

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Hertl

In Zusammenarbeit mit dem Allergiezentrum-Hessen

Am Klinikum und Fachbereich Medizin der

Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH

Standort Marburg

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Qualitative und quantitative Untersuchung des
Riechvermögens von Patientinnen und Patienten mit
allergischer Rhinitis unter Allergenspezifischer Immuntherapie**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Britta Witte

aus Hagen

Marburg

2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
28.08.2018

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Wolfgang Pfützner

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Boris A. Stuck

Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	11
1. Einleitung	12
1.1 Vorwort und Zielsetzung	12
1.2 Allergische Rhinitis.....	13
1.2.1 Definition und Einteilung.....	13
1.2.2 Pathophysiologische Grundlagen.....	14
1.2.3 Epidemiologie	16
1.2.4 Klinik.....	17
1.2.5 Diagnostik.....	17
1.2.6 Symptomatische Therapie	18
1.2.7 Allergenspezifische Immuntherapie.....	20
1.3 Der Geruchssinn	22
1.3.1 Periphere Anatomie und Physiologie des Geruchssinns.....	22
1.3.2 Zentrale Anatomie und Physiologie des Geruchssinns	27
2. Patienten und Methodik	30
2.1 Patienten mit allergischer Rhinitis	30
2.2 Studiendesign	32
2.3 Riechtest	33
2.3.1 Allgemeine Informationen zum Testverfahren.....	33
2.3.2 Erfassung der Riechschwelle	34
2.3.3 Erfassung der Duftdiskrimination.....	36
2.3.4 Erfassung der Duftidentifikation.....	36
2.3.5 Auswertung der Sniffin' Sticks Testbatterie	37
2.4 Subjektive Befragung	39
2.5 Pricktest	40
2.6 IgE-Bestimmung.....	41
2.7 Statistische Auswertung.....	41
3. Ergebnisse	42
3.1 Subjektive Einschätzung	42
3.1.1 Vorhandensein von allergischen Beschwerden.....	42

3.1.2 Symptomstärke.....	42
3.1.3 Subjektives Riechvermögen	44
3.1.4 Subjektives Schmeckvermögen	46
3.1.5 Subjektiver Appetit und subjektives Essverhalten	48
3.1.6 Subjektive Nasenatmung.....	50
3.2 Riechvermögen der AIT-Gruppe und der Kontrollgruppe	52
3.2.1 Vergleich des Riechvermögens mit der Norm	52
3.2.2 Riechen vor AIT-Einleitung außerhalb der Pollenflugsaison: Vergleich der AIT-Gruppe mit der Kontrollgruppe	53
3.2.3 Riechen während der Pollenflugsaison: Vergleich der AIT-Gruppe mit der Kontrollgruppe	53
3.2.4 Riechen ein Jahr nach AIT-Einleitung außerhalb der Pollenflugsaison: Vergleich der AIT-Gruppe mit der Kontrollgruppe	54
3.2.5 Vergleichende Zusammenschau des Riechvermögens von AIT-Gruppe und Kontrollgruppe	55
3.3. Weitere Einflussfaktoren auf das Riechvermögen von Patienten mit allergischer Rhinitis	58
3.3.1 Einfluss des Alters	58
3.3.2 Einfluss des Geschlechts	58
3.3.3 Einfluss des Rauchens	59
3.3.4 Einfluss der vorbestehenden Allergien	59
3.3.5 Einfluss von Asthma	61
4. Diskussion.....	62
4.1 Diskussion der Methodik	62
4.1.1 Studiendesign.....	62
4.1.2 Patientenkollektiv.....	62
4.1.3 Messung des Riechvermögens	63
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	63
4.2.1 Subjektive Einschätzung der allergischen Beschwerden	63
4.2.2 Subjektive Einschätzung von Riechvermögen, Schmeckvermögen, Appetit und Nasenatmung	65
4.2.3. Einfluss einer AIT auf das Riechvermögen - Vergleich des Riechvermögens der AIT- und der Kontrollgruppe	66
4.2.4 Diskussion weiterer Einflussfaktoren auf das Riechvermögen.....	72
5. Zusammenfassung	78

6. Abstract	80
7. Literaturverzeichnis.....	82
8. Anhang	96
9. Verzeichnis der akademischen Lehrer	115
10. Danksagung	116

Abbkürzungsverzeichnis

AIT	Allergenspezifische Immuntherapie
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
AR	Allergische Rhinitis
ATP	Adenosintriphosphat
AZH	Allergiezentrum-Hessen
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CCCRC	Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test
CD	Cluster of differentiation
CNG-Kanäle	Cyclic nucleotide-gated ion channel
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
DIS	Duftdiskrimination
ECP	Eosinophilic cationic protein
GBC	Globose basal cell
GDP	Guanosindiphosphat
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GTP	Guanosintriphosphat
H ₁ -Rezeptor	Histamin ₁ -Rezeptor
HBC	Horizontal basal cell
ID	Duftidentifikation
Ig	Immunglobulin
ILC2s	Group 2 innate lymphoid cells
IL	Interleukin
ISAAC	Internationale Studie zu Asthma und Allergien im Kindesalter
KG	Kontrollgruppe

LTC ₄ ,LTD ₄ , LTE ₄	Leukotrien C ₄ , Leukotrien D ₄ , Leukotrien E ₄
LZP	Lebenszeitprävalenz
ORN	Olfaktorisches Rezeptorneuron
OR	Olfaktorischer Rezeptor
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and presumably Secreted
SCIT	Subcutane Immuntherapie
SDI	Kombinierter Riechscore
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
TGF-β	Transforming Growth Factor-β
THR	Riechschwelle
T _{H1} -Zellen	T-Helfer 1-Zelle
T _{H2} -Zellen	T-Helfer 2-Zelle
TNSS	Totaler nasaler Symptomscore
T _{reg}	Regulatorische T-Zellen
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
u.a.	unter anderem
VAS	visuelle Analogskala
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Nasenhöhle und Lage der Riechschleimhaut aus https://1997einstein.files.wordpress.com/2013/04/nase2.jpg	23
Abbildung 2: Schematischer Aufbau des olfaktorischen Neuroepithels aus https://de.wikipedia.org/wiki/Riechschleimhaut	24
Abbildung 3: Ortho- und retronasales Riechen aus http://hno.uk-koeln.de/de/patienten/krankheitsbilder/nase-1/riechen-schmecken	26
Abbildung 4: Olfaktorische Signaltransduktion aus http://www.cphys.ruhr-uni-bochum.de/mechanismen.htm	27
Abbildung 5: Schematischer Aufbau des Bulbus olfactorius , (Imai, 2014) (OSN Axons= Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone, PG= periglomeruläre Zelle, SA= kurze Axonzelle, T= Büschelzelle, PV= Interneuron, M= Mitralzelle, GC= Körnerzelle, glomerular layer= Schicht der Glomeruli, external plexiform layer= äußere plexiforme Schicht, mitral cell layer= Mitralzellschicht, internal plexiform layer= innere plexiforme Schicht).....	27
Abbildung 6: Zentrale Strukturen des Geruchssinns aus Harrison's Innere Medizin, 18. Auflage, Abbildung 29-3	28
Abbildung 7: Sniffin' Sticks Testbatterie aus http://smelltest.eu/en/product/burghart-extended-test-smelltest-sniffin-sticks/	34
Abbildung 8: Testblatt zur Evaluation der Riechschwelle	35
Abbildung 9: Testblatt zur Evaluation der Duftdiskrimination	36
Abbildung 10: Testblatt zur Evaluation der Duftidentifikation	37
Abbildung 11: Bewertungsschema von Prick- und Intradermaltest aus http://www.agpas.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Leitlinien/Hauttest_zur_Diagnostik_von_Soforttyp-Reaktionen.pdf , modifiziert nach Ring J: Angewandte Allergologie. München: MMV, 1992.....	41
Abbildung 12: Absolute Häufigkeitsverteilung der üblicherweise geäußerten allergischen Symptome in der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG)	42
Abbildung 13: Riechvermögen auf einer VAS (0 = ich rieche nichts bis 100 = ich rieche sehr gut) nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung	45
Abbildung 14: Riechvermögen nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe auf einer VAS (0 = ich rieche nichts bis 100 = ich rieche sehr gut) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung.....	45
Abbildung 15: Riechvermögen nach Selbsteinschätzung der Patienten der Kontrollgruppe auf einer VAS (0 = ich rieche nichts bis 100 = ich rieche sehr gut) außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs, während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs und ein Jahr nach erster Messung außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs.....	46
Abbildung 16: Schmeckvermögen auf einer VAS (0 = ich schmecke nichts bis 100 = ich schmecke sehr gut) nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe (AIT) und	

der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung.....	47
Abbildung 17: Schmeckvermögen nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe auf einer VAS (0 = ich schmecke nichts bis 100 = ich schmecke sehr gut) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der 1. Pollenflugsaison und 1 Jahr nach AIT-Einleitung	47
Abbildung 18: Schmeckvermögen nach Selbsteinschätzung der Patienten der Kontrollgruppe auf einer VAS (0 = ich schmecke nichts bis 100 = ich schmecke sehr gut) außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs, während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs und ein Jahr nach erster Messung außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs.....	48
Abbildung 19: Appetit auf einer VAS (0 = ich habe einen schlechten Appetit bis 100 = ich habe einen sehr guten Appetit) nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung	49
Abbildung 20: Appetit nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe auf einer VAS (0 = ich habe einen schlechten Appetit bis 100 = ich habe einen sehr guten Appetit) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung	49
Abbildung 21: Appetit nach Selbsteinschätzung der Patienten der Kontrollgruppe auf einer VAS (0 = ich habe einen schlechten Appetit bis 100 = ich habe einen sehr guten Appetit) außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs, während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs und ein Jahr nach erster Messung außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs.....	50
Abbildung 22: Nasenatmung auf einer VAS (0 = ich bekomme keine Luft durch die Nase bis 100 = ich bekomme sehr gut Luft durch die Nase) nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung	50
Abbildung 23: Nasenatmung nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe auf einer VAS (0 = ich bekomme keine Luft durch die Nase bis 100 = ich bekomme sehr gut Luft durch die Nase) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung	51
Abbildung 24: Nasenatmung nach Selbsteinschätzung der Patienten der Kontrollgruppe auf einer VAS (0 = ich bekomme keine Luft durch die Nase bis 100 = ich bekomme sehr gut Luft durch die Nase) außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs, während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs und ein Jahr nach erster Messung außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs	52
Abbildung 25: Riechgesamtwert (SDI) der AIT-Gruppe (AIT) und Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung	55
Abbildung 26: Riechschwellenwert (THR) der AIT-Gruppe (AIT) und Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung	55

Abbildung 27: Duftdiskriminationswert (DIS) der AIT-Gruppe (AIT) und Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung	56
Abbildung 28: Duftidentifikationswert (ID) der AIT-Gruppe (AIT) und Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung	56
Abbildung 29: Riechgesamtwert (SDI) der AIT-Gruppe vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung	57
Abbildung 30: Riechgesamtwert (SDI) der Kontrollgruppe außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs, während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs und ein Jahr nach erster Messung außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs.....	57
Abbildung 31: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der 16- bis 35-jährigen und der 36- bis 55-jährigen Patienten mit AR.....	58
Abbildung 32: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der männlichen und der weiblichen Patienten mit AR.....	58
Abbildung 33: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der rauchenden und der nicht-rauchenden Patienten mit AR.....	59
Abbildung 34: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der Gräserpollenallergiker und der Birkenpollenallergiker	60
Abbildung 35: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der AIT-Patienten gegen Gräserpollen und der AIT-Patienten gegen Gräserpollen	60
Abbildung 36: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der Allergiker mit ausschließlich vorbestehenden saisonalen Allergien und der Allergiker mit zusätzlich vorbestehender perennialer Allergie.....	61
Abbildung 37: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der Allergiker mit Asthma und der Allergiker ohne Asthma.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der Patientinnen und Patienten mit allergischer Rhinitis (AIT= Patienten, die eine AIT erhalten; KG= Kontrollgruppe)	32
Tabelle 2: Messzeitpunkte der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG)	33
Tabelle 3: Normdaten für das Riechvermögen von Hummel et al. [2007]	38
Tabelle 4: Durchschnittswert der Selbsteinschätzung nach der VAS (0 = keine Beschwerden bis 100 = sehr starke Beschwerden) von Patienten der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung, während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung	43
Tabelle 5: Vergleich der olfaktorischen Mittelwerte der einzelnen Subtests des Sniffin' Sticks Test mit den Normdaten von *Hummel et al. 2007 (<i>THR = odor thresholds, DIS = odor discrimination, ID = odor identification, SDI= Riechgesamtwert</i>).....	53
Tabelle 6: Durchschnittliche olfaktorische Mittelwerte der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison) (<i>THR = odor thresholds, DIS = odor discrimination ID = odor identification, SDI= Riechgesamtwert</i>)	53
Tabelle 7: Durchschnittliche olfaktorische Mittelwerte der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung (<i>THR = odor thresholds, DIS = odor discrimination ID = odor identification, SDI= Riechgesamtwert</i>).....	54
Tabelle 8: Durchschnittliche olfaktorische Mittelwerte der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) ein Jahr nach AIT-Einleitung (<i>THR = odor thresholds, DIS = odor discrimination ID = odor identification, SDI= Riechgesamtwert</i>).....	54

1. Einleitung

1.1 Vorwort und Zielsetzung

Als häufigstes Krankheitsbild der allergischen Soforttypreaktion stellt die allergische Rhinitis (AR) ein weltweites Gesundheitsproblem mit steigender Prävalenz und hohen gesundheitsbezogenen Kosten dar (Schramm et al., 2003, Nathan, 2007). Neben typischen Beschwerden wie Niesen, nasalem Juckreiz, wässriger Rhinorrhö und nasaler Obstruktion (Bousquet et al., 2008, Brozek et al., 2010) können Einschränkungen des Riechvermögens auftreten (Guilemany et al., 2009, Sánchez-Vallecillo, Fraire, Baena-Cagnani, & Zernotti, 2012).

In Zusammenschau einiger Studien liegt die Häufigkeit von Einschränkungen des Riechvermögens bei Patientinnen und Patienten mit AR zwischen 10 und 80 % (Stuck & Hummel, 2015). Die große Spanne der prozentualen Häufigkeit lässt sich durch unterschiedliche Messverfahren der Riechfunktion, unterschiedliche Studiendesigns und Kollektivgrößen erklären (Stuck & Hummel, 2015).

Eine Riechminderung hat eine enorme, wenn auch häufig unbewusste Auswirkung auf die Lebensqualität. Temmel et al. 2002 untersuchten 278 Patientinnen und Patienten mit einer Einschränkung des Riechvermögens oder mit einem Riechverlust. Annähernd alle Patienten beklagten eine Einschränkung ihrer Lebensqualität durch das herabgesetzte Riechvermögen. Am häufigsten wurde über Probleme beim Kochen geklagt (73%), über Stimmungsveränderungen (68%), über verminderten Appetit (56%), über das Essen von verkochten Speisen (50%) und damit über den Verlust der Freude am Essen, über die verminderte Wahrnehmung des eigenen Körpergeruchs (41%) und über das Essen von verbrannten Speisen (30%). Durch Einschränkungen des Riechvermögens kann es außerdem zu einer Fehlernährung kommen (Aschenbrenner et al., 2008). Laut Altundag et al. 2015 berichten Patientinnen und Patienten mit Riechminderungen typischerweise über alltägliche Probleme in den Bereichen Ernährung und Sicherheit. Verglichen mit gesunden Kontrollprobanden leiden hyposmische und anosmische Patienten häufiger an Angststörungen und Depressionen (Katotomichelakis et al., 2013).

Die Allergenspezifische Immuntherapie (AIT) gilt als einzige kausale Therapieoption der AR. Hinsichtlich ihrer Wirksamkeit ist sie in zahlreichen Studien untersucht worden und zeigt gute Ergebnisse (Bousquet, Lockey, & Malling, 1998). Der Erfolg einer AIT wurde bisher allerdings vorrangig von einer Besserung klinischer Symptome wie

nasalem Sekretfluss, behinderter Nasenatmung, konjunktivalen Problemen und dem Medikamentenverbrauch abhängig gemacht. Bei der Frage, in wie weit eine AIT das Riechvermögen beeinflusst, geben bislang lediglich die Studien von Katotomichelakis et al., 2013 und Tansuker et al., 2014 erste Antworten.

In unserer Pilotstudie wurden Patientinnen und Patienten mit AR, die eine AIT erhielten, mit Patientinnen und Patienten mit AR, die eine symptomatische Therapie erhielten, bezüglich ihres Riechvermögens verglichen. Das Riechvermögen wurde mittels der Sniffin' Sticks Testbatterie zu drei verschiedenen Zeitpunkten (vor AIT-Einleitung im Herbst/Winter, zur ersten Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs und ein Jahr nach AIT-Einleitung) gemessen. Zu denselben Zeitpunkten wurden ebenfalls mittels subjektiver Befragung Veränderungen des Riechvermögens und Veränderungen anderer allergischer Beschwerden erfasst.

Ziel der Pilotstudie war es, festzustellen, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen von Patientinnen und Patienten mit AR und einer AIT gibt und ob eine AIT hinsichtlich der Verbesserung der Riechleistung einen therapeutischen Vorteil gegenüber einer symptomatischen Therapie aufweist.

1.2 Allergische Rhinitis

1.2.1 Definition und Einteilung

Die allergische Rhinitis (AR) ist eine Erkrankung des atopischen Formenkreises, bei der es nach Allergenkontakt zu einer Immunglobulin (Ig) E-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp und zu einer Entzündung der Nasenschleimhaut kommt.

