	868	-
		500	732	1068	767	286
AL 1	*x*	*596*	*864*	*1140*	*867*	*272*

Tab. 40 Alle Rhinomanometriebefunde der 17 Patienten

RM_{vor} = Rhinomanometrie vor 1. Behandlung, **$Flow_{r+l}$75 Pa (in cm³/sec)** = Flowwert der rechten und linken Nasenseite bei Messung mit 75 Pa in cm³/sec, **$Flow_{r+l}$ 100 Pa (in cm³/sec)** = Flowwert der rechten und linken Nasenseite bei Messung mit 100 Pa in cm³/sec, **$Flow_{r+l}$ 150 Pa (in cm³/sec)** = Flowwert der rechten und linken Nasenseite bei Messung mit 150 Pa in cm³/sec, **MW $Flow_{r+l}$ 75-150 Pa** = Mittelwert aus den Flowwerten (der rechten und linken Nasenseite) bei 75, 100 und 150 Pa, **(±)** = dazugehörige Standardabweichung

7 LITERATURVERZEICHNIS

ADLER M, DINTERMANN RE, WANNEMACHER RW (1997): Protection by the heavy metal chelator N, N, N`, N`-tetrakis (2-pyridylmethyl) ethylenediamine (TPEN) against lethal action of botulinum neurotoxin A and B. *Toxicon 35, 1089-1100*

ÄNGGARD A (1993): Basic mechanisms in autonomic nervous responses in specific and nonspecific nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol 113 (3), 394-396*

AMBACHE N (1949): The peripheral action of Cl. botulinum toxin. *J Physiol 108, 127-141*

ANDERSEN HC (1943): Studies on the clinical aspects, etiology and pathogenesis of nasal polyps and hyperplastic sinusitis with special reference to eosinophilia. Thesis, Thanning and Apple, Copenhagen, 1-290

AOKI KR: Immunologic and other properties of therapeutic botulinum toxin serotypes; in: Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin; hrsg. v. Brin MF, Hallett M, Jankovic J; Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, 103-113

ARNOLD W, GANZER U: „Rhinomanometrie“ und „Prick-Test“; in: Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde; hrsg. v. Arnold W, Ganzer U; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 42-43

ARNON SS: Clinical botulism; in: Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin; hrsg. v. Brin MF, Hallett M, Jankovic J; Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, 145-150

ASCHER B, ZAKINE B, KESTEMONT P, BASPEYRAS M, BOUGARA A, SANTINI J (2004): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol 51, 223-233*

ASHER MI, WEILAND SK (1998): The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy 28 (Suppl. 5), 52-66*

AWMF-LEITLINIE DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR HALS-NASEN-OHREN-HEILKUNDE, KOPF- UND HALSCHIRURGIE, DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR ALLERGIE- UND IMMUNITÄTSFORSCHUNG UND DES ÄRZTEVERBANDES DEUTSCHER ALLERGOLOGEN (1996): Die nasale Hyperreaktivität. Die allergische Rhinitis und ihre Differentialdiagnosen. Konsensusbericht zur Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. *AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/058, www.awmf.de*

BACHERT C (1991): Angewandte Zytologie bei der Differentialdiagnose der Rhinitis. *HNO 39, 241-246*

BACHERT C (1996 A): Klinik der Umweltkrankheiten von Nase und Nasennebenhöhlen – Wissenschaft und Praxis. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl. 1, 73-153*

BACHERT C (1996 B): Die chronisch verstopfte Nase - Zur Klassifikation der nasalen Hyperreaktivität. *Dtsch Ärztebl 93 (16), A1034 - A1038*

BACHERT C (2004): Persistent rhinitis – allergic or nonallergic? *Allergy 59 (Suppl. 76), 11-15*

BACHERT C, GANZER U (1997): Die nasale Hyperreaktivität. Die allergische Rhinitis und ihre Differentialdiagnosen – Konsensusbericht zur Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. *Laryngorhinootologie 76 (2), 65-76*

BACHERT C, BORCHARD U, WEDI B, KLIMEK L, RASP G, RIECHELMANN H, SCHULTZE-WERNINGHAUS G, WAHN U, RING J (2003): Leitlinie der DGAI zur allergischen Rhinokonjunktivitis. Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Allergische Rhinitis“ der Sektion HNO der DGAI. *Allergologie 26 (4), 147-162*

BACHMANN W (1983): Klinische Funktionsdiagnose der behinderten Nasenatmung. *HNO 31, 320-326*

BARANIUK JN, KALINER MA (1990): Neuropeptides and nasal secretion. *J Allergy Clin Immunol 86 (4), 620-627*

BARNES PJ, BARANIUK JN, BELVISI MG (1991): Neuropeptides in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis 144, 1187-1198*

BERGMANN KE, BERGMANN RL, BAUER CP, DORSCH W, FORSTER J, SCHMIDT E, SCHULZ J, WAHN U (1993): Atopie in Deutschland. *Dtsch Ärztebl 90, B956-B960*

BICKMORE J: Nasal cytology in allergy and infection; in: Otolaryngologic Allergy; hrsg. v. King H; Symposia Specialists, Miami 1981, 229-249

BIELAMOWICZ S, STAGER SV, BADILLO A, GODLEWSKI A (2002): Unilateral versus bilateral injections of botulinum toxin in patients with adductor spasmodic dysphonia. *J Voice 16 (1), 117-123*

BINSCHECK T, WELLHÖNER HH: Pharmakologie, Pharmazie, Immunologie; in: Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich; hrsg. v. Laskawi R, Roggenkämper P; Urban und Vogel, München 2004, 25-45

BLAISS MS (2000): Cognitive, social and economic costs of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc 21, 7-13*

BLITZER A, SULICA L (2001): Botulinum toxin: Basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope 111 (2), 218-226*