Eine veraltete, aber immer noch verwendete Einteilung unterscheidet zwischen saisonaler, perennialer und berufsbedingter AR. Unter saisonalen Allergenen versteht man zu bestimmten Jahreszeiten verstärkt vorkommende Umweltsubstanzen, wie zum Beispiel Baum- und Gräserpollen im Frühjahr oder Sommer. Die Dauer der Allergenexposition ist hier von geographischer Lage und klimatischen Bedingungen (Seidman et al., 2015) abhängig. Perenniale Allergene hingegen sind ganzjährig in der Umwelt vorhanden, wie zum Beispiel Hausstaubmilbenkot, Schimmelpilze und Haustierhaare. Zu den berufsbedingten Allergenen einer AR zählen beispielsweise Mehlstäube beim Bäcker.

Da typische saisonale Allergene allerdings in manchen geographischen Regionen auch ganzjährig vorkommen können, die Exposition gegenüber perennialen Allergenen saisonal schwanken kann und selten Patienten nur gegen saisonale Allergene allein sensibilisiert sind, wurde von der WHO-Arbeitsgruppe ARIA („Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma“) 2001 eine neue Klassifikation vorgeschlagen. Nach dieser wird die AR nach der Dauer der Symptome in eine intermittierende AR (Symptomatik an weniger als vier Tagen pro Woche oder an weniger als vier aufeinanderfolgenden Wochen) und in eine persistierende AR (Symptomatik an mehr als vier Tagen pro Woche und an mehr als vier aufeinanderfolgenden Wochen) eingeteilt (Bousquet, Van Cauwenberge, Khaltaev, Aria Workshop Group, & World Health Organization, 2001).

Laut ARIA-Initiative gibt es zwei verschiedene Schweregrade der AR. Von einer milden AR wird gesprochen, wenn allergische Symptome vorhanden, aber nicht störend sind und wenn keiner der folgenden Parameter zutrifft: Schlafstörung, Beeinträchtigung schulischer oder beruflicher Leistungen und Beeinträchtigung sportlicher und alltäglicher Aktivitäten. Hingegen ist eine AR als moderat oder schwer anzusehen, wenn Symptome vorhanden und störend sind und ein oder mehrere der oben genannten Lebensqualitätsparameter zutreffen.

1.2.2 Pathophysiologische Grundlagen

Durch die Nase inhalierte Allergene lagern sich im nasalen Schleim ab und diffundieren nach Verdünnung in das Nasenschleimhautgewebe (Dykewicz, 2003). Antigenpräsentierende Zellen (dendritische Zellen, CD1+ Langerhans-Zellen, Makrophagen) präsentieren den CD4+ T-Lymphozyten das Allergen (Godthelp et al., 1996) – die Sensibilisierung eines Individuums gegenüber einem Allergen beginnt. Die aktivierten CD4+ T-Lymphozyten setzen die Interleukine (IL) IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 und den granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) frei (Baraniuk, 1997). Es resultiert eine Kaskade von Ereignissen, welche die lokale und systemische IgE-Produktion ebenso wie die Chemotaxis und Rekrutierung inflammatorischer Zellen fördert (Dykewicz, 2003).

Ist ein Patient gegen ein Allergen sensibilisiert, löst ein erneuter Allergenkontakt immunologische Vorgänge aus, die zu den Symptomen der AR führen. Die allergische Immunantwort lässt sich dabei in zwei Phasen unterteilen: eine Sofortreaktion und eine Späte-Phase-Reaktion (Skoner, 2001). Die Sofortreaktion erfolgt innerhalb von Minuten nach Allergenexposition und dauert zwei bis drei Stunden (Pawankar, Mori, Ozu, & Kimura, 2011). Das inhalierte Allergen bindet an benachbarte IgE-Moleküle auf

der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten. Über eine Kreuzvernetzung der IgE-Antikörper kommt es zur Degranulation der Mastzellen mit Freisetzung von Mediatoren wie Histamin und Tryptase (Naclerio, 1997). Leukotriene (LTC₄, LTD₄, LTE₄) und Prostaglandine (PGD₂) werden schnell de-novo synthetisiert und danach sezerniert (Dykewicz, 2003). Über Vasodilatation, Plasmaextravasation und Ödembildung entsteht die nasale Obstruktion (Dykewicz, 2003). Histamin ist der wichtigste Mediator der Sofortreaktion und löst durch Stimulation sensorischer Nervenendigungen den Nies- und Juckreiz, sowie durch Stimulation nasaler Drüsenzellen die Rhinorrhö aus (Pawankar, Mori, Ozu, & Kimura, 2011).

Neueste Erkenntnisse haben gezeigt, dass durch Allergene stimulierte Epithelzellen pro-allergische Zytokine wie IL-25, IL-33 und TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) synthetisieren. TSLP aktiviert über Stimulation dendritischer Zellen T_{H2}-Zellen. IL-33 steigert die Mastzelldegranulation und IL-25 die Basophilendegranulation, sodass die Sofortreaktion verstärkt wird. Zudem wird durch IL-33 die Produktion von Zytokinen und Chemokinen durch Mastzellen und basophilen Granulozyten induziert (Matsushita, Kato, Akasaki, & Yoshimoto, 2015).

Vier bis sechs Stunden nach Allergenexposition schließt sich der Sofortreaktion die Späte-Phase-Reaktion an. Als Entzündungsreaktion ist sie durch eine Verlängerung von Nies- und Juckreiz und Rhinorrhö, besonders aber durch die, bis zu 24 Stunden anhaltende, nasale Verstopfung charakterisiert (Pawankar, Mori, Ozu, & Kimura, 2011). Die von den Mastzellen in der Sofortreaktion freigesetzten Mediatoren und Zytokine fördern die Expression von Adhäsionsmolekülen, wie VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) und Selektinen durch Endothelzellen mit anschließender Adhäsion zirkulierender Leukozyten an das Endothel (Dykewicz, 2003). Mithilfe von Chemokinen, wie Eotaxin, IL-5 und RANTES (Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and presumably Secreted) wird die Infiltration von eosinophilen Granulozyten, basophilen Granulozyten, T-Lymphozyten und Mastzellen in die nasale Mukosa erleichtert (Baraniuk, 1997). Die de-novo synthetisierten Prostaglandine und Leukotriene aktivieren temporär sogenannte group 2 innate lymphoid cells (ILC2s), welche die Infiltration von eosinophilen Granulozyten und die Schleimproduktion in der nasalen Mukosa vermitteln (Matsushita, Kato, Akasaki, & Yoshimoto, 2015). Zytokine wie GM-CSF und IL-5 verlängern das Überleben von eosinophilen Granulozyten (Pawankar & Ra, 1996). Die rekrutierten und eingewanderten Entzündungszellen werden aktiviert und setzen wiederum proinflammatorische Mediatoren frei, die die

allergische Entzündung vorantreiben (Dykewicz, 2003). Die Späte-Phase-Reaktion resultiert in Gewebszerstörung und Remodelling (Brozek et al., 2010).

Das Konzept der „minimal persistierenden Entzündung“ ist für die AR charakteristisch. Selbst wenn der Patient keiner oder nur einer geringen Allergenkonzentration ausgesetzt und symptomfrei ist, sind persistierende Entzündungsmediatoren in der nasalen Schleimhaut nachzuweisen (Ciprandi et al., 1995, Ricca et al., 2000, Lei, Zhu, Sun, & Dong, 2010).

1.2.3 Epidemiologie

Die AR gilt als ein weltweites Gesundheitsproblem mit steigender Prävalenz. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzte 2002 die Prävalenz allergischer Erkrankungen weltweit auf über 20%. Die global durchgeführte „Internationale Studie zu Asthma und Allergien im Kindesalter“ (ISAAC) Phase III zeigte einen stetigen Prävalenzanstieg allergischer Erkrankungen bei Kindern zwischen sechs und sieben Jahren. Bei Jugendlichen zwischen 13 und 14 Jahren war hingegen lediglich in Ländern mit zuvor geringer oder moderater Prävalenz allergischer Erkrankungen ein Anstieg zu verzeichnen. In Regionen, die 1998 in ISAAC Phase I eine hohe Prävalenz zeigten, blieb ein weiterer Anstieg aus (Asher et al., 2006).

Die vom Robert-Koch-Institut durchgeführte „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ von 2009 bis 2012 zeigt eine Lebenszeitprävalenz der AR von 12,6%. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen, wobei die geschlechterspezifischen Unterschiede im Alter von 14 bis 17 Jahren am größten sind. Mit zunehmendem Alter steigt die 12-Monats-Prävalenz konstant an. Laut „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) von 2013 zeigt sich bei Deutschen zwischen 18 und 79 Jahren eine Lebenszeitprävalenz (LZP) der AR von 14,8%. Damit ist sie die höchste unter anderen allergischen Erkrankungen (LZP Asthma bronchiale: 8,6%; LZP Kontaktekzeme: 8,1%; LZP Neurodermitis und Urtikaria: 3,5%). Frauen sind häufiger als Männer und jüngere Menschen häufiger als ältere von Allergien betroffen. In den letzten zehn Jahren allerdings ist die LZP der AR für beide Geschlechter aller Altersklassen in Deutschland auf gleichem Niveau geblieben.

Allergische Erkrankungen gewinnen im deutschen Gesundheitssystem zunehmend an Bedeutung. Der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zufolge, beliefen sich die Kosten für die Behandlung der AR im Jahr 2000 in Deutschland auf circa 240 Millionen Euro.

1.2.4 Klinik

Häufige Symptome der AR sind rezidivierendes Niesen, Juckreiz, wässrige Rhinorrhö und nasale Obstruktion (Bousquet et al., 2008, Brozek et al., 2010). Bei der saisonalen pollenbedingten AR stehen Niesen, Juckreiz und die Begleitkonjunktivitis im Vordergrund, wohingegen bei der perennialen milbenbedingten AR die nasale Obstruktion das Hauptsymptom ist (Binder, Holopainen, Malmberg, & Salo, 1982, Sibbald & Rink, 1991, Bousquet et al., 2008). Ein wichtiges Merkmal der AR ist die nasale Hyperreaktivität (Segboer et al., 2013). Hierbei führen unspezifische Stimuli, zum Beispiel Veränderungen der Körpertemperatur, zu einer verstärkten Antwort mit Folge der typischen allergischen nasal Symptome. Bei Gesunden verursachen diese Reize keine Symptomatik.

Laut Leitlinie „Allergische Rhinokonjunktivitis“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) von 2003 kann die AR mit folgenden Komorbiditäten assoziiert sein: Asthma, Sinusitis, Konjunktivitis, atopisches Ekzem, Nahrungsmittelallergie, rezidivierender Paukenerguss, Gedeihstörung, Zahn- und Kieferfehlstellung. Patienten mit AR haben ein 3,2-mal höheres Risiko an Asthma bronchiale zu erkranken als Patienten ohne AR (Pariente, LePen, Los, & Bousquet, 1997). Die nasale Obstruktion kann zu Schlafstörungen und somit zu Tagesmüdigkeit, Verminderung der Leistungsfähigkeit und zur Einschränkung der Lebensqualität führen (Muliol, Maurer, & Bousquet, 2008, Thompson, Sardana, & Craig, 2013). Über eine Erhöhung des Atemwegwiderstandes und Verkleinerung des pharyngealen Durchmessers durch Mundatmung haben Patienten mit AR ein höheres Risiko ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom zu entwickeln (Chirakalwasan & Ruxrungtham, 2014).

1.2.5 Diagnostik

Die Diagnostik der AR besteht aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Hauttests und der in-vitro-Diagnostik. Eine ausführliche Anamnese mit Eigen-, Familien-, Expositions- und Medikamentenanamnese erhebt die charakteristische Symptomatik und Komorbiditäten. Die klinische Untersuchung beinhaltet eine Inspektion der äußeren Nase, der Augen, der umgebenden Hautregionen, eine anteriore Rhinoskopie, sowie die Erhebung der Atopiezeichen (seitliche gelichtete Augenbrauen, hyperlineare Handmuster, dunkle Augenringe, Einrisse im Ohrfläppchen, doppelte Lidfalte). Da die anteriore Rhinoskopie meist nur eine eingeschränkte Sicht auf die vorderen Nasenabschnitte ermöglicht, gilt die Nasenendoskopie (flexibel oder starr) als zu

präferierendes Verfahren (Bolger & Kennedy, 1992). Es lassen sich hierbei mögliche Differentialdiagnosen, wie Nasenpolypen, Muschelhyperplasien, Septumdeviationen und Raumforderungen ausschließen. Typischerweise zeigen AR-Patienten neben einer schleimig-wässrigen Sekretion eine Schwellung der unteren, mitunter auch der mittleren Nasenmuscheln und eine bläulich-livide Verfärbung der nasalen Schleimhaut.

Zum Nachweis IgE-vermittelter allergischer Sofortreaktionen dienen der Pricktest und der serologische Nachweis spezifischer IgE-Antikörper. Vor allem wenn Hauttests aufgrund von Hauterkrankungen im Testbereich nicht möglich sind, bietet sich die in-vitro-Diagnostik an. Zwischen der Konzentration spezifischer IgE-Antikörper und der Schwere der allergischen Symptomen besteht allerdings keine Korrelation.

Laut Positionspapier „Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege“ der DGAKI von 2002 ist ein nasaler Provokationstest bei Unstimmigkeiten zwischen Symptomatik und Diagnostik indiziert. Das vermutete Allergen wird hierbei auf die nasale Schleimhaut aufgetragen. Unter kontrollierten Bedingungen wird die Sofortreaktion des Patienten analysiert. Aufgabe des Provokationstests ist es, Patienten mit einer aktuell klinisch relevanten Sensibilisierung (manifeste Allergie) von Patienten mit einer ausschließlichen Sensibilisierung, die also unter natürlichen Bedingungen symptomfrei sind (klinisch stumme Sensibilisierung), zu differenzieren.

1.2.6 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie der AR basiert auf Karenzmaßnahmen und der Arzneimitteltherapie. Die vollständige Karenz des ursächlichen Allergens kann allerdings schwierig sein. Bei Hausstaubmilbenallergikern wird dies u.a. durch das sogenannte „Encasing“ von Matratzen, Bettdecken und Kissen in semipermeable Hüllen versucht (German & Harper, 2002).

Zu den Arzneimitteln der ersten Wahl bei intermittierender und persistierender AR zählen Antihistaminika der zweiten und dritten Generation sowie topische Glukokortikosteroide. Antihistaminika der zweiten und dritten Generation antagonisieren über eine kompetitive Hemmung des H₁-Rezeptors die Wirkung des Mediators Histamin und reduzieren so die Histamin-vermittelten Beschwerden Niesen, Juckreiz, Rhinorrhö, sowie okuläre Symptome (Augenjuckreiz, Brennen, Augentränen, Rötung) (Bousquet et al., 2008, Sur & Scandale, 2010). Obwohl Antihistaminika auch die nasale Verstopfung günstig beeinflussen (Bachert, 2009), weisen intranasale Glukokortikosteroide diesbezüglich eine höhere Effektivität auf (Sur & Scandale, 2010).

Im Vergleich zu Antihistaminika der ersten besitzen die der zweiten und dritten Generation eine komplexere chemische Struktur, die den Übertritt über die Blut-Hirn-Schranke erschwert. Weniger unerwünschte zentralnervöse Effekte wie Sedierung sind die Folge (Bousquet et al., 2008, Sur & Scandale, 2010). Die topische Anwendung von Antihistaminika wie Azelastin-Nasenspray bietet den Vorteil einer höheren Medikamentenkonzentration an der Nasenschleimhaut. Unerwünschte Nebenwirkungen sind bitterer Nachgeschmack, Kopfschmerzen, Epistaxis, nasale Reizung und Sedierung (Sur & Scandale, 2010).

Topische Glukokortikosteroide gehören zu den wirksamsten Arzneimitteln in der Therapie der intermittierenden und persistierenden AR (Yáñez & Rodrigo, 2002, Bousquet et al., 2008). Substanzen wie Budesonid, Flunisolid, Fluocortinbutylester, Triamcinolonacetonid, Fluticasonpropionat und Mometasonfuroat verfügen gegenüber klassischen Glukokortikosteroiden (Hydrokortison, Prednisolon) über eine höhere Lipophilie (besserer Übertritt in die Schleimhäute) und Rezeptoraffinität. Über die Bindung an intrazelluläre Steroidrezeptoren wird die Freisetzung inflammatorischer Zytokine verhindert und der Einstrom von Entzündungszellen in die nasale Mukosa reduziert (Bousquet, Van Cauwenberge, Khaltaev, Aria Workshop Group, & World Health Organization, 2001). Alle nasalen Symptome einschließlich der nasalen Obstruktion und im bestimmten Maße auch assoziierte okuläre Symptome (Ratner et al., 2015) lassen sich vermindern. Die Wirkung tritt meist sieben bis acht Stunden nach Einnahme ein und das Wirkmaximum ist nach circa zwei Wochen erreicht (Bousquet et al., 2008), sodass eine kontinuierliche Gabe empfohlen wird. Aufgrund der systemischen Bioverfügbarkeit von <1% ist das Risiko für systemische Nebenwirkungen äußerst gering (Sastre & Mosges, 2012). Zwischen der Anwendung intranasaler Glukokortikosteroide und Wachstumsstörungen bei Kindern, Katarakt, sowie Verminderungen der Knochendichte wurde kein Zusammenhang gefunden (Demoly, 2008). Lokale Nebenwirkungen wie Epistaxis, Reizungen im Rachen und nasale Trockenheit weisen eine mit einem Placebo vergleichbare Inzidenz auf. Meist sind die Nebenwirkungen moderat ausgeprägt und selbstlimitierend (Sastre & Mosges, 2012).

Intranasale Dekongestiva sind Sympathomimetika, die über Bindung an alpha-adrenerge Rezeptoren vasokonstriktiv auf Gefäße in der Nasenschleimhaut wirken. Sie verbessern die nasale Verstopfung, nicht aber die anderen Symptome (Bousquet et al., 2008). Topische Dekongestiva sind nur für eine initiale, kurze additive Therapie indiziert. Von einer Langzeitanwendung über zehn Tage hinaus wird abgeraten, da es

zu Tachyphylaxie mit erneutem Anschwellen der Nasenschleimhaut und als Langzeitfolge zur sogenannten Rhinitis medicamentosa kommen kann (Graf, 2005, Bousquet et al., 2008).

Zur Gruppe der Cromone gehören die Substanzen Cromoglicinsäure und Nedocromil. Sie stabilisieren die Zellwände der Mastzellen und verhindern so deren Degranulation. Cromone müssen mehrmals täglich topisch (Nasenspray, Augentropfen) verwendet werden. Trotz ausreichender Sicherheit in ihrer Anwendung sind sie den Antihistaminika und Glukokortikosteroiden in ihrer Effektivität unterlegen (Bousquet et al., 2008, Sur & Scandale, 2010).

Leukotrienrezeptorantagonisten wie Montekulast hemmen entscheidende Komponenten der allergischen Entzündung. Auf alle nasalen und okulären allergischen Symptome (Bousquet et al., 2008) wirken Leukotrienrezeptorantagonisten im Vergleich besser als ein Placebo, aber schlechter als Antihistaminika und Glukokortikosteroide (Sur & Scandale, 2010). Eine Kombinationstherapie mit einem oralen Antihistaminikum ist ungefähr so wirksam wie eine Glukokortikosteroid-Monotherapie (Wilson, Orr, Sims, & Lipworth, 2001).

Intranasale Anticholinergika wie Ipratropium sind parasympholytisch und zeigen einen günstigen Effekt auf die wässrige Rhinorrhö (Bousquet et al., 2008, Sur & Scandale, 2010). Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, nasale Trockenheit und Epistaxis sind selten und in ihrer Schwere dosisabhängig (Bousquet et al., 2008, Sur & Scandale, 2010).

1.2.7 Allergenspezifische Immuntherapie

Die 1911 von Noon und Freeman erstmals eingeführte allergenspezifische Immuntherapie (AIT) (Noon, n.d.) stellt die einzige kausale Therapieoption der AR dar. Hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit zeigt eine AIT mit Inhalationsallergenen für die saisonale und perenniale AR gute Evidenzen (Bousquet, Lockey, & Malling, 1998). Sie lässt sich als subcutane (SCIT) oder sublinguale (SLIT) Therapie durchführen. Indiziert ist die AIT bei Vorliegen einer IgE-vermittelten Sensibilisierung mit positivem Hauttest und/oder Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Serum sowie typischen allergischen Symptomen bei Exposition. Insgesamt wird eine Therapiedauer von mindestens drei Jahren empfohlen (Bousquet, Van Cauwenberge, Khaltaev, Aria Workshop Group, & World Health Organization, 2001).

Subcutane Immuntherapie

Die subcutane Injektion eines Allergenextraktes an der Streckseite des Oberarms erfolgt nach obligater Zwischenanamnese durch einen allergologisch weitergebildeten Arzt. Da die meisten systemischen Nebenwirkungen in den ersten 30 Minuten nach Injektion auftreten (Cox, Larenas-Linnemann, Lockey, & Passalacqua, 2010), muss der Patient für diese Zeit unter ärztlicher Kontrolle bleiben. Notfallmedikamente für mögliche anaphylaktische Reaktionen müssen bereitstehen. Bei guter Verträglichkeit wird die Dosis des Allergenextraktes kontinuierlich nach Angaben des Herstellers gesteigert. Beim klassischen Applikationsschema wird nach anfänglicher Aufdosierung eine Injektion der Erhaltungsdosis pro Monat über drei Jahre durchgeführt.

Durch die Verabreichung kontinuierlich zunehmender Mengen eines Allergenextraktes wird eine immunologische und klinische Toleranz induziert (Bousquet et al., 2008). Die Anzahl der T_H1 -Zellen nimmt im Vergleich zu T_H2 -Zellen zu (Till, Francis, Nouri-Aria, & Durham, 2004). Wenige Tage oder Wochen nach AIT-Einleitung entstehen sogenannte regulatorische T-Zellen (T_{reg}) (Möbs et al., 2010, Hanci, Şahin, Muluk, & Cingi, 2016). Diese produzieren inhibitorische Zytokine wie Interleukin-10 (IL-10) und Transforming Growth Factor- β (TGF- β) (Jutel et al., 2003). IL-10 erhöht zudem die Konzentration der IgG4-Antikörper. Diese können als blockierende Antikörper die Allergenbindung an IgE stoppen. Man hat festgestellt, dass der Abfall allergenspezifischer IgE-Antikörper über Jahre nach AIT bestehen bleiben kann (Hanci, Şahin, Muluk, & Cingi, 2016). Desweiteren verhindert IL-10 die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus Mastzellen, Eosinophilen und T-Zellen (Hanci, Şahin, Muluk, & Cingi, 2016). Biopsien der Nasenschleimhaut zeigten nach erfolgter AIT eine reduzierte Anzahl basophiler und eosinophiler Granulozyten (Wilson et al., 2001).

Metaanalysen bestätigen die klinische Effektivität der SCIT sowohl für die AR als auch für Asthma bronchiale (Abramson, Puy, & Weiner, 1999). Verglichen mit einem Placebo haben Patienten mit SCIT weniger allergische Symptome und benötigen weniger Notfallmedikamente (Calderon et al., 2007). Einen präventiven Einfluss hat die SCIT auf Neusensibilisierungen (Purello-D'Ambrosio et al., 2001) und die Progression assoziierter allergischer Erkrankungen (Bousquet et al., 2008). Unerwünschte Spät- und Langzeitfolgen wurden nicht gefunden (Calderon et al., 2007).

Zu lokalen Nebenwirkungen einer SCIT gehören Rötung, Schwellung und Juckreiz um die Injektionsstelle. Systemische Nebenwirkungen können von mildem Asthma und milder Urtikaria bis zur lebensbedrohlichen Anaphylaxie reichen. Die World Allergy Organization schlug 2010 eine neue einheitliche Schweregradeinteilung vor (Grad 1:

Symptom eines Organsystems vorhanden bis Grad 5: Tod). Die Häufigkeit systemischer Reaktionen pro Injektion liegt in Europa bei 0,3% (Cox, Larenas-Linnemann, Lockey, & Passalacqua, 2010).

Sublinguale Immuntherapie

Eine Alternative zur SCIT ist die SLIT (Bousquet et al., 2008). Bei der SLIT erfolgt die tägliche Gabe des Allergenextraktes selbständig durch den Patienten in seinem häuslichen Umfeld. Für ein bis zwei Minuten wird der Extrakt unter der Zunge gehalten und danach geschluckt. Innerhalb von 15 bis 30 Minuten tritt der Allergenextrakt in die orale Mukosa über (Mascarell et al., 2008). Dort wird er von antigenpräsentierenden Zellen (Langerhanszellen, dendritischen Zellen, Makrophagen) erkannt, aufgenommen, prozessiert und nach Wanderung in zervikale Lymphknoten und Tonsillen naiven CD4+ T-Zellen präsentiert. Die CD4+ T-Zellen induzieren ihrerseits IL-10 produzierende T_{reg}-Zellen.

Lokale Nebenwirkungen, wie Juckreiz und Schwellungen im Mundraum, sind häufig, aber nicht anhaltend (Radulovic, Calderon, Wilson, & Durham, 2010) und bedürfen in der Regel keiner weiteren Medikation. Von systemischen Reaktionen wurde bisher wenig berichtet (Aboshady & Elghanam, 2014).

Die Wirksamkeit der SLIT wurde über Jahre kontrovers diskutiert. Eine Cochrane-Metaanalyse ergab eine signifikante Besserung der allergischen Symptome und eine Reduzierung des Medikamentenverbrauchs (Wilson, Torres, & Durham, 2003, Wilson, Lima, & Durham, 2005). Auch bei Kindern ist die SLIT im Vergleich zu Placebo effektiver (Olaguíbel & Alvarez Puebla, 2005, Penagos et al., 2006). Laut S2k-Leitlinie der DGAKI zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen von 2014 kann bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis durch Pollen- oder Milbenallergene sowohl die SCIT, als auch die SLIT durchgeführt werden (Pfaar et al., 2014).

1.3 Der Geruchssinn

1.3.1 Periphere Anatomie und Physiologie des Geruchssinns

Die Nasenhaupthöhle wird nach kranial durch die Lamina cribrosa des Siebbeins (Os ethmoidale) und nach kaudal durch den harten Gaumen begrenzt. Das Nasenseptum (Septum nasi) teilt die Nasenhaupthöhle sagittal in zwei Hälften. Nach lateral besteht die Begrenzung jeweils aus den drei Nasenmuscheln (Concha nasalis superior, media,

inferior) und den Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales). Die Nasenhaupthöhlen gehen nach dorsal über die „inneren Nasenlöcher“ (Choanae) in den Nasenrachen (Nasopharynx, Epipharynx) über. Das Septum nasi besteht aus einem vorderen knorpeligen und einem hinteren knöchernen Anteil. Die obere und mittlere Nasenmuschel sind vorgewölbte Knochenlammellen des Os ethmoidale. Der obere Nasengang (Meatus nasi superior) liegt zwischen oberer und mittlerer Nasenmuschel. In ihn drainieren die hinteren Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales posteriores). In den mittleren Nasengang (Meatus nasi medius), der zwischen der mittleren und unteren Nasenmuschel liegt, drainieren die vorderen Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales anteriores), die Stirnhöhle (Sinus frontalis) und die Kieferhöhle (Sinus maxillaris). Die Concha nasalis inferior ist ein eigener Knochen. Kaudal dessen und kranial des Gaumens liegt der untere Nasengang (Meatus nasi inferior). In ihm endet der Tränenkanal (Ductus nasolacrimalis).

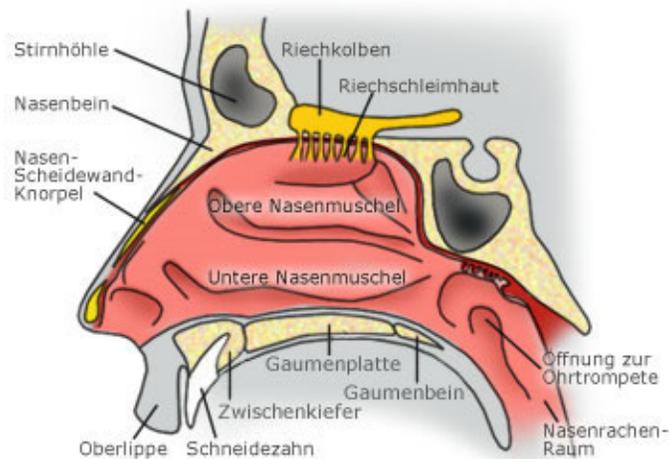


Abbildung 1: Aufbau der Nasenhöhle und Lage der Riechschleimhaut aus <https://1997einstein.files.wordpress.com/2013/04/nase2.jpg>

Die Nasenhaupthöhle wird vom respiratorischen Flimmerepithel ausgekleidet. Dieses hat die Aufgabe, die eingeatmete Luft in der Nasenhöhle zu erwärmen, zu säubern und anzufeuchten (Bert Ph M Menco, 2003).

Daneben findet sich kranial in der Nasenhaupthöhle das olfaktorische Neuroepithel. Es befindet sich im oberen Nasenseptumanteil und dehnt sich bis zur mittleren Nasenmuschel aus (Leopold et al., 2000). Es umfasst ein Areal von circa 2 cm² (Moran, Rowley, Jafek, & Lovell, 1982).

Das mit einer mukösen Schicht bedeckte olfaktorische Neuroepithel liegt einer Lamina propria auf und besteht aus folgenden Zelltypen: Stützzellen, Basalzellen und olfaktorische Rezeptorneurone (ORN). Die Lamina propria selbst enthält Axone, Blutgefäße, Bindegewebe und Bowman-Drüsen.

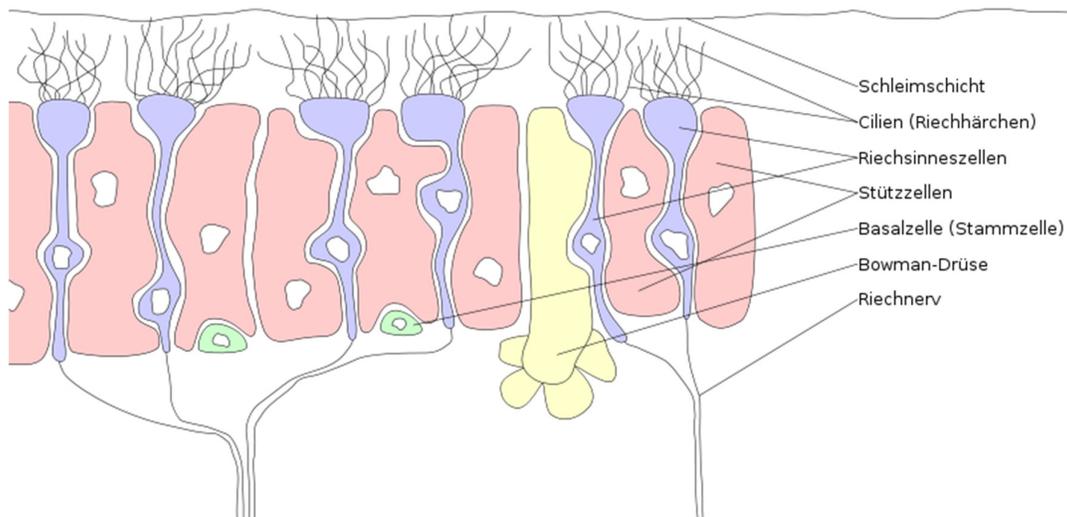


Abbildung 2: Schematischer Aufbau des olfaktorischen Neuroepithels aus <https://de.wikipedia.org/wiki/Riechschleimhaut>

Die Stützzellen sitzen der Lamina propria auf und strecken sich durch das gesamte Neuroepithel. Sie besitzen einen ovalen, elongierten Zellkern und Mikrovilli, die an der mukösen Oberfläche enden. Neben der Phagozytose von Zelltrümmern (Suzuki et al., 1995) besteht ihre Aufgabe darin, den Wasser- und Ionenhaushalt des umliegenden Mukus aufrecht zu erhalten. Dazu besitzen ihre Mikrovilli amiloridsensitive Natriumkanäle (Menco et al., 1998) und Aquaporin 3 (Verkman and Mitra, 2000).

Bei den Basalzellen wird zwischen kugelförmigen Basalzellen (GBC: globose basal cells) und horizontalen Basalzellen (HBC: horizontal basal cells) unterschieden. Beide haben einen Durchmesser von 4-7 μm und einen runden zentral gelegenen Zellkern. Die HBC liegen der Basalmembran direkt auf und werden von einer Schicht aus GBCs bedeckt. GBCs fungieren als multipotente Stammzellen des olfaktorischen Neuroepithels (Chen et al., 2014), aber auch HBC können alle Zellen des Epithels generieren (Iwai et al., 2008).

Die ORN sind schlanke bipolare Zellen. Ihre Zellkörper befinden sich in den unteren zwei Dritteln des Epithels. In Richtung Epitheloberfläche geben die ORN jeweils einen dendritischen Fortsatz mit einer 1-2 μm breiten kugelförmigen oder zylindrischen dendritischen Endigung ab. Unterhalb der dendritischen Endigungen befindet sich ein

Komplex aus tight junctions, der diese an benachbarte Stützzellen anheftet und Stützzellen untereinander verbindet (Menco, 1988). Die dendritischen Endigungen besitzen sensorische Zilien, die senkrecht in den darüberliegenden Schleim hineinragen. Jedes circa 50µm lange Zilium besteht aus einem kurzen proximalen und einem längeren distalen Teil, wobei letzterer parallel zur Epitheloberfläche verläuft. Der proximale Teil des Ziliums weist im Inneren eine 9+2-Konfiguration auf; das heißt, dass neun Mikrotubulipaare um ein Mikrotubulipaar angeordnet sind. Die Zilien sind unbeweglich, da den neun Doubletten das Protein Dynein fehlt. Die Zilien der ORN tragen olfaktorische Rezeptoren (OR), die Duftmoleküle spezifisch binden (Rawson & Yee, 2006). Dadurch, dass jedes ORN 1-30 Zilien besitzt (Jenkins et al., 2009) wird die Kontaktfläche der ORN für Duftmoleküle um den Faktor 40 vergrößert (Menco, 1992).

Die Genfamilie, die für die OR codiert, gehört mit einem Anteil von 1% des gesamten menschlichen Genoms zu den größten humanen Genfamilien (Buck & Axel, 1991). Es wurden circa 350 verschiedene funktionsfähige OR-Gene im Menschen gefunden. Obwohl jeder Mensch über etwa die gleiche Anzahl intakter OR-Gene verfügt, ist die Zusammenstellung der OR für jeden individuell und charakteristisch wie ein genetischer Fingerabdruck (Menashe, Man, Lancet, & Gilad, 2003).

In entgegengesetzter Richtung zur Epitheloberfläche geben die ORN jeweils ein unverzweigtes, unmyelinisiertes, 0,1-0,7µm breites Axon ab. Kleine Bündel aus Axonen mehrerer ORNs ziehen durch die Basalmembran und verbinden sich jenseits dieser zu den Fila olfactoria. Die Fila olfactoria sind von Schwann-Zellen umhüllt und ziehen durch Löcher der Lamina cribrosa zum Bulbus olfactorius.