BLOM HM, GODTHELP T, FOKKENS WJ, KLEIN JAN A, HOLM AF, VROOM TM, RIJNTJES E (1995): Mast cells, eosinophils and IgE-positive cells in the nasal mucosa of

patients with vasomotor rhinitis. An immunohistochemical study. *Eur Arch Otorhino-laryngol 252 (Suppl. 1), S33-S39*

BORODIC GE, PEARCE LB, SMITH K, JOSEPH M (1992): Botulinum A toxin for spasmodic torticollis: multiple versus single injection points per muscle. *Head Neck 14, 33-37*

BOROOJERDI B, FERBERT A, SCHWARZ M, HERATH H, NOTH J (1998): Botulinum toxin treatment of synkinesia and hyperlacrimation after facial palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 65, 111-114*

BOUSQUET J, VAN CAUWENBERGE P, KHALTAEV N, ARIA WORKSHOP GROUP, WORLD HEALTH ORGANIZATION (2001): Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol 108 (5 Suppl.), S147-S334*

BREIT S, HECKMANN M (2000): Botulinumtoxin. Ein Neurotoxin zur dermatologischen Therapie. *Hautarzt 51, 874-889*

BRIN MF (1997): Botulinum Toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve Suppl 6, 146-168*

BRIN MF, BLITZER A, FAHN S, GOULD W, LOVELACE RE (1989): Adductor laryngeal dystonia (spastic dysphonia): treatment with local injections of botulinum toxin (BOTOX). *Mov Disord 4 (4), 287-296*

BRIN MF, BINDER WJ, BLITZER A, SCHENROCK L, POGODA JM: Botulinum toxin type A for pain and headache; in: Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin; hrsg. v. Brin MF, Hallett M, Jankovic J; Lippincott Williams and Wilkins, New York 2002, 233-250

BRISINDA G, BENTIVOGLIO AR, MARIA G, ALBANESE A (2004): Treatment with botulinum neurotoxin of gastrointestinal smooth muscles and sphincters spasm. *Mov Disord 19 (Suppl. 8), S146-S156*

BRYAN WTK, BRYAN MP (1959): Cytologic diagnosis in otolaryngology. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 63, 597-612*

BUSHARA KO (1996): Botulinum toxin and rhinorrhea. *Otolaryngol Head Neck Surg 114(3), 507*

CARNEY AS, JONES NS (1996): Idiopathic rhinitis: idiopathic or not? *Clin Otolaryngol 21, 198-202*

CARRUTHERS J, FAGIEN S, MATARASSO SL (2004): Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. *Plast Reconstruct Surg 114 (Suppl. 6), S11-S22*

CHESHIRE WP, ABASHIAN SW, MANN JD (1994): Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain 59, 65-69*

CLARK E (1929): Outbreak of botulism, Westfield, N Y. *Am J Public Health Nations Health 19, 885-886*

COFFIELD JA, CONSIDINE RV, SIMPSON LL: The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin; in: Therapie with botulinum toxin; hrsg. v. Jankovic J, Hallett M; Marcel Dekker Inc., New York 1994, 3-13

COHEN LG, HALLETT M, GELLER BD, HOCHBERG F (1989): Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 52, 355-363*

COHN H (1880): Sehstörungen bei Vergiftungen durch Wildpastete und Hecht. *Arch Augenheilkd 9, 148-163*

CRYSTAL-PETERS J, CROWN WH, GOETZEL RZ, SCHUTT DC (2000): The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. *Am J Manag Care 6 (3), 373-378*

DAMM M (2006): Idiopathische Rhinitis. *Laryngorhinootologie 85 (5), 361-377*

DENISLIC M, MEH D (1995): Botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *Neuropediatrics 26, 249-252*

DE PAIVA A, POULAIN B, LAWRENCE GW, SHONE CC, TAUC L, DOLLY JO (1993): A role for the interchain disulfide or its participating thiols in the internalization of botulinum neurotoxin A revealed by a toxin derivative that binds to ecto-acceptors and inhibits transmitter release intercellularly. *J Biol Chem 268 (N28), 20838-20844*

DE PAIVA A, MEUNIER FA, MOLGO J, AOKI KR, DOLLY JO (1999): Functional repair of motor endplates after botulinum toxin neurotoxin A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA 96, 3200-3205*

DGAI (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ALLERGOLOGIE UND KLINISCHE IMMUNOLOGIE), ÄDA (ÄRZTEVERBAND DEUTSCHER ALLERGOLOGEN), DAAU (DEUTSCHE AKADEMIE FÜR ALLERGOLOGIE UND UMWELTMEDIZIN): Epidemiologie allergischer Erkrankungen; in: Weißbuch Allergie in Deutschland; hrsg. v. Ring J, Fuchs T, Schultze-Werninghaus G; Urban & Vogel Medien und Medizin, München 2004, 19-48

DOGGWEILER R, ZERMANN DH, ISHIGOOKA M, SCHMIDT RA (1998): Botox-induced prostatic involution. *Prostate 37 (1), 44-50*

DOLLY JO: Molecular mechanism of the neuroparalytic actions of botulinum toxin; in: Neue Perspektiven für die Therapie, Botulinum-Toxin A; hrsg. v. Poewe W; Wellingsbüttel, Hamburg 1995, 19-38

DOLLY JO, LANDE S, WRAY DW (1987): The effects of in vitro application of purified botulinum neurotoxin at mouse motor nerve terminals. *J Physiol 386, 475-484*

DRESSLER D: Botulinum Toxin Therapy; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000

DRESSLER D, ARGYRAKIS A, SCHÖNLE PW, WOCHNIK G, RÜTHER E (1996): Botulinum Toxin Therapie in der Rehabilitationsneurologie. *Nervenarzt 67, 686-694*

DRESSLER D, BENECKE R, CONRAD B (1989): Botulinum-Toxin in der Therapie kraniozervikaler Dystonien. *Nervenarzt 60, 386-393*

DROBIK C, LASKAWI R (1995): Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol 115 (3), 459-461*