Die Bowman-Drüsen der Lamina propria produzieren mit ihren serösen Drüsenzellen einen Schleim, der durch Kontraktion von Aktinfilamenten in den Drüsengang abgegeben und in Richtung Epitheloberfläche befördert wird (Bert Ph M Menco, 2003). Die Bowman-Drüsen schaffen zusammen mit den Stützzellen das für die olfaktorische Signaltransduktion erforderliche Milieu (Getchell and Getchell, 1992).

Duftmoleküle erreichen beim Einatmen durch die Nase mittels turbulenter Luftströmungen das Riechepithel. Neben diesem orthonasalen Riechen gibt es auch das sogenannte „retronasale Riechen“. Hierbei wird bei der Ausatmung und Nahrungsaufnahme ein Luftstrom erzeugt, der die Duftmoleküle von der Mundhöhle über den Nasenrachen zur Riechschleimhaut leitet. Da die Riechschleimhaut mit einem Schleim bedeckt ist, müssen die Duftmoleküle diesen erst passieren, um an die ORs binden zu können. Hydrophilen Duftmolekülen gelingt dieses leicht; hydrophobe

Duftmoleküle hingegen benötigen für die Passage sogenannte „odorant-binding“-Proteine.

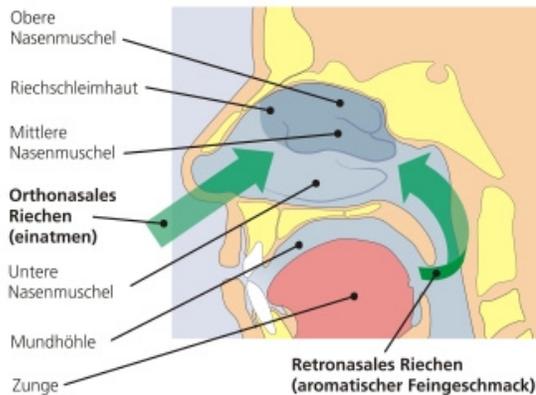


Abbildung 3: Ortho- und retronasales Riechen aus <http://hno.uk-koeln.de/de/patienten/krankheitsbilder/nase-1/riechen-schmecken>

Die olfaktorische Signaltransduktion beginnt, wenn ein Duftmolekül an einen G-Proteingekoppelten Rezeptor im Zilium eines ORN bindet und das G-Protein aktiviert wird. An der α -Untereinheit dieses aktivierten G-Proteins findet daraufhin ein Austausch von gebundenem GDP zu GTP statt. Die mit GTP-beladene α -Untereinheit löst sich vom OR, diffundiert zu einer Adenylatcyclase und aktiviert diese. Eine Studie mit transgenen Mäusen zeigte, dass vor allem die Adenylatcyclase vom Typ III eine große Rolle bei der olfaktorischen Signaltransduktion spielt (Wong et al., 2000). Die Adenylatcyclase produziert aus ATP cAMP, sodass die cAMP-Konzentration in der Zelle ansteigt und sich CNG-Kanäle (cyclic nucleotide-gated ion channel) öffnen. Durch die geöffneten CNG-Kanäle strömen Natrium- und Calciumionen ins Zellinnere und depolarisieren die Zelle (Brunet, Gold, & Ngai, 1996). Die initiale Depolarisation wird durch die Öffnung von Calcium-abhängigen Chloridkanälen und einem folgenden Chloridausstrom verstärkt (Stephan et al., 2009). Das entstandene elektrische Signal wird über das Axon des ORN bis zum Bulbus olfactorius weitergeleitet.

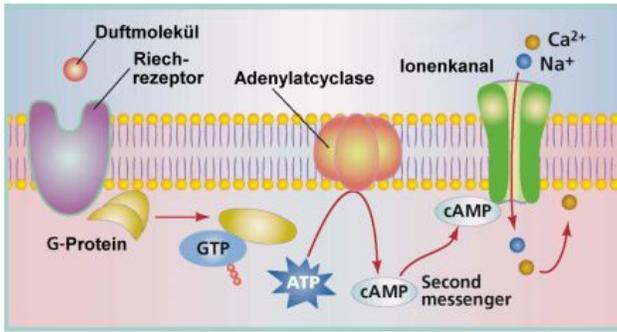


Abbildung 4: Olfaktorische Signaltransduktion aus <http://www.cphys.ruhr-uni-bochum.de/mechanismen.htm>

1.3.2 Zentrale Anatomie und Physiologie des Geruchssinns

Die Fila olfactoria ziehen zum Bulbus olfactorius, einer paarig angelegten Ausstülpung der Großhirnrinde. Der Bulbus olfactorius liegt der Lamina cribrosa des Os ethmoidale kranial auf und befindet sich direkt unterhalb des Frontalhirns (Lobus frontalis). Er hat folgenden histologischen Aufbau (von außen nach innen): Schicht der Axone von ORN, Schicht der Glomeruli, äußere plexiforme Schicht, Mitralzellschicht, innere plexiforme Schicht, Körnerzellschicht.

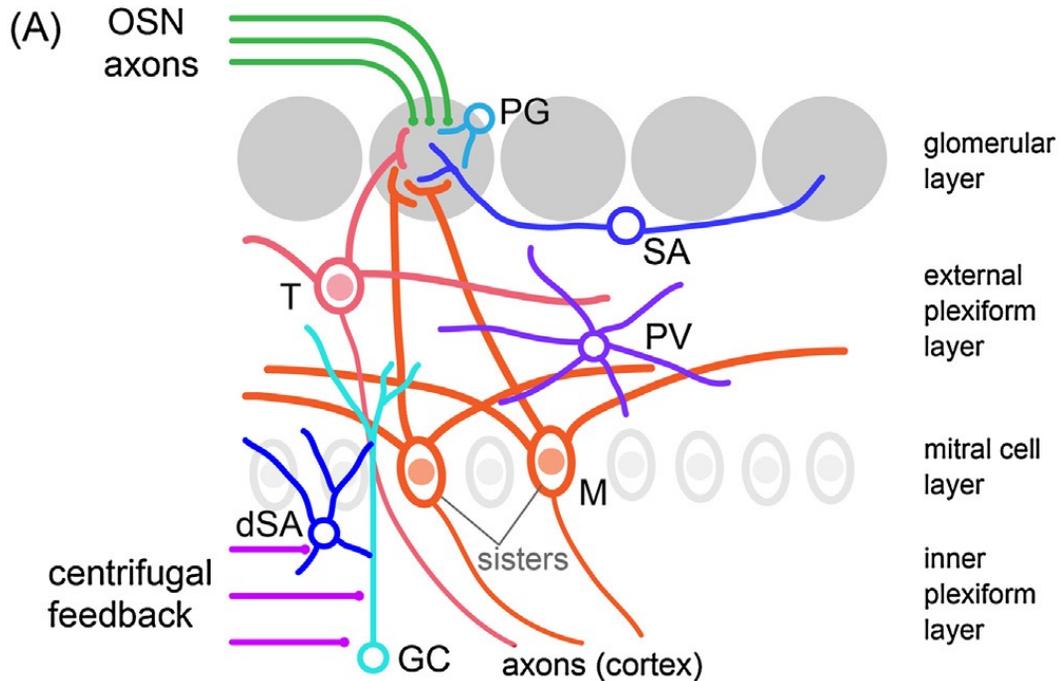


Abbildung 5: Schematischer Aufbau des Bulbus olfactorius, (Imai, 2014) (OSN Axons= Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone, PG= periglomeruläre Zelle, SA= kurze Axonzelle, T= Büschelzelle, PV= Interneuron, M= Mitralzelle, GC= Körnerzelle, glomerular layer= Schicht der Glomeruli, external plexiform layer= äußere plexiforme Schicht, mitral cell layer= Mitralzellschicht, internal plexiform layer= innere plexiforme Schicht)

Im Bulbus olfactorius sind sogenannte Glomeruli, kugelförmige funktionelle Einheiten, zu finden. In ihnen bilden die Axone der Fila olfactoria mit den Dendriten der Mitralzellen Synapsen, sodass die Geruchsinformation an ein zweites Neuron, die Mitralzelle, weitergeleitet wird. Jedes ORN exprimiert einen einzigen olfaktorischen Rezeptortyp. Die ORN mit demselben Rezeptortyp konvergieren auf einen Glomerulus (Mombaerts et al., 1996). Die hohe Konvergenz bedeutet einerseits eine Informationsreduktion und dient der Identifikation einzelner Gerüche. Andererseits kann die Sensitivität gering konzentrierter Duftmoleküle erhöht werden (Albrecht & Wiesmann, 2006).

Durch verschiedene Interneurone, wie Körnerzellen oder periglomerulären Zellen, wird die Reizweiterleitung der Mitralzellen modifiziert. Als Tractus olfactorius übermitteln die Axone der Mitralzellen die Geruchsinformation an den olfaktorischen Cortex. Erste Verarbeitungsstationen sind der Nucleus olfactorius anterior, der piriforme Cortex, die Amygdala und der entorhinale Cortex. Die orbitofrontale Rinde, der Hippocampus, das anteriore Cingulum, der insuläre Cortex und der Nucleus accumbens sind nachgeschaltet.

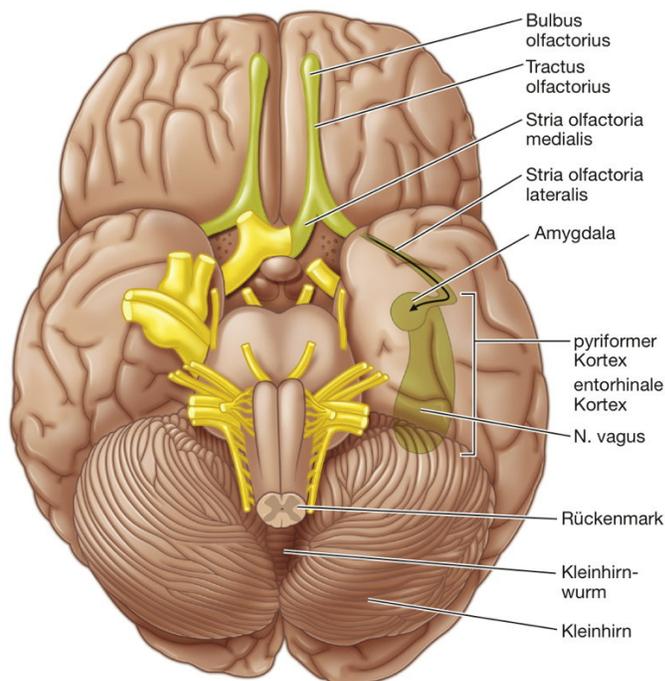


Abbildung 6: Zentrale Strukturen des Geruchssinns aus Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage, Abbildung 29-3

Die Signalweitergabe vom Bulbus olfactorius zur Amygdala und dem piriformen Cortex erfolgt ohne Verschaltung im Thalamus. Der orbitofrontale Cortex und die Amygdala

sind an der Emotionsverarbeitung und dem assoziativen Lernen beteiligt. Der entorhinale Cortex und der Hippocampus sind wichtige Strukturen des Langzeitgedächtnisses sowie des episodischen Gedächtnisses. So ist zu erklären, dass manche Gerüche Emotionen hervorrufen und emotionale Erinnerungen wachrufen (Kadohisa, 2013).

2. Patienten und Methodik

2.1 Patienten mit allergischer Rhinitis

Nach Einholung eines positiven Ethikvotums durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg am 08.10.2012 begann die Studie im Januar 2013. Die Rekrutierung aller Studienteilnehmer wurde von Januar 2013 bis April 2014 durchgeführt.

Teilnehmer der Studie waren 13 Patienten mit AR mit einem allergenspezifischen Beschwerdemaximum im Frühjahr (Birkenpollenallergiker) oder Sommer (Gräserpollenallergiker), die eine AIT erhalten sollten. Als Kontrollpersonen dienten zehn Patienten mit AR mit einem allergenspezifischen Beschwerdemaximum im Frühjahr oder Sommer, die nur symptomatisch therapiert wurden. Die Sensibilisierung wurde mit Hilfe des Pricktests und der Messung der Serumkonzentration birkenpollen- oder gräserpollenspezifischer IgE-Antikörper (CAP-Klasse ≥ 1) ermittelt. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren und eine von den Studienteilnehmern unterschriebene Zustimmungserklärung.

Ausschlusskriterien der Studie waren ein bestehender Kinderwunsch, Schwangerschaft, sonstige Kontraindikationen gegen eine AIT mit Aeroallergenen (wie aktive Autoimmunerkrankungen, Malignome, β -Blocker- oder ACE-Hemmer-Therapie), mangelnde oder fehlende Compliance und ein Zigarettenkonsum von mehr als zehn Zigaretten pro Tag.

Die 13 Patienten, die eine AIT erhalten sollten, wurden im Allergiezentrum-Hessen (AZH) des Universitätsklinikums Marburg acquiriert. Die zehn Kontrollprobanden, die zwar an einer AR litten, allerdings keine AIT erhielten, wurden aus dem Bekanntenkreis rekrutiert. Bei ihnen wurde die Sensibilisierung gegen Birken- oder Gräserpollen bereits lange vor der Studie meist durch den jeweiligen Hausarzt diagnostiziert. Um die Aktualität der Sensibilisierung gegen das entsprechende Allergen nachweisen zu können, wurden Pricktestung (zwischen Januar 2012 und Dezember 2013) und Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper (zwischen Januar 2012 und Oktober 2013) im Rahmen der Studie erneut durchgeführt.

Die Patienten der zwei Gruppen wurden in einem ärztlichen Gespräch über den Studieninhalt, den Studienablauf und mögliche Risiken informiert. Sie erhielten ein Aufklärungsblatt, in dem die projektbedingten Handlungen (Testung des Riechvermögens, Erhebungsbögen) erläutert wurden. Schriftlich und mündlich wurden

die Patienten über die Freiwilligkeit der Studienteilnahme und deren mögliche Beendigung zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen aufgeklärt. Alle Studienteilnehmer erklärten ihr schriftliches Einverständnis.

15 der Studienteilnehmer waren weiblich, acht männlich. Sieben der AIT-Patienten erhielten eine SCIT mit Gräserpollenextrakt und sechs Patienten eine SCIT mit Birkenpollenextrakt. Von den insgesamt 23 Patienten hatte bisher keiner einen Riechverlust erlitten oder eine Nasenoperation vornehmen lassen. Bei keinem Patienten lag eine Parosmie (qualitative Riechstörung, bei der Gerüche als fälschlich unangenehm empfunden werden) oder Phantosmie (Geruchswahrnehmung in Abwesenheit eines Geruchsstoffes) vor. Ein Patient litt unter einer Hypothyreose und ein Patient unter arterieller Hypertonie. Weitere Begleiterkrankungen, wie Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Depression oder Parkinson lagen bei keinem Patienten vor. Ebenso litt kein Patient unter starkem Gewichtsverlust (Gewichtsverlust von über 10% des Körpergewichts in den letzten sechs Monaten). Drei von 23 Patienten waren Raucher, wobei der Verbrauch im Median bei 8,3 Zigaretten pro Tag lag. Zehn Patienten bestätigten einen regelmäßigen Alkoholkonsum (durchschnittlich zwei Mal pro Woche). Sechs Patienten gaben eine Nahrungsmittelunverträglichkeit (Nüsse, Steinobst, Sellerie, Karotten, Zitrusfrüchte, Lactose, Tomaten) und vier Patienten eine Medikamentenunverträglichkeit (Aspirin, Penicilline) an. Neun Patienten nahmen regelmäßig Medikamente ein (hormonelle Verhütungsmittel, Antihypertensiva, L-Thyroxin). Eine antiallergische Bedarfsmedikation wurde von allen Patienten bejaht. Die angegebenen Bedarfsmedikamente gehören der Gruppe der Antihistaminika, β 2-Sympathomimetika und Glukokortikosteroiden an. Die Patienten wurden daraufhingewiesen, zwei Wochen vor Riechtestung keine antiallergischen Medikamente einzunehmen.

Die Altersspanne, das mediane Alter zu Beginn der Studie, die mediane Größe und das mediane Gewicht, die Geschlechterverteilung, die Anzahl und Art der Sensibilisierungen der AIT-Patienten und der Kontrollgruppe (KG), sowie die medianen Ergebnisse der serologischen Diagnostik und Pricktestung zeigt Tabelle 1. Alle Studienpatienten wiesen für das entsprechende Allergen der klinisch und für die AIT relevanten Allergie einen positiven Wert des spezifischen IgEs (mindestens CAP-Klasse 2: 0,70- 3,50 kUA/l) und eine positive Hautreaktion im Pricktest (mindestens Hautreaktion 1) auf. Sechs der zehn Kontrollprobanden und acht der 13 AIT-Patienten gaben an, an mehr als nur einer Allergie zu leiden.

	AIT (n=13)	KG (n=10)
Altersspanne in Jahren	18-54	22-47
Medianes Alter in Jahren	28	24
Mediane Größe in cm	168	173
Medianes Gewicht in kg	65	71
Geschlecht		
männlich	5	3
weiblich	8	7
Art der vorbestehenden Allergien		
Gräserpollenallergie	10	10
Birkenpollenallergie	8	3
Hausstaubmilbenallergie	4	2
Serologische Diagnostik		
medianer Wert des spezifischen IgE Lieschgraspollen in kUA/l	6,87	25,45
medianer Wert des spezifischen IgE Birkenpollen in kUA/l	7,91	9,94
Pricktestung		
Hautreaktion bei Applikation von Gräserpollen	2	3
Hautreaktion bei Applikation von Birkenpollen	1	1

Tabelle 1: Zusammensetzung der Patientinnen und Patienten mit allergischer Rhinitis (AIT= Patienten, die eine AIT erhalten; KG= Kontrollgruppe)

2.2 Studiendesign

Das Riechvermögen der AIT-behandelten Birken- und Gräserpollenallergiker wurde zu drei Zeitpunkten mittels Sniffin' Sticks Testbatterie gemessen: vor Beginn der AIT (Herbst/Winter) außerhalb der Pollenflugsaison, zur darauf folgenden Saison des jeweils für die AIT klinisch relevanten Pollenflugs (Frühjahr/Sommer) und ein Jahr nach Einleitung der AIT außerhalb der Pollenflugsaison. Die Kontrollgruppe aus Birken- und Gräserpollenallergiker wurde entsprechend zu den ersten zwei Zeitpunkten gemessen.