DROBIK C, LASKAWI R, SCHWAB S (1995): Therapy of Frey syndrome with botulinum toxin A. Experiences with a new method of treatment. *HNO 43 (11), 644-648*

DUANE C, CLARK M, LAPOINTE L, CASE JLMD (1995): Botulinum toxin A antibodies in initial and delayed resistance to botulinum toxin A therapy in cervical dystonia. *Mov Disord 10, 394*

DUCHEN LW (1971 A): An electron microscopic study of the changes induced by botulinum toxin in the motor end-plates of slow and fast skeletal muscle fibres of the mouse. *J Neurol Sci 14, 47-60*

DUCHEN LW (1971 B): Changes in the electron microscopic structure of slow and fast skeletal muscle fibres of the mouse after the local injection of botulinum toxin. *J Neurol Sci 14, 61-74*

DUTTON JJ (1996): Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol 41 (1),* 51-65

DYKEWICZ MS, FINEMAN S, SKONER DP, NICKLAS R, LEE R, BLESSING-MOORE J, LI JT, BERNSTEIN IL, BERGER W, SPECTOR S, SCHULLER D (1998): Diagnosis and Management of Rhinitis: Complete Guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol 81, 478-518*

EIFFERT H, LASKAWI R: Klinik des Botulismus; in: Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich; hrsg. v. Laskawi R, Roggenkämper P; Urban und Vogel, München 2004, 20-24

ELLIES M, LASKAWI R, GÖTZ W, ARGLEBE C, TORMÄHLEN G (1999): Immuno-histochemical and morphometric investigations of the influence of botulinum toxin on the submandibular gland of the rat. *Eur Arch Otorhinolaryngol 256, 148-152*

ELLIES M, LASKAWI R, TORMÄHLEN G, GÖTZ W (2000): The effect of local injection of botulinum toxin A on the parotid gland of the rat: an immunohistochemical and morphometric Study. *J Oral Maxillofac Surg 58, 1251-1256*

ELLIES M, LASKAWI R, ROHRBACH-VOLLAND S, RÖDEL R, BEUCHE W (2001): Sekretionshemmung exokriner Drüsen des Kopf-Hals-Bereiches durch Applikation von Botulinum Toxin A. Therapie seltener Krankheitsbilder. *HNO 49, 807-813*

ELLIES M, LASKAWI R, ROHRBACH-VOLLAND S, ARGLEBE C, BEUCHE W (2002 A): Botulinum toxin to reduce saliva flow: selected indications for ultrasound–guided toxin application into salivary glands. *Laryngoscope 112 (1), 82-86*

ELLIES M, ROHRBACH-VOLLAND S, ARGLEBE C, WILKEN B, HANEFELD F, LASKAWI R (2002 B): Erfolgreiche Behandlung von Hypersalivationsstörungen mit Botulinum Toxin A bei Kindern mit neurologischen Krankheitsbildern. *Neuropediatrics 33, 327-330*

ELLIES M, GOTTSTEIN U, ROHRBACH-VOLLAND S, ARGLEBE C, LASKAWI R (2004): Reduction of salivary flow with botulinum toxin: extended report on 33 patients with drooling, salivary fistulas and sialadenitis. *Laryngoscope 114 (10), 1856-1860*

ELLIS MF, DANIELL M (2001): An evaluation of the safety and efficacy of botulinum toxin type A (BOTOX) when used to produce a protective ptosis. *Clin Experiment Ophthalmol 29 (6), 394-399*

ELSTON JS (1987): Long term results of treatment of idiopathic blepharospasm with botulinum toxin injections. *Br J Ophthalmol 71, 664-668*

ENBERG RN (1989): Perennial nonallergic rhinitis: a retrospective review. *Allergy 63, 513-516*

ENZMANN H (1983): Vergleich rhinomanometrischer Verfahren. *HNO 31, 327-331*

ERBGUTH F (1998): Botulinum toxin, a historical note. *Lancet 351, 1280*

ERBGUTH FJ (2004): Historical notes on botulism, clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord 19 (8), S2-S6*

ERBGUTH F, NAUMANN M (2000): Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the „sausage poison". *Neurology 53, 1850-1853*

FELBER ES (2006): Botulinum toxin in primary care medicine. *J Am Osteopath Assoc 106 (10), 609-614*

FINZI E, WASSERMAN E (2006): Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. *Dermatol Surg 32, 645-649*

FRIEDENBERG F, GOLLAMUDI S, PARKMAN HP (2004): The use of botulinum toxin for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Dig Dis Sci 49, 165-175*

FRUEH BR, FELT DP, WOJNO TH, MUSCH DC (1984): Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol 102, 1464-1468*

GARAVELLO W, ROMAGNOLI M, SORDO L, GAINI RM, DI BERARDINO C, ANGRISANO A (2004): Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Pediatr Allergy Immunol 14 (2), 140-143*

GEORGITIS J (1993): Local hyperthermia and nasal irrigation for perennial allergic rhinitis: effect on symptoms and nasal airflow. *Ann Allergy 71 (4), 385-389*

GEORGITIS J (1994): Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis: changes in inflammatory mediators. *Chest 106 (5), 1487-1492*

GILL DM (1982): Bacterial toxins: a table of lethal amounts. *Microbiol Rev 46 (1), 86-94*

GLÜCK U, GEBBERS JO (2000): The nose as bacterial reservoir: important differences between the vestibule and cavity. *Laryngoscope 110, 426-428*

GLÜCK U, GEBBERS JO (2003): Local pathogenic bacteria in allergic rhinitis: a novel concept of its pathogenesis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 65 (4), 202-205*

GOSCHEL H, WOHLFARTH K, FREVERT J, DENGLER R, BIGALKE H (1997): Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies – therapeutic consequences. *Exp Neurol 147, 96-102*

GREENE P, FAHN S, DIAMOND B (1994): Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord 9, 213-217*

GREVERS G: Diagnostik im Bereich der Nase und der Nasennebenhöhlen; in: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: ein sicherer Einstieg: kleine Etappen in Text, Bild und Ton; hrsg. v. Probst R, Grevers G, Iro H; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, 16-25

GRÜSSER OJ (1986): Die ersten systematischen Beschreibungen und tierexperimentellen Untersuchungen des Botulismus. Zum 200. Geburtstag von Justinus Kerner am 18. September 1986, *Sudhoffs Arch 70 (2), 167-187*

GULATI SP, GOYAL N, SEN R, SACHDEVA A, GERA R (2002): Clinicocytological correlation in establishing the aetiology of chronic rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 64 (5), 335-338*

GUSEK-SCHNEIDER GC, ERBGUTH F (1998): Protective ptosis by botulinum A toxin injection in corneal affectations. *Klin Monatsbl Augenheilkd 213, 15-22*

HABERMANN E (1981): Tetanus toxin and botulinum A neurotoxin inhibit and at higher concentration enhance noradrenaline outflow from particulate brain cortex in batch. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 318, 105-111*

HANSEL FK: The cytology of the secretions in allergy; in: Clinical allergy; hrsg. v. Hansel FK; The C.V. Mosby Company, St. Louis 1953, 408-419

HANSEN B, MYGIND N (2002): How often do normal persons sneeze and blow the nose? *Rhinology 40 (1), 10-12*

HEINRICH J, RICHTER K, FRYE C, MEYER I, WÖLKE G, WJST M, NOWAK D, MAGNUSSEN H, WICHMANN HE (2002): Die Europäische Studie zu Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen (ECRHS). Bisherige Ergebnisse und der Beitrag der beiden deutschen Studienzentren. *Pneumologie 56 (5), 297-303*

HEPPT W: Konventionelle Zytologie der Nasenschleinhaut; in: Zytologie der Nasenschleimhaut. Ein Leitfaden zur Rhinitisdiagnostik; hrsg. v. Heppt W unter Mitarbeit von Bachert C, Deitmer T; Springer Verlag, Berlin 1995, 3-106

HEPPT W (1997): Nasale Hyperreaktivität. *HNO 45 (4), 187-188*

HEPPT W, TASMAN AJ, GOERTTLER K (1993): Diagnostische Zytologie der Nasenschleimhaut. *Allergologie 16 (1), 2-7*

HESS A, BLOCH W, ROCKER J, PETERS S, STENNERT E, ADDICKS K, MICHEL O (2000): Nachweis von Stickstoffmonoxidsynthasen bei physiologischen und pathophysiologischen Prozessen in der Nasenschleimhaut. *HNO 48, 489-495*

HOLDS JB, ALDERSON K, FOGG SG, ANDERSON RL (1990): Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum A injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci 31, 964-967*

HUANG W, FOSTER JA, ROGACHEFSKY AS (2000): Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol 43 (2), 249-259*

HÜLSE M, BACHMANN W: Allgemeine Diagnostik; in: HNO-Untersuchungskurs: Anleitung zum Untersuchungskurs für Studenten; hrsg. v. Hülse M, Bachmann W; Springer Verlag, Berlin 1998, 2-4

INTERNATIONAL RHINITIS MANAGEMENT WORKING GROUP (1994): International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy 49 (19 Suppl.), 1-34*

JACKS LK, MICHELS DM, SMITH BP, KOMAN LA, SHILT J (2004): Clinical usefulness of botulinum toxin in the lower extremity. *Foot Ankle Clin 9, 339-348*

JACOBI V: Konventionelle Zytologie, Histologie und Morphometrie der Nasenschleimhaut bei Rhinitispatienten. Med. Diss. Hannover 1999

JANKOVIC J (2004): Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 75, 951-957*

JANKOVIC J, BRIN MF (1991): Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med 324 (17), 1186-1194*

JANKOVIC J, SCHWARTZ K (1990): Botulinum toxin treatment of tremors. *Ann Neurol 28, 234-235*

JANKOVIC J, SCHWARTZ K, DONOVAN DT (1990): Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psych 53, 633-639.*

JARADEH SS, SMITH TL, TORRICO L, PRIETO TE, LOEHRL TA, DARLING RJ, TOOHILL RJ (2000): Autonomic nervous system evaluation of patients with vasomotor rhinitis. *Laryngoscope 110 (11), 1828-1831*

JEDELHAUSER P (1985): Botulismus – Verlaufsbeobachtungen mit Schwerpunkt auf der ophthalmologischen Symptomatik. *Klin Monatsbl Augenheilkd 186, 18-24*

JOST WH (2002): Ten years experience with botulinum toxin in anal fissure. *Int J Colorectal Dis 17, 298-302*

JOST WH (2006): Other indications of botulinum toxin therapy. *Eur J Neurol 13 (Suppl. 1), 65-69*

JUNQUEIRA LC, CARNEIRO J, KELLEY RO: Nase und Nasennebenhöhlen; in Histologie; hrsg. v. Gratzl M; Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 2002, 295-297

KARADAG A (2002): Nasal saline for acute sinusitis. *Pediatrics 109, 165*

KEEGAN DJ, GEERLING G, LEE JP, BLAKE G, COLLIN JR, PLANT GT (2002): Botulinum toxin treatment for hyperlacrimation secondary to aberrant regenerated seventh nerve palsy or salivary gland transplantation. *Br J Ophthalmol 86, 43-36*

KERNER J (1817): Vergiftung durch verdorbene Würste. *Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde 3, 1-25*

KERNER J: Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorfallenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste. Osiander, Tübingen 1820

KERNER J: Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. Cotta, Tübingen 1822

KESSLER K, SKUTTA M, BENECKE R (1999): Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A. Efficacity, safety and antibody frequency. *J Neurol 246, 265-274*

KIM KS, KIM SS, YOON JH, HAN JW (1998): The effect of botulinum toxin type A injection for intrinsic rhinitis. *J Laryngol Otol 112 (3), 248-251*