Der erste und der dritte Messzeitpunkt lagen außerhalb der Saison des klinisch relevanten Pollenflugs und auch außerhalb der Saison des Pollenflugs der saisonalen Zweitallergie. Die zweite Messung der AIT-Patienten war während der Saison der für die AIT-relevanten Allergie und außerhalb der Pollenflugsaison der saisonalen Zweitallergie.

Zusätzlich zu jeder Riechtestung wurde den Patienten ein Erhebungsbogen ausgehändigt, in dem sie zu den jeweiligen Messzeitpunkten ihre Symptome subjektiv einschätzen sollten. Der Erhebungsbogen 1 wurde zum ersten Messzeitpunkt und der Erhebungsbogen 2 jeweils zum zweiten und dritten Messzeitpunkt von den AIT-Patienten ausgefüllt. Die Durchführung des Riechtests dauerte circa 30 bis 40 Minuten und das Ausfüllen der Fragebögen circa 10 Minuten.

	AIT	KG
1. Messung	vor AIT-Einleitung (Herbst/ Winter)	vor Pollenflugsaison (Herbst/ Winter)
2. Messung	während 1. therapierelevanter Pollenflugsaison nach AIT- Einleitung (Frühjahr/ Sommer)	während 1. Pollenflugsaison (Frühjahr/ Sommer)
3. Messung	1 Jahr nach AIT-Einleitung (Herbst/ Winter)	

Tabelle 2: Messzeitpunkte der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG)

2.3 Riechtest

2.3.1 Allgemeine Informationen zum Testverfahren

Das Messverfahren der Sniffin' Sticks Testbatterie erfasst in drei gesonderten Untersuchungen die Riechschwelle, die Duftdiskrimination und die Duftidentifikation. Die drei Subtests werden in ebengenannter Reihenfolge durchgeführt, wobei die Augen des Patienten bei den ersten beiden Tests durch eine Schlafmaske abgedeckt werden. Die Durchführung des Riechtests fand im Rahmen dieser Studie stets in demselben ruhigen und gut belüfteten Raum des AZH statt.

Bei der Untersuchung des Riechvermögens mithilfe der Sniffin' Sticks werden sogenannte Riechstifte verwendet. Diese sind mit 4mL flüssigem, in Propylenglykol gelöstem Duftstoff befüllt. Nach Abnehmen der Verschlusskappe wird ein Riechstift für

drei Sekunden circa 2 cm unter die Nase des Patienten gehalten. Ein zeitlicher Abstand von 20 Sekunden zwischen der Präsentation einzelner Düfte sollte hierbei eingehalten werden. Der Untersucher hält die Ergebnisse auf einem vorgefertigten Ergebnisblatt fest. Dem Patienten wird sowohl während als auch nach der Messung keinerlei Hinweis auf die Richtigkeit seiner Entscheidung gegeben. Dies ist wichtig, da die Messung des Riechvermögens im Rahmen dieser Studie zu mehreren Zeitpunkten vorgenommen wurde und eine Verzerrung der Ergebnisse verhindert werden sollte.



Abbildung 7: Sniffin' Sticks Testbatterie aus <http://smelltest.eu/en/product/burghart-extended-test-smelltest-sniffin-sticks/>

2.3.2 Erfassung der Riechschwelle

Ziel dieses Subtests ist es, die Schwelle des Patienten zu ermitteln, ab welcher er den Duft von n-Butanol wahrnimmt. Es werden hierzu 16 Riechstifte-Triplets verwendet. Jedes dieser 16 Triplets besteht aus zwei geruchlosen, lediglich Lösungsmittel enthaltenden, Stiften und einem Stift mit n-Butanol in 16 verschiedenen Konzentrationen (von 4% bis 0,00012%). Zu Beginn wird dem Patienten der n-Butanol-Stift mit der höchsten Konzentration von 4% präsentiert. Da die Aufgabe des Patienten im weiteren Verlauf sein wird, unter einem Triplet den Stift mit n-Butanol zu erkennen, ist es wichtig ihn mit diesem Duft vertraut zu machen.

Die eigentliche Messung der Riechschwelle beginnt dann mit der Präsentation des Triplets mit der stärksten Verdünnung und somit geringsten Konzentration von n-

Butanol (Triplet 16). Die Anweisung des Untersuchers an den Probanden lautet: „Ihre Aufgabe ist es, aus folgenden drei Stiften den zu erkennen, der anders als die anderen zwei Stifte riecht und dem im Vorfeld präsentierten Duft am ähnlichsten ist“. Der Untersucher erkennt den Stift mit n-Butanol an einer roten Markierung und hält diesen stets an wechselnder Stelle innerhalb des Triplets unter die Nase des Patienten. Da der Patient verblindet ist, kann er die Stifte und Markierungen nicht erkennen. In aufsteigender Verdünnungsreihe werden die weiteren Triplets jeweils präsentiert, bis der Patient den Stift mit n-Butanol desselben Triplets zweimal hintereinander richtig identifiziert und genannt hat. Auf dieser entsprechenden Verdünnungsstufe ergibt sich der Startpunkt der Messung (Spalte 1). Danach erfolgen die Präsentationen der Triplets in absteigender Verdünnungsreihe, bis der Patient den n-Butanol-Stift nicht mehr richtig identifiziert. Das Nicht-richtig-Identifizieren bildet den ersten Wendepunkt der Messung (Spalte 2). Der zweite Wendepunkt der Messung (Spalte 3) wird durch erneutes zweimaliges richtiges Identifizieren des n-Butanol-Stiftes aus demselben Triplet nach Präsentation in aufsteigender Reihenfolge definiert. Anschließend werden die Riechstifte weiter in auf- und absteigender Verdünnungsreihe angeboten. Pro Spalte der Lösungstabelle wird ein Wendepunkt eingetragen, sodass sich insgesamt ein Startpunkt und sechs Wendepunkte ergeben. Den Wert für die Erkennungsschwelle des Riechvermögens ermittelt sich aus dem Mittelwert der letzten vier Wendepunkte. Es kann folglich ein Wert zwischen 1 und 16 erreicht werden.

	Spalte	1	2	3	4	5	6	7
Verdünnung	1							
	2							
	3							
	4							XX
	5			XX		XX		-
	6	XX		-	-		X-	
	7		XX	X-				
	8	-	X-					
	9							
	10	X-						
	11							
	12	-						
	13							
	14	-						
	15							
	16	-						

Ergebnis:
 $(6 + 5 + 6 + 4) : 4 = 5,25$

Abbildung 8: Testblatt zur Evaluation der Riechschwelle

2.3.3 Erfassung der Duftdiskrimination

Duftdiskrimination bedeutet Differenzierung zwischen überschwelligen Düften. Der Test besteht aus 16 Stifte-Triplets, wobei zwei Stifte mit demselben und ein Stift mit einem anderen überschwelligen Duft befüllt sind. Der Stift mit dem andersartigen Duft wird durch eine grüne Markierung am Stifende für den Untersucher kenntlich gemacht. Erneut trägt der Patient eine Maske, damit er die Markierung nicht sehen kann. Auch in diesem Test wird dieser Stift in wechselnder Reihenfolge innerhalb des Triplets angeboten. Der Patient soll den andersartigen Duft des Triplets identifizieren. Bei der Duftdiskrimination wird jedes Triplet nur einmal angeboten. Der Patient muss sich für einen Stift entscheiden (1, 2 oder 3). Bei richtiger Identifizierung (Stift mit grüner Markierung) wird ein Wert von einem Punkt vergeben. Stifte mit roter oder blauer Markierung ergeben keinen Punkt. Insofern kann sich ein Wert zwischen 0 und 16 beim Diskriminationstest ergeben.

beidseitige Testung

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

Abbildung 9: Testblatt zur Evaluation der Duftdiskrimination

2.3.4 Erfassung der Duftidentifikation

Bei diesem Test werden 16 überschwellige Düfte in Einzelstiften identifiziert. Kurz vor Präsentation eines Stiftes liest der Untersucher aus der entsprechend bezifferten Zeile der unten dargestellten Tabelle vier Antwortmöglichkeiten für den Duft vor. Der Patient muss sich für eine Antwortmöglichkeit entscheiden, wobei nur eine richtig ist. Bei der Testung kann der Patient sehen; es wird keine Maske aufgesetzt. Der Patient kann zwischen 0 und 16 Stiften richtig identifizieren und erhält dementsprechend 0 bis 16 Punkte.

beidseitige Testung

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuß	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritz	Gummibär	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin

9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
12	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Abbildung 10: Testblatt zur Evaluation der Duftidentifikation

2.3.5 Auswertung der Sniffin' Sticks Testbatterie

Der Gesamtscore SDI der Sniffin' Sticks ist die Summe der Werte der drei Untertests (SDI= Schwellenwert + Diskriminationswert + Identifikationswert). Für die Untertests gelten folgende Punktspannen: beim Schwellenwert kann ein Wert zwischen 1 und 16, bei der Diskrimination und Duftidentifikation jeweils ein Wert zwischen 0 und 16 Punkten erreicht werden. Der Gesamtscore kann somit zwischen 1 und 48 Punkten liegen. Im Englischen wird für den Gesamtscore SDI die Abkürzung TDI (*composite score as the sum of results for threshold, discrimination and identification*) verwendet. Im weiteren Verlauf der Arbeit wird einheitlich die Abkürzung SDI benutzt.

Hummel et al. publizierten 2007 anhand von 3282 Studienteilnehmern Normdaten für das Riechvermögen von Frauen und Männern in vier verschiedenen Altersgruppen. Die zehnte Perzentile von 16 bis 35 jährigen Frauen oder Männern wird als Grenze zwischen Normosmia und Hyposmia/Anosmie definiert (Hummel, Kobal, Gudziol, & Mackay-Sim, 2007).

		Frauen				Männer			
		THR	DIS	ID	SDI	THR	DIS	ID	SDI
Altersgruppe A 5–15 Jahre									
N		25	25	59	25	17	17	51	17
Mittelwert		6,59	12,32	11,75	30,67	7,22	11,71	12,41	30,87
SD		2,23	1,70	1,77	3,60	2,59	1,57	1,77	4,79
Minimum		2,75	10	6	24,50	4,00	9	8	23,00
Maximum		13,5	16	15	36,50	12,00	14	16	40,00
Perzentile	5	3,13	10	8	24,58	4,00	9	8	23,00
	10	4,30	10	9	24,90	4,00	9,8	10	23,80
	25	5,00	11	11	27,75	5,00	10	12	27,88
	50	6,00	12	12	31,00	6,75	12	13	31,50
	75	8,00	14	13	33,88	9,00	13	14	32,88
	90	9,35	15	14	35,60	12,00	14	14	40,00

	95	12,3	15,7	14	36,28	12,00	14	15	40,00
Altersgruppe B 16–35 Jahre									
N		760	741	827	704	579	587	672	552
Mittelwert		9,39	12,91	13,68	36,06	9,24	12,61	13,48	35,31
SD		2,56	1,92	1,62	4,17	2,99	1,95	1,73	4,73
Minimum		1,75	5	8	23,00	1,00	5	6	18,00
Maximum		16,00	16	16	46,75	16,00	16	16	47,00
Perzentile	5	5,51	9	11	29,50	4,75	9	10	27,91
	10	6,50	10	11	30,50	6,00	10	11	29,50
	25	7,50	12	13	33,50	7,00	11	12	32,00
	50	9,00	13	14	36,00	8,75	13	14	35,00
	75	11,25	14	15	39,00	11,50	14	15	38,60
	90	12,50	15	16	41,50	13,75	15	16	41,50
	95	14,00	16	16	43,00	14,80	15	16	43,00
Altersgruppe C 36–55 Jahre									
N		295	291	586	288	208	207	491	207
Mittelwert		9,08	12,46	13,49	35,16	8,43	11,94	13,10	33,20
SD		3,09	1,96	1,56	4,52	3,47	2,24	1,88	6,05
Minimum		1,00	6	4	22,50	1,00	5	4	15,00
Maximum		16,00	16	16	45,75	16,00	16	16	44,25
Perzentile	5	4,25	9	11	26,86	2,75	7	10	20,60
	10	5,50	10	12	28,75	3,75	9	11	24,95
	25	6,75	11	13	32,50	6,25	10	12	29,50
	50	8,75	13	14	35,50	8,50	12	13	34,50
	75	11,00	14	15	38,00	10,50	14	14	37,50
	90	13,60	15	15	40,50	13,02	15	15	39,55
	95	15,30	15	16	42,89	14,91	15	16	42,48
Altersgruppe D >55 Jahre									
N		147	143	251	143	142	139	238	139
Mittelwert		7,44	10,66	12,06	29,83	7,15	10,69	12,20	29,81
SD		3,51	2,50	2,31	6,77	3,59	2,77	2,57	7,17
Minimum		1,00	4	4	11,00	1,00	4	3	9,00
Maximum		16,00	16	16	43,00	16,00	16	16	44,00
Perzentile	5	1,55	5,2	7	17,25	1,04	5	6,95	14,50
	10	2,75	7,4	9	19,05	2,25	7	9	19,75
	25	5,50	9	11	25,75	4,44	9	11	26,25
	50	7,25	11	12	30,50	7,50	11	13	31,00
	75	9,00	13	14	34,25	9,25	13	14	34,50
	90	12,60	13,6	14,8	37,65	11,68	14	15	37,75
	95	14,70	14	15	40,20	14,35	15	16	40,50

Tabelle 3: Normdaten für das Riechvermögen von Hummel et al. [2007]

2.4 Subjektive Befragung

Die subjektive Befragung der Patienten mit AR erfolgte mithilfe von mehreren Erhebungsbögen.

Der erste Erhebungsbogen wurde von den Probanden zum Zeitpunkt der ersten Messung ausgefüllt. Er erhob die Atemwegsallergien, den Zeitpunkt der Diagnosestellung, das jeweilige Beschwerdemaximum, den Zeitpunkt der letzten allergischen Symptome und die üblicherweise geäußerten allergischen Beschwerden. Mithilfe einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 konnten die Patienten ihre derzeitigen allergischen Beschwerden, wie Rhinitis, Asthma und Augenprobleme subjektiv einschätzen. Die Analogskala wurde mit Hilfe eines 10cm langen Striches präsentiert. Am linken äußeren Ende stand die Zahl 0 (z.B. keine Beschwerden) und am rechten äußeren Ende des Striches die Zahl 100 (z.B. maximale Beschwerden). Die Patienten sollten mit einem senkrechten Strich ihr Beschwerdeempfinden zwischen 0 und 100 angeben. Des Weiteren sollten Riech- und Schmeckvermögen, Appetit, Nasenatmung, vermehrtes Süßen oder Salzen von Speisen, Einnahme von bittereren, saureren oder fettigeren Speisen mittels visueller Analogskala (VAS) subjektiv eingeschätzt werden.

Der Erhebungsbogen enthielt zudem Fragen nach Nahrungsmittel- und Medikamentenunverträglichkeiten, nach der Größe und dem Gewicht des Patienten, nach regelmäßigen Medikamenteneinnahmen, Medikamenteneinnahmen bei Bedarf, nach einem stattgehabten Riechverlust, vorherigen Nasenoperationen sowie nach Parosmie und Phantosmie.

Der zweite Erhebungsbogen wurde zum Zeitpunkt der zweiten und dritten Messung ausgefüllt. Er enthielt Fragen nach dem Zeitpunkt der letzten allergischen Beschwerden, nach Änderungen in der Medikation, nach Auftreten neuer Erkrankungen sowie nach Parosmie und Phantosmie. Mittels VAS sollten die Patienten, gleich wie im ersten Erhebungsbogen, die Intensität ihrer aktuellen allergischen Beschwerden sowie das Riech- und Schmeckvermögen, die Nasenatmung und den Appetit zwischen 0 und 100 angeben.

Beispielfrage:

Haben Sie das Gefühl seit Beginn der Spezifischen Immuntherapie besser zu riechen?

(0) nein, _____ (100) ja,
ich rieche nichts _____ ich rieche sehr gut

2.5 Pricktest

Die Pricktestung auf inhalative Allergene wurde ebenfalls in Räumlichkeiten des AZH durchgeführt. Nach Entfettung der Volarflächen beider Unterarme mit Desinfektionsmittel wurden die vorgesehenen Applikationsorte für die Allergene mit einem Kugelschreiber durch Abkürzungen markiert. Der Abstand zwischen den Applikationsorten betrug hierbei circa 3cm. Mittels Applikator wurde jeweils ein Tropfen der Allergenlösung auf den entsprechend beschrifteten Applikationsort aufgetragen. Am rechten Arm wurden die saisonalen Allergene: Birke, Hasel, Erle, Buche, Gräsermischung, Roggen, Beifuss, Spitzwegerich und am linken Arm die perennialen Allergene: Latex, Hundehaare, Katzenhaare, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae getestet. An jedem Arm wurde zusätzlich eine Negativkontrolle mit einem Tropfen Kochsalzlösung und eine Positivkontrolle mit einem Tropfen Histaminlösung aufgetragen. Durch den Tropfen hindurch wurde die Haut oberflächlich mit einer jeweils frischen Lanzette angestochen. Nach einer Wartezeit von 15 bis 20 Minuten wurde verbliebenes Testmaterial abgetupft und die Ergebnisse, die in einen Befundbogen eingetragen wurden, abgelesen. Bewertet wurde die allergische Sofortreaktion anhand des Quaddeldurchmessers. Entsprechend der unten abgebildeten Tabelle wurde in Abhängigkeit vom jeweiligen Durchmesser die Reaktion bewertet. Abschließend wurde die Haut durch Desinfektionsmittel gesäubert. Insgesamt dauerte die Pricktestung circa 25 Minuten.