KLOSSEK JM, DUBREUIL L, RICHET H, RICHET B, SEDALLIAN A, BEUTTER P (1996): Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol 110, 847-849*

KNIGHT A (1995): The differential diagnosis of rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol 95, 1080-1083*

KNIPPING S, HOLZHAUSEN HJ, AGHA-MIR-SALIM P, RIEDERER A, BERGHAUS A (2000): Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Innervation der Drüsen der Nasenschleimhaut des Menschen. *Laryngorhinootologie 79, 146-150*

KNIPPING S, HOLZHAUSEN HJ, RIEDERER A, AGHA-MIR-SALIM P, BERGHAUS A (2002): Immunelektronenmikroskopische Untersuchungen bei Rhinitis allergica. *Laryngorhinootologie 81, 861-865*

KNIPPING S, RIEDERER A, BERGHAUS A (2004): Nervale Regulation der respiratorischen Nasenschleimhaut. *HNO 52, 471-489*

KOCH A, HEILEMANN KJ, BISCHOF W, HEINRICH J, WICHMANN HE (2000): Indoor viable mold spores – a comparison between two cities, Erfurt (eastern Germany) and Hamburg (western Germany). *Allergy 55 (2), 176-180*

KONNO A, NUMATA T, TERADA N, HANAZAWA T, NAGATA H, MOTOSUGI H (1996): Role of substance P in the vascular response of nasal mucosa in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol 105, 648-653*

KONSENSUSBERICHT ZUR PATHOPHYSIOLOGIE, KLASSIFIKATION, DIAGNOSE UND THERAPIE (1997): Die nasale Hyperreaktivität – Die allergische Rhinitis und ihre Differentialdiagnosen. *HNO 45 (4), 189-201*

KUHN FA, GONZALES S, RODRIGUEZ M, SILLER CC, ZACHARIOU V, GOLDSTEIN BD (1997): Capsaicin's effect on rat nasal mucosa substance P release: experimental basis for vasomotor rhinitis treatment. *Am J Rhinol 11 (4), 313-316*

LACCOUREYE O, AKL E, GUTIERREZ-FONSECA R, GARCIA D, BRASNU D, BONAN B (1999): Recurrent gustatory sweating (Frey syndrome) after intracutaneous injection of botulinum toxin type A. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125, 283-286*

LACROIX J, LUNDBERG J: Neural reflex pathways in rhinitis; in: Asthma and rhinitis; hrsg. v. Busse W, Halgate S; Blackwell, Oxford 1995, 686-690

LAING TA, LAING ME, O'SULLIVAN ST (2008): Botulinum toxin for treatment of glandular hypersecretory disorders. *J Plast Reconstr Aesthet Surg 61, 1024-1028*

LANDMANN G (1904): Über die Ursache der Darmstädter Bohnenvergiftung. *Hyg Rundsch 10, 449-452*

LASKAWI R (1998 A): Die therapeutische Anwendung von Botulinum-Toxin im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Teil 1: Die Behandlung von Bewegungsstörungen der mimischen Muskulatur. *HNO 46, 281-287*

LASKAWI R (1998 B): Die therapeutische Anwendung von Botulinum-Toxin im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Teil 2: Bewegungsstörungen der kraniozervikalen Muskulatur (außer mimischer Muskulatur) sowie Störungen des autonomen Nervensystems. *HNO 46, 366-373*

LASKAWI R (2007): Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich. Aktuelle Aspekte, Entwicklungen und Probleme. *HNO 55, 437-442*

LASKAWI R (2008): The use of botulinum toxin in head and face medicine: an interdisciplinary field. *Head Face Med 4, 1-8*

LASKAWI R, ELLIES M (2007): The role of botulinum toxin in the management of head and neck cancer patients. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 15, 112-116*

LASKAWI R, ROHRBACH S (2001): Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin: special aspects. *ORL Otorhinolaryngol Relat Spec 63 (5), 294-297*

LASKAWI R, ROHRBACH S (2002): Frey's syndrome. Treatment with botulinum toxin. *Curr Probl Dermatol 30, 170-177*

LASKAWI R, ELLIES M, DROBIK C, BÄTZ A (1994): Botulinum toxin treatment in patients with hemifacial spasm. *Eur Arch Otorhinolaryngol 251, 271-274*

LASKAWI R, DROBIK C, SCHÖNBECK C (1998): Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's Syndrome). *Laryngoscope 108, 381-384*

LENZ G (1924): Anatomische Untersuchung eines Falles von Botulismus mit Ophthalmoplegie. *Z Gesamte Neurol Psychol 92, 221-235*

LEYNAERT B, BOUSQUET J, NEUKIRCH C, LIARD R, NEUKIRCH F (1999): Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol 104 (2), 301-304*

LIEBERMAN P (2001): Treatment update: nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc 22, 199-201*

LUND VJ (1994): Report of the International Rhinitis Management Working Group. *Allergy Suppl. 1, 1-34*

MAISEY EA, WADSWORTH JD, POULAIN B, SHONE CC, MELLING J, GIBBS P, TAUC L, DOLLY JO (1988): Involvement of the constituent chains of botulinum neurotoxin A and B in the blockade of neurotransmitter release. *Eur J Biochem 177, 683-691*

MALLING HJ, WEEKE B (1993): EACCI Position Paper. Immunotherapy. *Allergy 48 (Suppl. 14), 1-35*

MENSTELL S, ENZMANN H (1990): Die zytologische Beurteilung des Nasenabstriches. Eine wertvolle diagnostische Methode in der täglichen HNO-Praxis. *HNO 38, 16-19*

MOLGO J, COMELLA JX, ANGAUT-PETIT D, PECOT-DECHAVASSINE M, TABTI N, FAILLE L, MALLART A, THESLEFF S (1990): Presynaptic actions of botulinal neurotoxins at vertebrate neuromuscular junctions. *J Physiol (Paris) 84, 152-166*