Semiquantitatives Bewertungsschema von Prick- und Intradermaltest anhand des mittleren Quaddeldurchmessers (modifiziert nach [72])		
Beur- teilung	Prick (mm ø)	Intradermal (mm ø)
∅	0	0
(+)	< 3	< 5
+	≥ 3 – < 4	≥ 5 – < 8
++	≥ 4 – < 5	≥ 8 – < 11
+++	≥ 5 – < 6	≥ 11 – < 15
++++	≥ 6	≥ 15

∅ negativ; (+) fraglich positiv; + einfach positiv;
++ zweifach positiv; +++ dreifach positiv;
++++ vierfach positiv.

Abbildung 11: Bewertungsschema von Prick- und Intradermaltest aus http://www.agpas.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Leitlinien/Hauttest_zur_Diagnostik_von_Soforttyp-Reaktionen.pdf, modifiziert nach Ring J: Angewandte Allergologie. München: MMV, 1992

2.6 IgE-Bestimmung

Die Bestimmungen der spezifischen IgE-Antikörper wurden durch das allergologische Labor der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH (UKGM) durchgeführt.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Softwareprogramms Stata Version 11.2. Es wurde ein t-Test für unverbundene Stichproben zweiseitig auf einem 5%-Niveau durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Subjektive Einschätzung

3.1.1 Vorhandensein von allergischen Beschwerden

Die absolute Häufigkeitsverteilung der allergischen Beschwerden, an denen die Patienten mit AR anamnestisch leiden, ist in Abbildung 12 dargestellt. Diesbezüglich gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

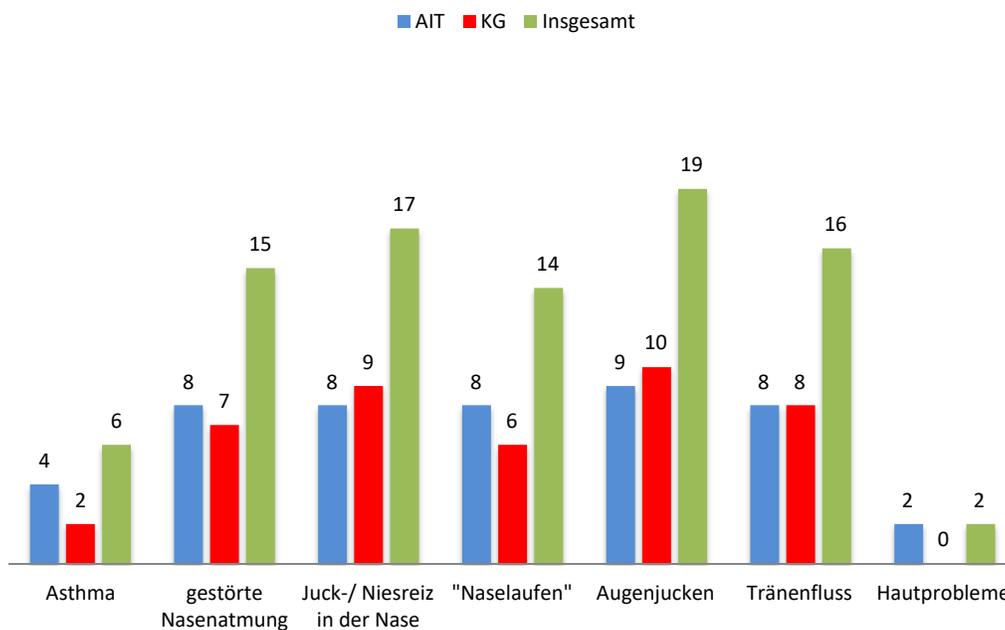


Abbildung 12: Absolute Häufigkeitsverteilung der üblicherweise geäußerten allergischen Symptome in der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG)

3.1.2 Symptomstärke

Wie stark die Patienten mit AR ihre Rhinitis, Atemnot, Augenprobleme und allergischen Beschwerden insgesamt zu den drei Messzeitpunkten auf der VAS zwischen 0 (keine Beschwerden) und 100 (sehr starke Beschwerden) einschätzten, zeigt Tabelle 4.

	VAS	
	AIT	KG
Subjektive Einschätzung der Stärke der allergischen Beschwerden insgesamt		
vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison)	12,78 ± 20,48	7 ± 12,52
während 1. Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung	36,11 ± 23,95	64,44 ± 15,70
1 Jahr nach AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison)	5,71 ± 7,87	nicht erhoben
Rhinitis		
vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison)	6,11 ± 9,61	4 ± 9,66
während 1. Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung	34,44 ± 24,04	56,67 ± 8,66
1 Jahr nach AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison)	5,71 ± 10,18	nicht erhoben
Atemnot/Asthma		
vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison)	0,56 ± 1,67	1 ± 3,16
während 1. Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung	13,89 ± 26,19	18,89 ± 23,15
1 Jahr nach AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison)	2,86 ± 7,56	nicht erhoben
Augenprobleme		
vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison)	7,78 ± 16,41	3 ± 9,49
während 1. Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung	18,89 ± 11,67	63,89 ± 24,85
1 Jahr nach AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison)	5,71 ± 11,34	nicht erhoben

Tabelle 4: Durchschnittswert der Selbsteinschätzung nach der VAS (0 = keine Beschwerden bis 100 = sehr starke Beschwerden) von Patienten der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung, während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

Die Kontrollgruppe schätzte die allergischen Beschwerden insgesamt ($p < 0,05$), die Rhinitis ($p < 0,05$), die Atemnot ($p = 0,03$) und die Augenprobleme ($p < 0,05$) während der

Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs statistisch signifikant stärker ein als außerhalb der Saison.

Die AIT-Patienten schätzten Ihre allergischen Beschwerden insgesamt ($p=0,04$) und die Rhinitis ($p<0,05$) während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung statistisch signifikant stärker ein als außerhalb der Pollenflugsaison vor Einleitung der Therapie. Atemnot ($p=0,15$) und Augenprobleme ($p=0,12$) wurden von Ihnen im Durchschnitt während der Pollenexposition stärker, aber nicht statistisch signifikant stärker eingeschätzt als außerhalb der Pollenflugsaison. Da keine Einschätzung aus der Pollenflugsaison vor Therapiebeginn zum Vergleich der Beschwerden in der ersten Pollenflugsaison unter AIT vorliegt, lässt sich aus diesen Daten kein Rückschluss auf den therapeutischen Effekt der AIT ziehen.

Allerdings waren die allergischen Beschwerden insgesamt ($p=0,01$), die Rhinitis ($p=0,02$) und die Augenprobleme ($p<0,05$) während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs für die Patienten der Kontrollgruppe statistisch signifikant stärker ausgeprägt als für die Patienten der AIT-Gruppe. Im Gegensatz dazu zeigten sich zwischen den beiden Gruppen vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison) hinsichtlich der subjektiven Einschätzung der Symptomstärke (allergische Beschwerden insgesamt: $p=0,46$; Rhinitis: $p=0,64$; Atemnot: $p=0,71$; Augenprobleme: $p=0,44$) kein statistisch signifikanter Unterschied. Vielmehr schätzte die Kontrollgruppe alle Symptome, bis auf die Atemnot, sogar schwächer ein als die AIT-Patienten.

3.1.3 Subjektives Riechvermögen

Die Selbsteinschätzung des Riechvermögens von beiden Patientengruppen zu den drei Messzeitpunkten ist in Abbildung 13 dargestellt. Vor AIT-Einleitung schätzte die Kontrollgruppe ihr Riechvermögen statistisch signifikant ($p=0,03$) besser ein als die AIT-Gruppe. Im Frühjahr/Sommer und ein Jahr nach AIT- Einleitung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

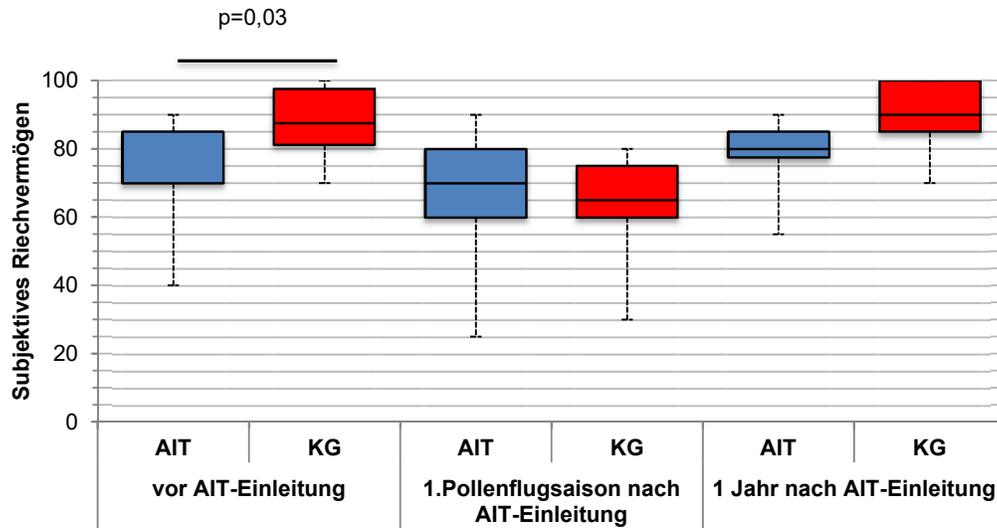


Abbildung 13: Riechvermögen auf einer VAS (0 = ich rieche nichts bis 100 = ich rieche sehr gut) nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

Das subjektive Riechvermögen der AIT-Gruppe zeigte keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den drei Messzeitpunkten auf (Abbildung 14). Im Median wurde es subjektiv ein Jahr nach Therapieeinleitung um 10 besser eingeschätzt als vor AIT-Einleitung.

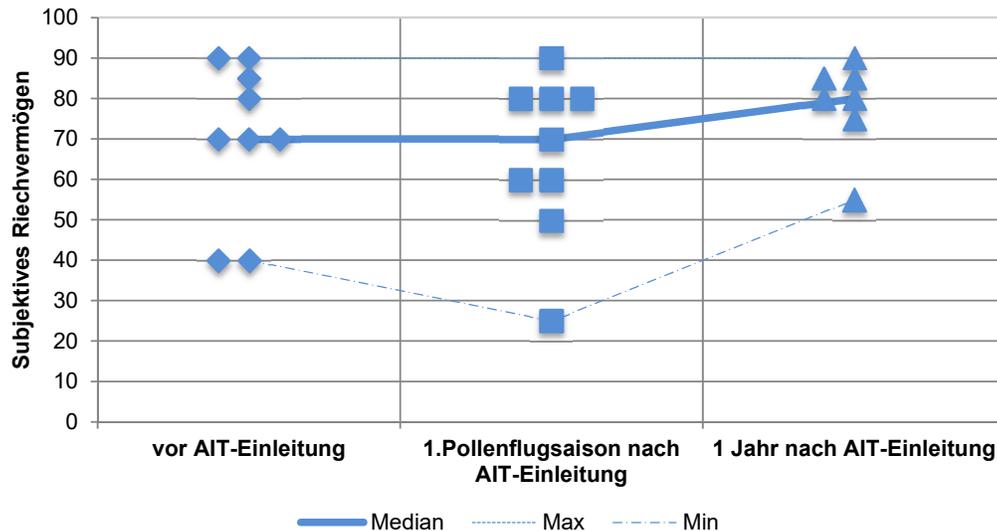


Abbildung 14: Riechvermögen nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe auf einer VAS (0 = ich rieche nichts bis 100 = ich rieche sehr gut) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

Die Kontrollpatienten unter symptomatischer Therapie schätzten dagegen ihr Riechvermögen während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs subjektiv signifikant geringer ($p=0,002$) ein als außerhalb der Saison (Abbildung 15).

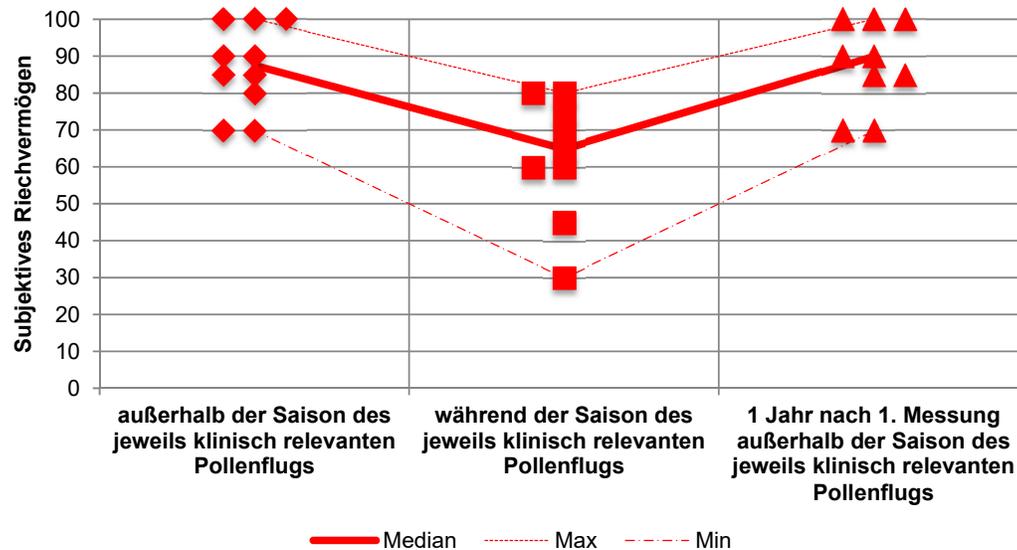


Abbildung 15: Riechvermögen nach Selbsteinschätzung der Patienten der Kontrollgruppe auf einer VAS (0 = ich rieche nichts bis 100 = ich rieche sehr gut) außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs, während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs und ein Jahr nach erster Messung außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs

3.1.4 Subjektives Schmeckvermögen

Zwischen den beiden Patientengruppen zeigte sich zu keinem der drei Messzeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied in der subjektiven Einschätzung des Schmeckvermögens (Abbildung 16).

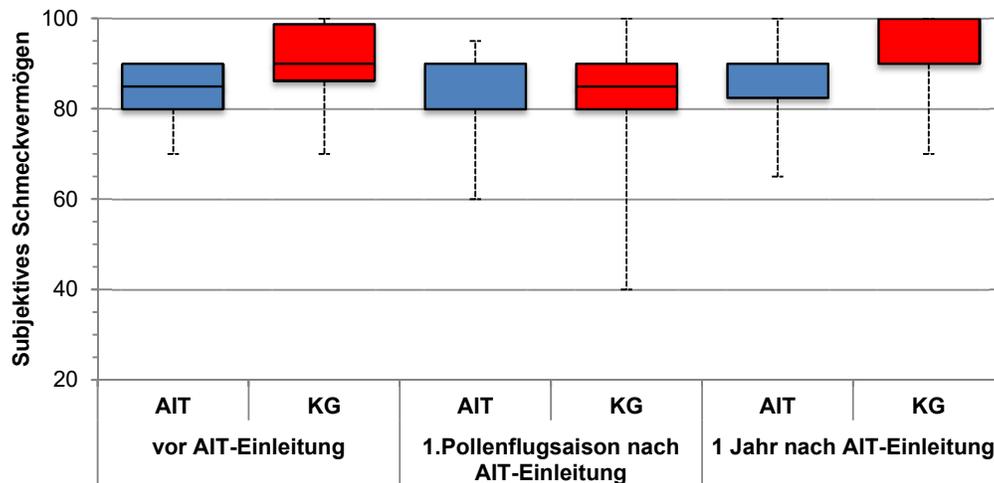


Abbildung 16: Schmeckvermögen auf einer VAS (0 = ich schmecke nichts bis 100 = ich schmecke sehr gut) nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

Zwischen den drei Messzeitpunkten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im subjektiven Schmeckvermögen der AIT-Gruppe (Abbildung 17). Im Median wurde das Schmeckvermögen während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung um 5 geringer eingeschätzt als außerhalb der Pollenflugsaison vor AIT-Einleitung. Ein Jahr nach AIT-Einleitung schätzten die AIT-Patienten ihr Schmeckvermögen subjektiv um 5 besser ein als vor Therapiebeginn.

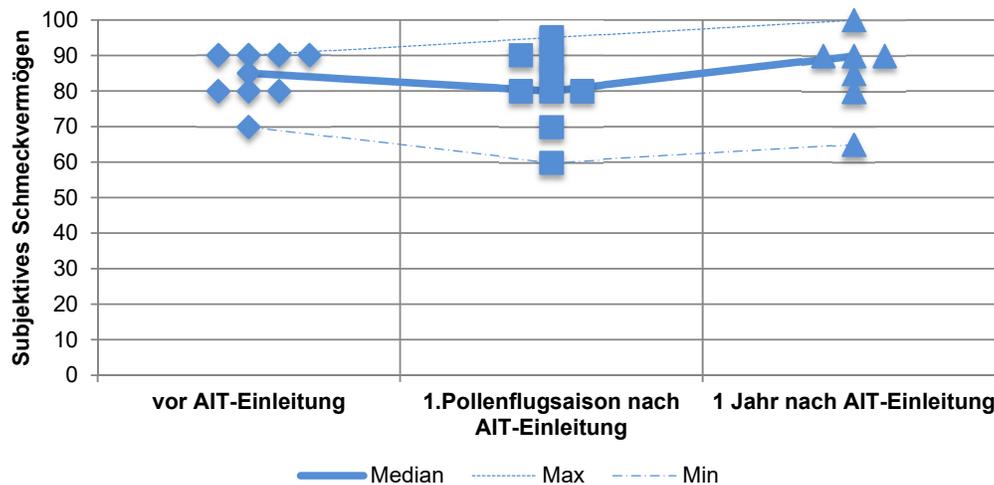


Abbildung 17: Schmeckvermögen nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe auf einer VAS (0 = ich schmecke nichts bis 100 = ich schmecke sehr gut) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der 1. Pollenflugsaison und 1 Jahr nach AIT-Einleitung

Bei der Kontrollgruppe zeigte sich zwischen den drei Messzeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied in der subjektiven Einschätzung des Schmeckvermögens (Abbildung 18). Im Median wurde es während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs geringer eingeschätzt als außerhalb der Saison.

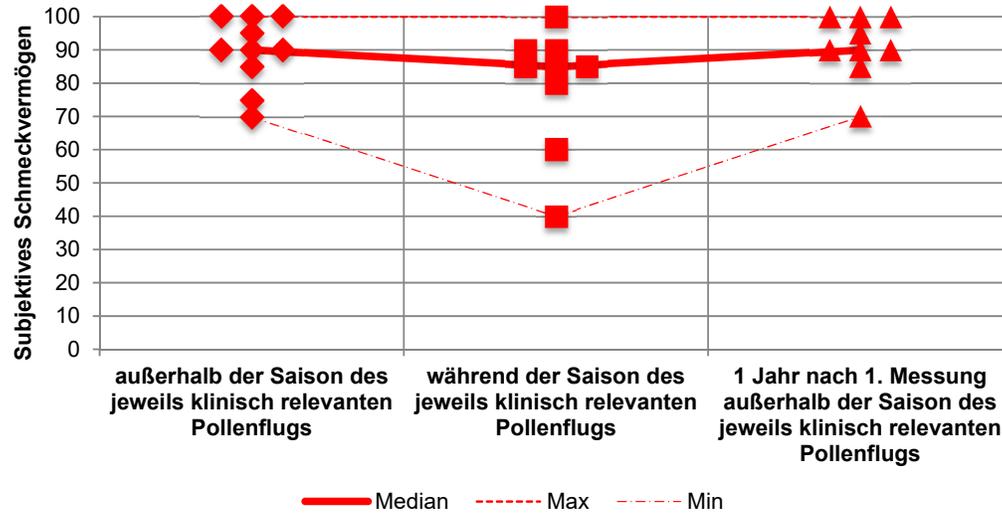


Abbildung 18: Schmeckvermögen nach Selbsteinschätzung der Patienten der Kontrollgruppe auf einer VAS (0 = ich schmecke nichts bis 100 = ich schmecke sehr gut) außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs, während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs und ein Jahr nach erster Messung außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs

3.1.5 Subjektiver Appetit und subjektives Essverhalten

Die Abbildung 19 zeigt die subjektive Einschätzung des Appetits von AIT- und Kontrollgruppe. Es ergab sich zu keinem der Beobachtungszeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen. Keiner der Patienten gab an, Speisen vermehrt zu salzen oder zu süßen oder häufiger saure, bittere oder fettigere Speisen zu essen.

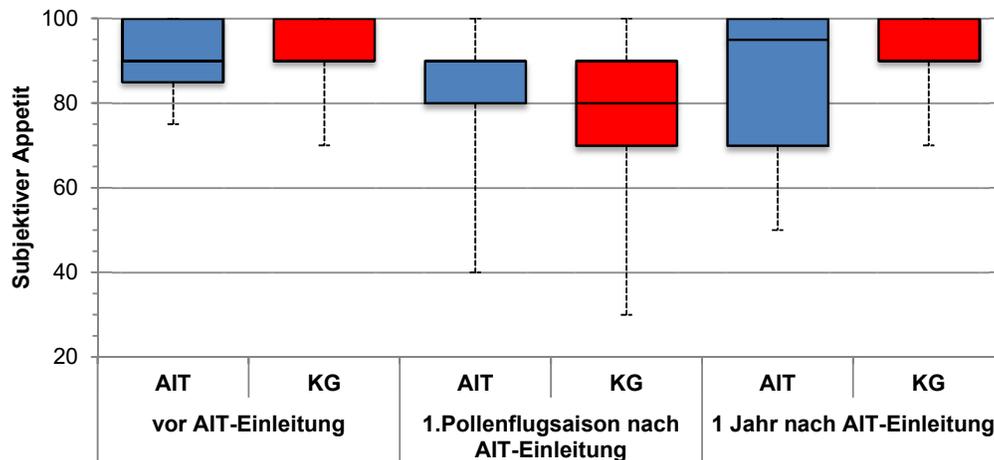


Abbildung 19: Appetit auf einer VAS (0 = ich habe einen schlechten Appetit bis 100 = ich habe einen sehr guten Appetit) nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im subjektiven Appetit der AIT-Gruppe zwischen den Messzeitpunkten. Im Median wurde der Appetit ein Jahr nach Therapieeinleitung von den AIT-Patienten um 5 besser eingeschätzt als vor Beginn der AIT-Einleitung (Abbildung 20).

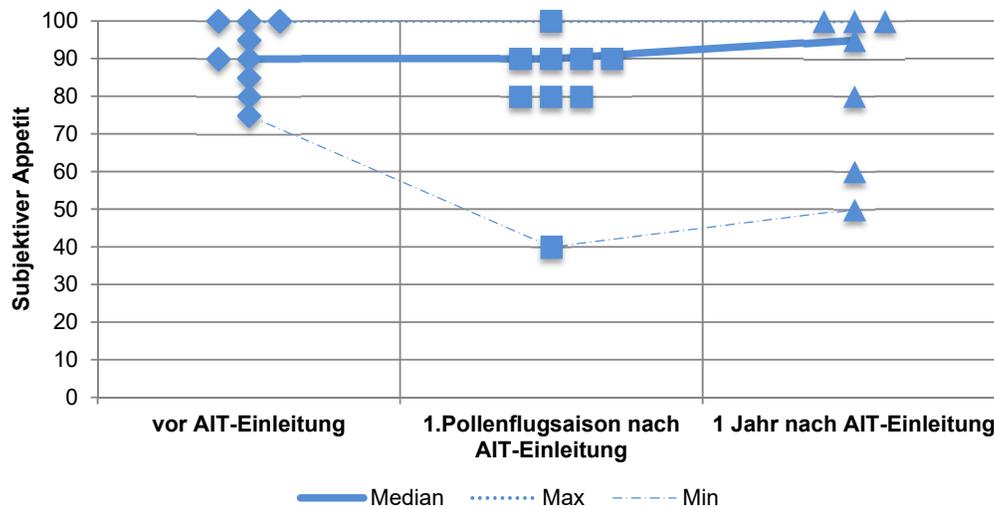


Abbildung 20: Appetit nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe auf einer VAS (0 = ich habe einen schlechten Appetit bis 100 = ich habe einen sehr guten Appetit) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

Zwischen den drei Messzeitpunkten zeigte sich bei der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied im subjektiv eingeschätzten Appetit. Während der Saison des

jeweils klinisch relevanten Pollenflugs wurde der Appetit von den Kontrollprobanden subjektiv um 20 geringer angegeben (Abbildung 21).

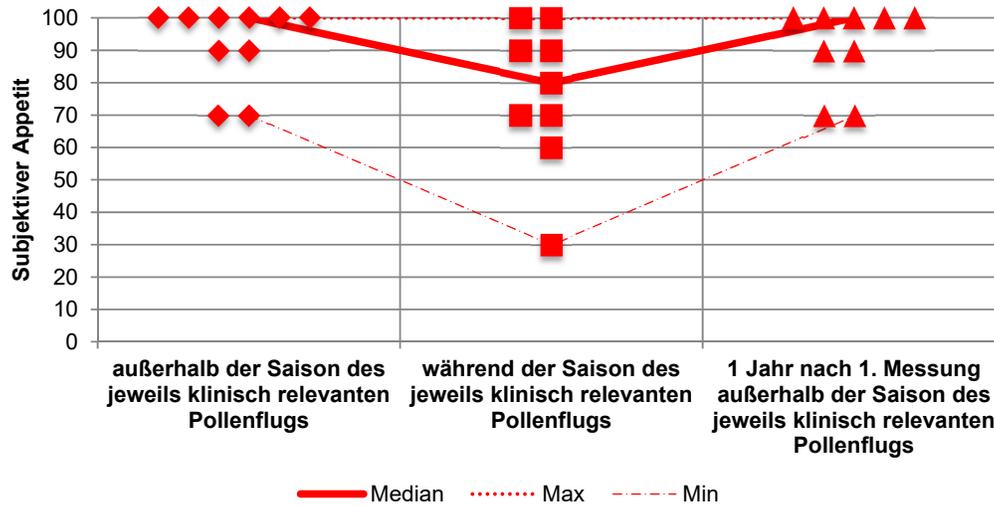


Abbildung 21: Appetit nach Selbsteinschätzung der Patienten der Kontrollgruppe auf einer VAS (0 = ich habe einen schlechten Appetit bis 100 = ich habe einen sehr guten Appetit) außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs, während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs und ein Jahr nach erster Messung außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs

3.1.6 Subjektive Nasenatmung

Die subjektive Einschätzung der Nasenatmung von AIT- und Kontrollgruppe zu den drei Beobachtungszeitpunkten wird in Abbildung 22 gezeigt. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte hinsichtlich der subjektiven Einschätzung der Nasenatmung zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

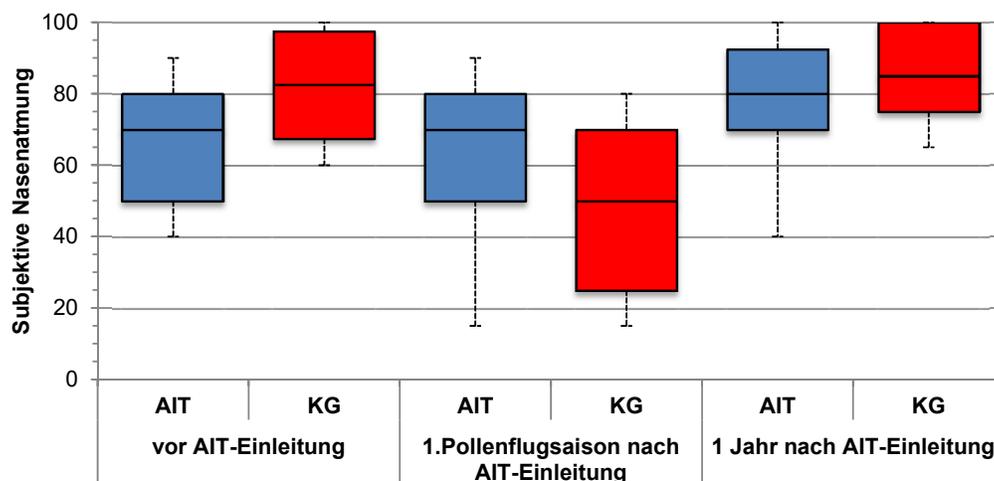


Abbildung 22: Nasenatmung auf einer VAS (0 = ich bekomme keine Luft durch die Nase bis 100 = ich bekomme sehr gut Luft durch die Nase) nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe (AIT) und

der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

Zwischen den drei Beobachtungszeitpunkten ergab sich bei der AIT-Gruppe hinsichtlich der subjektiven Nasenatmung kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Jahr nach AIT-Einleitung wurde die Nasenatmung im Median um 10 besser eingeschätzt als vor Therapiebeginn. (Abbildung 23).

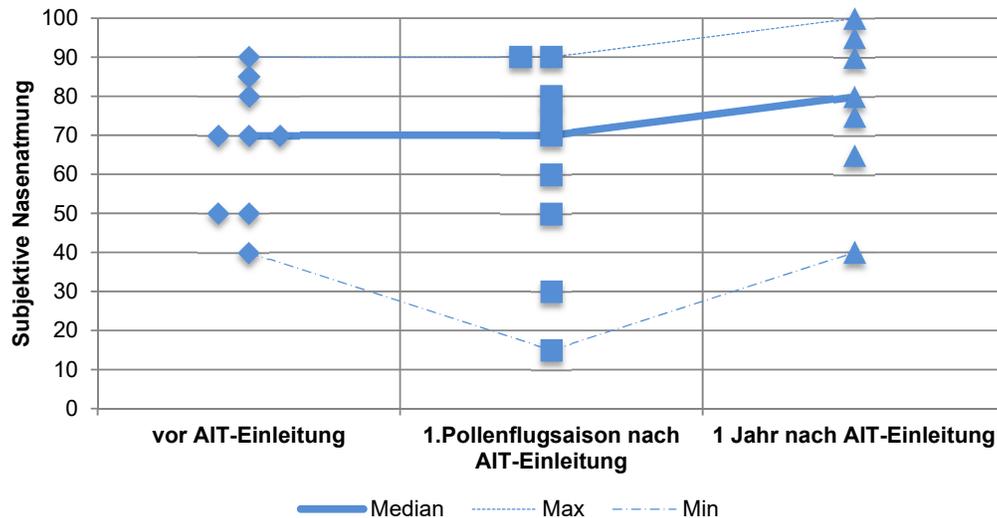


Abbildung 23: Nasenatmung nach Selbsteinschätzung der Patienten der AIT-Gruppe auf einer VAS (0 = ich bekomme keine Luft durch die Nase bis 100 = ich bekomme sehr gut Luft durch die Nase) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

Die Nasenatmung wurde von den Kontrollpatienten während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs statistisch signifikant ($p=0,003$) geringer als außerhalb der Saison angegeben (Abbildung 24).

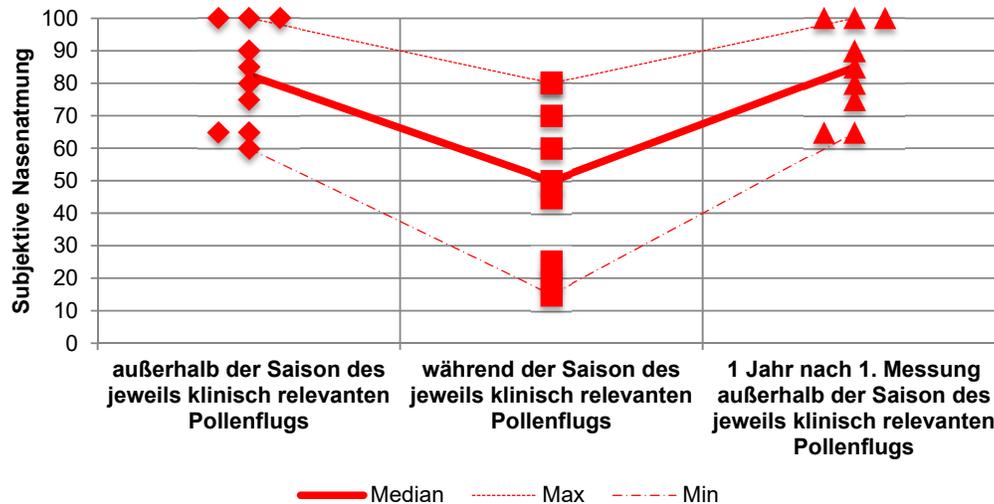


Abbildung 24: Nasenatmung nach Selbsteinschätzung der Patienten der Kontrollgruppe auf einer VAS (0 = ich bekomme keine Luft durch die Nase bis 100 = ich bekomme sehr gut Luft durch die Nase) außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs, während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs und ein Jahr nach erster Messung außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs

3.2 Riechvermögen der AIT-Gruppe und der Kontrollgruppe

3.2.1 Vergleich des Riechvermögens mit der Norm

Die von Hummel et al. 2007 ermittelten Daten für das Riechvermögen von Frauen und Männern für vier verschiedene Altersklassen (Altersgruppe A: 5 bis 15 Jahre, Altersgruppe B: 16 bis 35 Jahre, Altersgruppe C: 36 bis 55 Jahre, Altersgruppe D: >55 Jahre) dienen als vergleichende Normdaten. Zu Studienbeginn ließen sich lediglich vier Patienten der Altersgruppe C zuordnen. Für Sie erschien ein statistischer Vergleich mit den Normdaten nicht sinnvoll.

19 Patienten gehörten der Altersgruppe B an. Zwölf der 16- bis 35-jährigen Patienten waren weiblich, sieben männlich. Die weiblichen Patienten erzielten im Durchschnitt in den drei Subtests sowie im Gesamtscore SDI geringere Werte als das Normkollektiv. Bei der Riechschwelle erreichten zwei der weiblichen Probanden Werte unterhalb der zehnten Perzentile, somit hyposmische Werte und zehn erreichten normosmische Werte. Bei der Duftdiskrimination und bei dem Gesamtscore erzielten elf Patientinnen normosmische, eine einen hyposmischen Wert. In der Duftidentifikation hatten alle Patientinnen Werte über der zehnten Perzentile.

Die männlichen Patienten zeigten im Vergleich zu den Normdaten in den Subtests Riechschwelle, Duftidentifikation und im Gesamtscore niedrigere Werte. Lediglich in

der Duftdiskrimination hatten die männlichen Probanden der vorliegenden Studie höhere Punktwerte als das Normkollektiv (Tabelle 5). Alle 16- bis 35-jährigen männlichen Probanden erzielten in allen drei Subtests Werte oberhalb der zehnten Perzentile und sind somit als normosmisch zu werten.