MULLARKEY MF, HILL JS, WEBB DR (1980): Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol 65 (2), 122-126*

MYGIND N, PIPKORN U: Allergic and vasomotor rhinitis: Pathophysiological aspects. Munksgaard, Kopenhagen 1987, 1-223

NAUMANN M, HOFMANN U, BERGMANN I, HAMM H, TOYKA KV, REINERS K (1998): Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol 134 (3), 301-304*

NICOLAI T, BELLACH B, VON MUTIUS E, THEFELD W, HOFFMEISTER H (1997): Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. *Clin Exp Allergy 27, 886-892*

NÜSSGENS Z, ROGGENKÄMPER P (1997): Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 235, 197-199*

NUMATA T, KONNO A, HASEGAWA S, HANAZAWA T, NAGATA H, MOTOSUGI H, TERADA N (1999): Pathophysiological features of the nasal mucosa in patients with idiopathic rhinitis compared to allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol 119, 304-313*

OATES JA, WOOD AJJ (1991): Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med 324, 1186-1194*

ÖZCAN C, VAYISOGLU Y, DOGU O, GÖRÜR K (2006): The effect of intranasal injection of botulinum toxin A on the symptoms of vasomotor rhinitis. *Am J Otolaryngol 27 (5), 314-318*

OKUDA M, OHKUBO K, GOTOH M (2005): Nasal symptoms in persons with normal nose. *Arerugi 54 (6), 551-554*

OSTERGAARD L, FREDERIKSEN A, WERDELIN L, SJO O, WINKEL H (1994): Quantitative EMG in botulinum toxin treatment of cervical dystonia. A double-blind, placebo-controlled study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol 93, 434-439*

PAPSIN B, MCTAVISH A (2003): Saline nasal irrigation. Its role as an adjunct treatment. *Can Fam Physician 49, 168-173*

PASRICHA PJ, RAVICH WJ, KALLOO AN (1993): Botulinum toxin for achalasia. *Lancet 341, 244-245*

PINKPANK A (1986): Beziehungen zwischen Selbsteinstufung der Nasenatmung, Rhinoskopie und Rhinomanometrie. *HNO 34, 194-197*

PIPKORN U, KARLSSON G, ENERBAECK L (1988): A brush method to harvest cells from the nasal mucosa for microscopic and biochemical analysis. *J Immunol Methods 112, 37-42*

PSCHYREMBEL. KLINISCHES WÖRTERBUCH: begr. 1894 von O. Dornblüth; 261., neu bearbeitete und erweiterte Aufl., 19.-254. Aufl. hrsg. v. Pschyrembel W; Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin 2007, s.v. "Prick-Test"

PÜTZ A: Empfehlungen zum Umgang mit der Substanz Botulinumtoxin, in: Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich; hrsg. v. Laskawi R, Roggenkämper P; Urban und Vogel, München 2004, 46-54

RAPHAEL GD, MEREDITH SD, BARANJUK JN, KALINER M (1988): Nasal reflexes. *Am J Rhinol 2, 8-12*

RAPHAEL GD, BARANJUK JN, KALINER M (1991): How and why the nose runs. *J Allergy Clin Immunol 87 (2), 457-467*

REINEFELD V: Rhinoresistometrische und akustisch-rhinometrische Untersuchungen zur Effektivität der Nd:YAG-Lasermuschelkaustik. Med. Diss. Berlin 2003

RIEMANN R, PFENNIGSDORF S, RIEMANN E, NAUMANN M (1999): Successful treatment of crocodile tears by injection of botulinum toxin into the lacrimal gland. *Ophthalmology 106, 2322-2324*

ROGGENKÄMPER P (1986): Blepharospasmus-Behandlung mit Botulinumtoxin (Verlaufsbeobachtungen). *Klin Monatsbl Augenheilkd 189, 283-285*

ROHRBACH S, LASKAWI R (2001): Minimally invasive application of botulinum toxin type A in nasal hypersecretion. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 63 (6), 382-384*

ROHRBACH S, LASKAWI R (2003): Botulinum-Toxin in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. *Laryngorhinootologie 82, 202-218*

ROHRBACH S, LASKAWI R (2004 A): Praktische Anwendung von Botulinumtoxin im Kopf-Hals-Bereich. *HNO 52, 635-641*

ROHRBACH S, LASKAWI R: Anwendungen an der Nasenschleimhaut, in: Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich; hrsg. v. Laskawi R, Roggenkämper P; Urban und Vogel, München 2004 B, 352-357

ROHRBACH S, LASKAWI R: Die Anwendung von Botulinumtoxin in der HNO-Heilkunde; in: HNO-Praxis heute. Funktionsstörungen und funktionelle Störungen; hrsg. v. Biesinger E, Iro H; Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2005, 53-76

ROHRBACH S, OLTHOFF A, LASKAWI R, GIEFER B, GÖTZ W (2001): Botulinum toxin type A induces apoptosis in nasal glands of guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol 110 (11), 1045-1050*

ROMEIS B: Mikroskopische Technik; hrsg. v. Böck, P; Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1989

RONG-SAN J, JEN-FU L, CHEN-YI H (2002): Correlation between bacteriology of the middle meatus and ethmois sinus in chronic sinusitis. *J Laryngol Otol 116, 443-446*

ROSEBURY T: Microorganisms indigenous to man. *McGraw-Hill, New York 1962, 310-384*

RUGE S (1902): Ein Fall von Papilloretinitis bei Botulismus. *Klin Monatsbl Augenheilkd 40 (II), 408-414*

RYDEN O, ANDERSSON B, ANDERSSON M (2004): Disease perception and social behaviour in persistent rhinitis: a comparison between patients with allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy 59, 461-464*

SAPCI T, YAZICI S, EVCIMIK MF, BOZKURT Z, KARAVUS A, UGURLU B, OZKURT E (2008): Investigation of the effects of intranasal botulinum toxin type a and ipratropium bromide nasal spray on nasal hypersecretion in idiopathic rhinitis without eosinophilia. *Rhinology 46, 45-51*

SAVINO PJ, SERGOTT RC, BOSLEY TM, SCHATZ NJ (1985): Hemifacial spasm treated with botulinum A toxin injection. *Arch Ophthalmol 103, 1305-1306*

SAVOLAINEN S, YLIKOSKI J, JOUSIMIS-SOMER H (1986): The bacterial flora of the nasal cavity in healthy young men. *Rhinology 24, 249-255*

SCADDING GK, DURHAM SR, MIRAKIAN R, JONES NS, LEECH SC, FAROOQUE S, RYAN D, WALKER SM, CLARK AT, DIXON TA, JOLLES SRA, SIDDIQUE N, CULLINAN P, HOWARTH PH, NASSER SM (2008): BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy 38, 19-42*

SCHAFFNER R, KREYDEN OP (2002): Complications and side-effects of botulinum toxin A. *Curr Probl Dermatol 30, 141-148*

SCHECHTER R, ARNON SS (2000): Extreme potency of botulinum toxin. *Lancet 355, 237-238*

SCHLAUD M, ATZPODIEN K, THIERFELDER W (2007): Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50 (5-6), 701-710*

SCHNIDER P, BINDER M, KITTLER H, STEINHOFF N, AUFF E (1997): Uses of botulinum toxin. *Lancet 349, 953*

SCHÖNWEILER R, ZWIRNER P (2005): Dosierung von Botulinumtoxin Typ B bei spasmodischer Dysphonie vom Adduktortyp. *HNO 53 (2), 166-173*

SCHÖNWEILER R, WOHLFAHRT K, DENGLER R, PTOK M (1998): Supraglottal injection of botulinum toxin type A in adductor type spasmodic dysphonia with both intrinsic and extrinsic hyperfunction. *Laryngoscope 108 (1,1), 55-63*

SCOTT AB (1979): Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus 17, 21-25*

SCOTT AB (1981): Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabism. *Trans Am Ophthalmol Soc 79, 734-770*

SCOTT AB, ROSENBAUM A, COLLINS CC (1973): Pharmacological weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol 12, 924-927*

SCOTT AB, KENNEDY RA, STUBBS HA (1985): Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol 103, 347-350*

SETTIPANE RA (2001): Demographics and epidemiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc 22 (4), 185-189*

SETTIPANE RA (2003): Symposium: Rhinitis: a dose of epidemiological reality. *Allergy Asthma Proc 24, 147-154*

SETTIPANE GA, KLEIN DE (1985): Non allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE-levels. *N Engl Reg Allergy Proc 6 (4), 363-366*

SETTIPANE RA, LIEBERMAN P (2001): Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol 86, 494-508*

SHAARI CM, SANDERS I, WU BL, BILLER HF (1995): Rhinorrhea is decreased in dogs after nasal application of botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg 112 (4), 566-571*

SHAARI CM, WU BL, BILLER HF, CHUANG SK, SANDERS I (1998): Botulinum toxin decreases salivation from canine submandibular glands. *Otolaryngol Head Neck Surg 118 (4), 452-457*

SILBERSTEIN S, MATTHEW N, SAPER J, JENKINS S (2000): Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache 40, 445-450*

SIMPSON LL (1981): The origin, structure and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev 33, 155-188*

SIMPSON LL: The actions of clostridial toxins on storage and release of neurotransmitters; in: Natural and synthetic neurotoxins; hrsg. v. Harvey A; Academic Press, San Diego 1993, 278-317

STEINBUCH JG (1817): Vergiftung durch verdorbene Würste. *Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde 3, 26-52*

STIDHAM KR, SOLOMON PH, ROBERSSON JB (2005): Evaluation of botulinum toxin A treatment of tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg 132, 883-889*

SUZUKI JB, BOOTH RR, GRECZ N (1970): Pathogenesis of Clostridium botulinum type A: release of toxin from C. botulinum spores in vitro by leucocytes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1, 691-711*

TANAKA M, HAKUTO T, AKATSUKA M, MORIMOTO E, HAMA T, MORIMOTO M, HIRAGA Y, HYODO M (1993): Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Masui 42, 883-887*

TANAKA I, SUZUKI K, TANAKA E, BABA S (1996): Investigation of normal bacterial flora in the upper respiratory tract. *Acta Otolaryngol Suppl 525, 44-50*

TANG RASMUSSEN T, KIRKEBY LP, POULSEN K, REINHOLDT J, KILIAN M (2000): Resident aerobic microbiota of the adult human nasal cavity. *APMIS 108, 663-675*

TANNOCK GW (1995): More than a smell: the complexity of the normal microflora; in: Normal microflora. An introduction to microbes inhabiting the human body; hrsg. v. Tannock GW; Chapman & Hall, o. O. 1995, 5-15

THANT ZS, TAN EK (2003): Emerging therapeutic applications of botulinum toxin. *Med Sci Monit 9 (2), RA40-48*

TOGIAS A (1990): Age relationships and clinical features of nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol 85, 182*

TORRENS JK (1998): Clostridium botulinum was named because of association with "sausage poisoning". *BMJ 316, 151*

TROUNG DD, RONTAL M, ROLNICK M, ARONSON AE, MISTURA K (1991): Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia. *Laryngoscope 101 (6,1), 630-634*

TSUI JK, EISEN A, MAK E, CARRUTHERS J, SCOTT A, CALNE DB (1985): A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Can J Neurol Sci 12, 314-316*

TUGNOLI V, ELEOPRA R, QUATRALE R, CAPONE JG, SENSI M, GASTALDO E (2002): Botulism-like syndrome after botulinum toxin type A injections for focal hyperhidrosis. *Br J Dermatol 147, 808*

ÜNAL M (2005): Investigate the effect of botulinum toxin type A (BTX-A) on nasal symptoms in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol 125(2), 223*

ÜNAL M (2006): Botulinum toxin – physiology and applications in head and neck disorders. *Head Neck 28 (9), 861*

ÜNAL M, SEVIM S, DOGU O, VAYISOGLU Y, KANIK A (2003): Effect of botulinum toxin type A on nasal symptoms in patients with allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Otolaryngol 123 (9), 1060-1063*

VAN ERMENGEM EP (1897): Über einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Z Hyg Infektionskr 26, 1-56*

VAN RIJSWIJK JB, BLOM HM, FOKKENS WJ (2005): Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy 60, 1471-1481*

VAN ZANDIJCKE M, MARCHAU MM (1990): Treatment of bruxism with botulinum injections. *J Neurol Neurosurg Psych 53, 530*

VAYISOGLU Y, OZCAN C, PEKDEMIR H, GORUR K, PATA YS, CAMSARI A (2006): Autonomic nervous system evaluation using heart rate variability parameters in vasomotor rhinitis patients. *J Otolaryngol 35 (5), 338-342*

WANG J, CHEN F, MENG M, ZHANG X, CHEN Y, HUANG W, WANG Y (2003): The influence of botulinum toxin type A on vasomotor rhinitis and morphological study. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 17 (11), 643-645*

WEN W, YUAN F, HOU Y, SONG Y (2004): Experimental studies for botulinum toxin type A on allergic rhinitis in the rat. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 39 (2), 97-101*

WEN W, YUAN F, WANG J, HOU Y (2007): Botulinum toxin therapy in the ovalbumin-sensitized rat. *Neuroimmunomodulation 14, 78-83*

WERFEL T, KAPP A (2004): Kongressbericht: Zunehmende Prävalenz von Allergien. *Dtsch Ärztebl 101 (20), A1435-A1437*

WINTERHOLLER MGM, ERBGUTH FJ (2001): Botulinum toxin for the treatment of sialorhoea in ALS: serious side effects of a transductal approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 70, 417*

WIRTH W: Toxikologie-Fibel für Ärzte, Apotheker, Naturwissenschaftler, Juristen und Studierende. Hrsg. v. Wirth W, Hecht G, Gloxhuber C; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971

WÜLLENWEBER P: Zuverlässigkeit der Nasenwiderstandsmessungen: Vergleich von vier Messmethoden: 1. Anteriore Rhinomanometrie, 2. Oszillometrie, 3. Akustische Rhinometrie, 4. Atemtest. Med. Diss. Aachen 1996

WÜTHRICH B, BRAUN-FAHRLÄNDER C, GASSER I (1994): Prevalence of positive skin prick tests, asthma and pollinosis in Swiss school children (SCARPOL-Study). *Allergy Clin Immunol News 1194 (Suppl. 2), 168*

WÜTHRICH B, SCHINDLER C, LEUENBERGER P, ACKERMANN-LIEBRICH U (1995): Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA-Study). *Int Arch Allergy Immunol 106(2), 149-156*

YANG TY, JUNG YG, KIM YH, JANG TY (2008): A comparison of the effects of botulinum toxin A and steroid injection on nasal allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg 139, 367-371*

YILMAZ T, KURTARAN H, KARADAG A, URAS N (2004): Nasal saline for allergic rhinitis: an alternative treatment method. *Acta Otolaryngol 124, 1240*

DANKSAGUNG

Ich danke vor allem Herrn Professor Dr. med. R. Laskawi für die Bereitstellung des Themas der vorliegenden Dissertation, für die geduldige und außerordentlich gute Betreuung der Arbeit. Durch seine konstruktive Kritik wurde das Vollenden dieser Arbeit sehr gefördert.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. S. Rohrbach, die mir als Betreuerin bei der Verfassung der Arbeit und dem Bezug zur klinischen Arbeit sehr geholfen hat.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Eiffert vom Mikrobiologischen Institut danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Korrektur eines Teils der Dissertation, ebenso wie Herrn PD Dr. Nagel für die freundliche Unterstützung bezüglich der zytologischen Fragen.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. R. Hilgers möchte ich für die konstruktiven Vorschläge zum methodischen Aufbau, der Beschreibung und zur Auswertung der Studie danken.

Ganz besonders möchte ich all jenen Menschen danken, die mich im persönlichen Umfeld in der Durchführung und Vollendung meiner Dissertation unterstützt und gestärkt haben, vor allem meinen Eltern.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 29.04.1978 als Tochter von Christine und Erhard Arnhold in Weimar, Thüringen, geboren. Meine Schulausbildung begann ich 1984 in Weimar und schloss sie im dortigen Sophiengymnasium 1996 mit der allgemeinen Hochschulreife (Abitur) ab.
An der Georg-August-Universität in Göttingen, Niedersachsen, absolvierte ich von 1996 bis 2003 das Studium der Humanmedizin mit einjähriger Unterbrechung als ERASMUS-Stipendiatin an der Medizinischen Fakultät der Université de Lille 2, Frankreich, von 2000 bis 2001.
Im November 2003 erhielt ich die Approbation zur Ärztin und bin seit Februar 2004 als Assistenzärztin in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universität Göttingen in der Weiterbildung zur Fachärztin für HNO-Heilkunde tätig.
Mein wissenschaftlicher und klinischer Schwerpunkt ist die Anwendung von Botulinumtoxin in der HNO-Heilkunde, insbesondere die Wirkung auf die Nasenschleimhaut. Neben der klinischen Weiterbildung nehme ich regelmäßig aktiv an zahlreichen Fortbildungen und Kongressen teil. Ganz besonders habe ich mich über den Posterpreis des 1. Deutschen Botulinumtoxin-Kongresses im Februar 2007 gefreut, den ich für meinen wissenschaftlichen Beitrag zum Thema „Die minimal-invasive Applikation von Botulinumtoxin A bei Patienten mit intrinsischer Rhinitis: Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie“ erhalten habe.