	Altersspanne B 16 bis 35 Jahre							
	THR	DIS	ID	SDI	THR	DIS	ID	SDI
	Männlich				Weiblich			
Normkollektiv*	9,24	12,61	13,48	35,31	9,39	12,91	13,68	36,06
Patienten	8,04	13,43	13,29	34,75	8,52	12,25	12,75	33,52

Tabelle 5: Vergleich der olfaktorischen Mittelwerte der einzelnen Subtests des Sniffin' Sticks Test mit den Normdaten von *Hummel et al. 2007 (THR = odor thresholds, DIS = odor discrimination, ID = odor identification, SDI= Riechgesamtwert)

3.2.2 Riechen vor AIT-Einleitung außerhalb der Pollenflugsaison: Vergleich der AIT-Gruppe mit der Kontrollgruppe

Außerhalb der Pollenflugsaison vor Beginn der AIT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem gemessenen Riechvermögen der AIT- und der Kontrollgruppe. Dies war bei dem Punktwert der Riechschwelle, der Duftdiskrimination, der Duftidentifikation, sowie bei dem Gesamtriechscore SDI der Fall (Tabelle 6).

	Mittelwert AIT	Mittelwert KG	p-Wert
THR	8,54 ± 1,85	8,28 ± 1,2	0,70
DIS	13,15 ± 1,99	12,1 ± 1,85	0,21
ID	12,62 ± 1,04	13,3 ± 1,95	0,29
SDI	34,31 ± 3,36	33,68 ± 2,37	0,62

Tabelle 6: Durchschnittliche olfaktorische Mittelwerte der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison) (THR = odor thresholds, DIS = odor discrimination ID = odor identification, SDI= Riechgesamtwert)

3.2.3 Riechen während der Pollenflugsaison: Vergleich der AIT-Gruppe mit der Kontrollgruppe

Für das Riechvermögen in der Riechschwellenbestimmung, der Duftdiskrimination, der Duftidentifikation und dem Gesamtriechscore zeigte sich während der ersten, nach

Einleitung der AIT ablaufenden Saison des jeweils für die AIT klinisch relevanten Pollenflugs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (Tabelle 7).

	Mittelwert AIT	Mittelwert KG	p-Wert
THR	9,22 ± 1,86	8,64 ± 1,67	0,49
DIS	12,00 ± 1,22	12,00 ± 1,94	1,00
ID	12,78 ± 0,97	13,56 ± 1,51	0,21
SDI	34,00 ± 2,18	34,19 ± 3,05	0,88

Tabelle 7: Durchschnittliche olfaktorische Mittelwerte der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung (THR = odor thresholds, DIS = odor discrimination ID = odor identification, SDI= Riechgesamtwert)

3.2.4 Riechen ein Jahr nach AIT-Einleitung außerhalb der Pollenflugsaison: Vergleich der AIT-Gruppe mit der Kontrollgruppe

Ein Jahr nach Beginn der AIT-Einleitung wurde die AIT-Gruppe erneut mit dem Sniffin' Sticks Test bezüglich ihres Riechvermögens getestet. Dieser Zeitpunkt war, wie der erste Messzeitpunkt auch, außerhalb einer Pollenflugsaison. Für den durchgeführten t-Test wurden die Messwerte der Kontrollgruppe vom ersten Messzeitpunkt herangezogen. Zwischen den beiden Patientengruppen ergab sich hier weder für die drei Subtests (Riechschwelle, Duftdiskrimination, Duftidentifikation), noch für den Gesamtriescore ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 8). Aufgrund der unterschiedlichen Messzeitpunkte der beiden Gruppen ist die Auswertung des t-Testes allerdings nur bedingt aussagekräftig. Im Rahmen der Diskussion wird dieses weiter ausgeführt.

	Mittelwert AIT	Mittelwert KG	p-Wert
THR	9,04 ± 1,7	8,31 ± 1,27	0,34
DIS	12,00 ± 2,38	11,67 ± 1,32	0,73
ID	12,57 ± 0,98	13,22 ± 2,05	0,45
SDI	33,61 ± 2,93	33,19 ± 1,94	0,74

Tabelle 8: Durchschnittliche olfaktorische Mittelwerte der AIT-Gruppe (AIT) und der Kontrollgruppe (KG) ein Jahr nach AIT-Einleitung (THR = odor thresholds, DIS = odor discrimination ID = odor identification, SDI= Riechgesamtwert)

3.2.5 Vergleichende Zusammenschau des Riechvermögens von AIT-Gruppe und Kontrollgruppe

Der Vergleich des Riechgesamtwertes SDI vor AIT-Einleitung, während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen AIT-Gruppe und Kontrollgruppe (Abbildung 25).

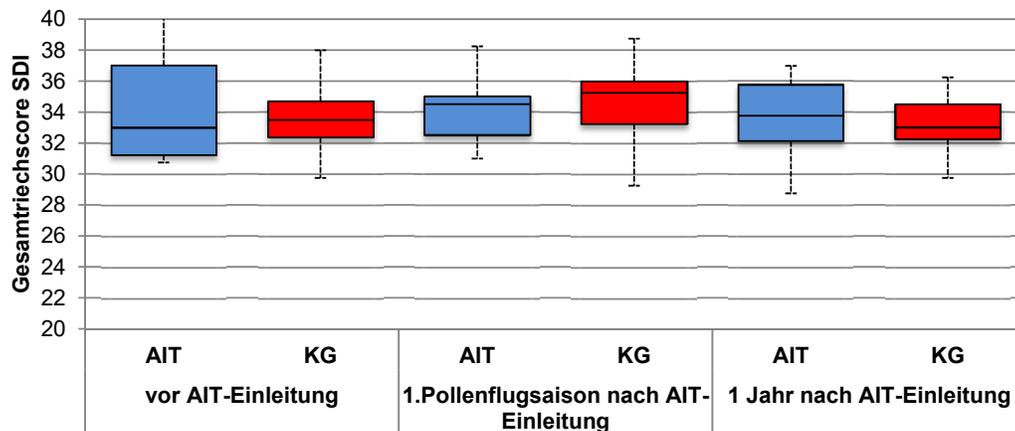


Abbildung 25: Riechgesamtwert (SDI) der AIT-Gruppe (AIT) und Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

In den drei Subtests Riechschwelle (THR), Duftdiskrimination (DIS) und Duftidentifikation (ID) der Sniffin' Sticks Testbatterie zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zu den drei verschiedenen Messzeitpunkten (Abbildungen 26-28).

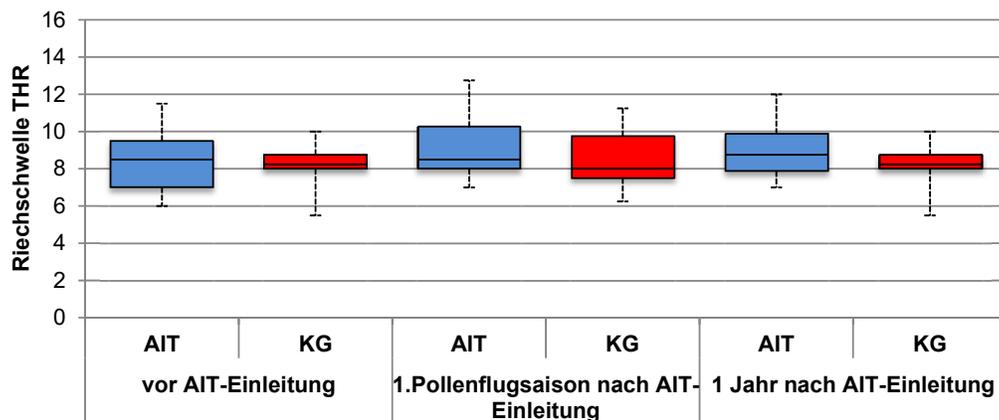


Abbildung 26: Riechschwellenwert (THR) der AIT-Gruppe (AIT) und Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

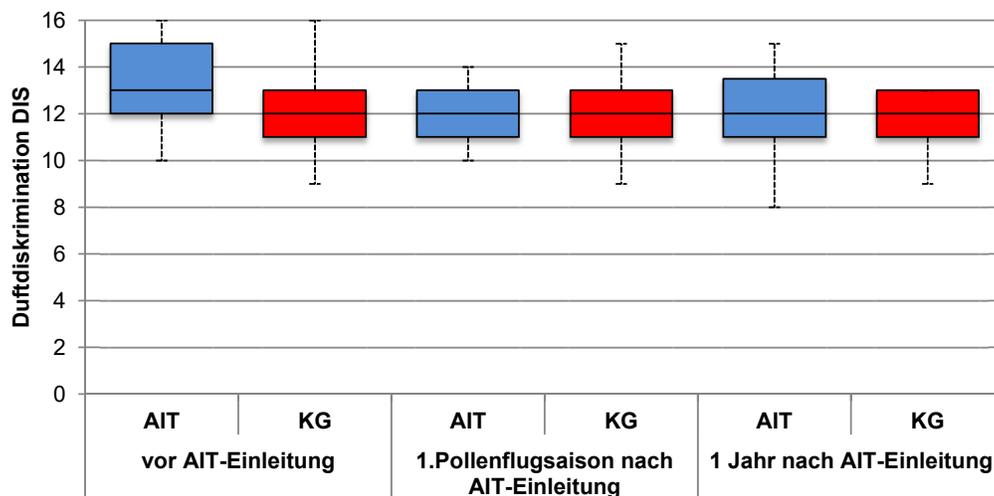


Abbildung 27: Duftdiskriminationswert (DIS) der AIT-Gruppe (AIT) und Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

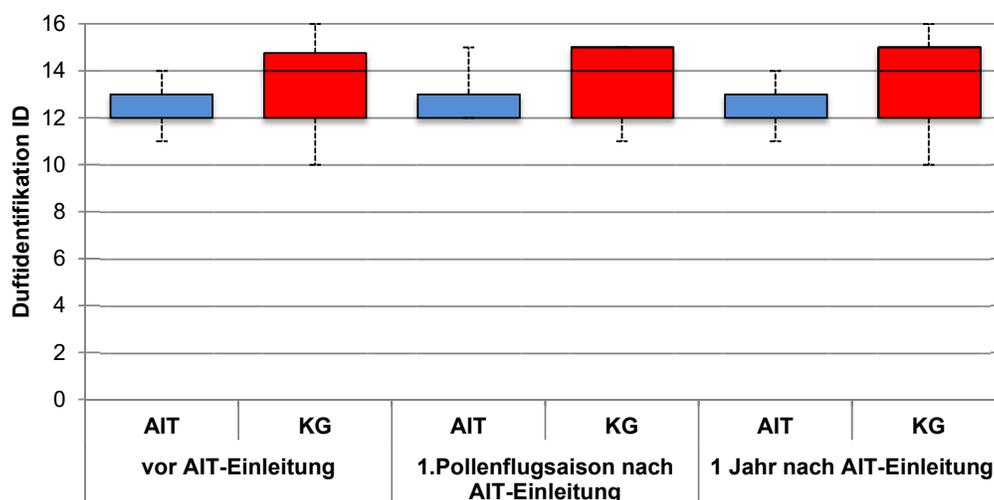


Abbildung 28: Duftidentifikationswert (ID) der AIT-Gruppe (AIT) und Kontrollgruppe (KG) vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

Der Vergleich der SDI-Werte zwischen den drei Messzeitpunkten ergab weder für die AIT-Gruppe (Abbildung 29) noch für die Kontrollprobanden (Abbildung 30) einen signifikanten Unterschied. Eine statistisch signifikante Verschlechterung oder Verbesserung des Gesamtriechscores SDI unter Einfluss der Pollenexposition und unter Einfluss der Therapie ließ sich für beide Gruppen somit nicht nachweisen.

Im Median verbesserte sich der SDI-Wert der AIT-Gruppe ein Jahr nach AIT-Einleitung um 0,75 im Vergleich zum Zeitpunkt vor Beginn der AIT (Abbildung 29).

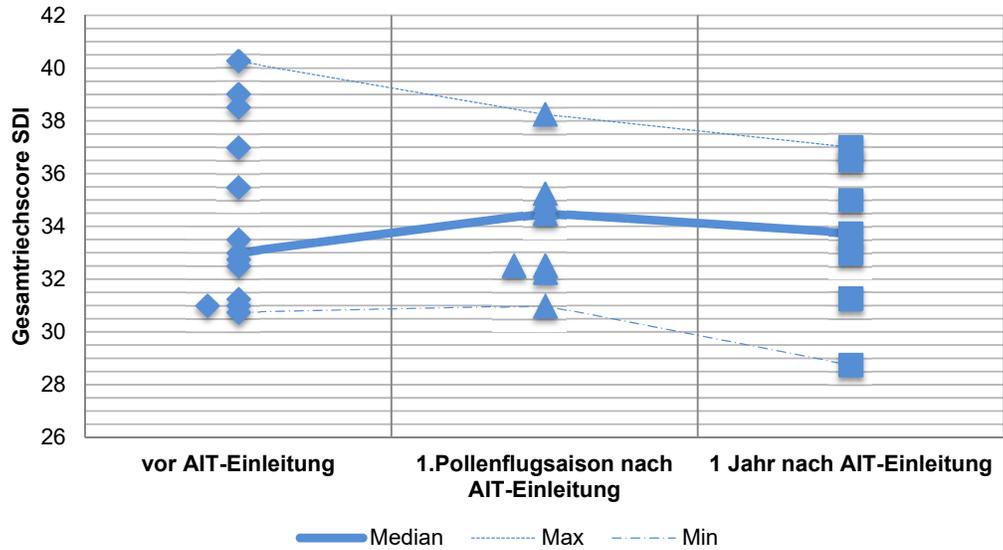


Abbildung 29: Riechgesamtwert (SDI) der AIT-Gruppe vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung

Der mediane SDI-Wert der Kontrollgruppe stieg während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs um 1,75 im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt außerhalb der Pollenflugsaison.

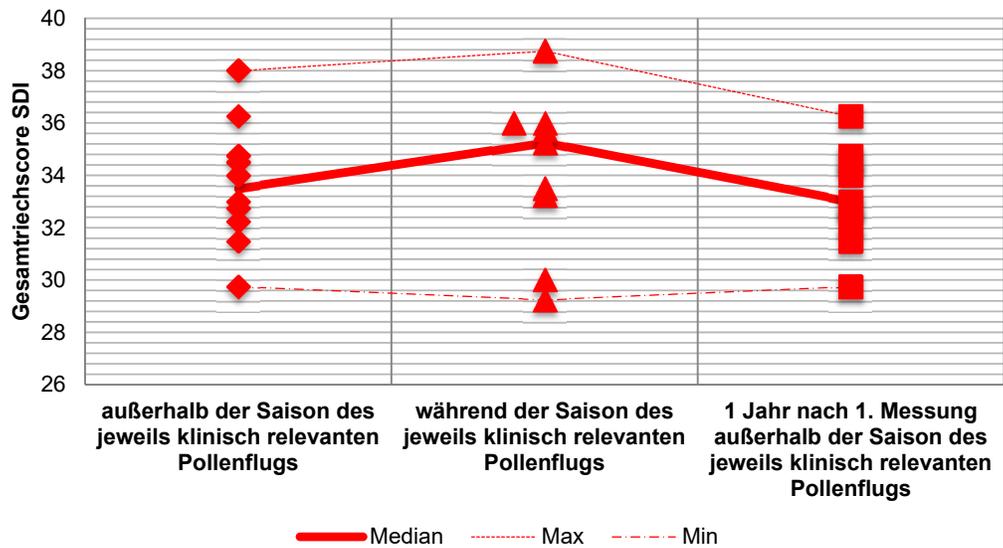


Abbildung 30: Riechgesamtwert (SDI) der Kontrollgruppe außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs, während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs und ein Jahr nach erster Messung außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs

3.3. Weitere Einflussfaktoren auf das Riechvermögen von Patienten mit allergischer Rhinitis

3.3.1 Einfluss des Alters

Beim Vergleich der Altersgruppe B (16 bis 35 Jahre) mit der Altersgruppe C (36 bis 55 Jahre) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Riechvermögen zu den drei Messzeitpunkten (Abbildung 31).

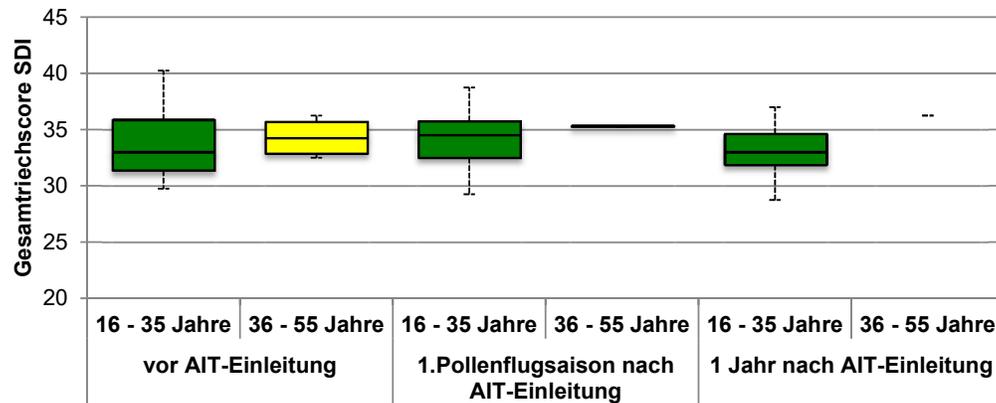


Abbildung 31: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der 16- bis 35-jährigen und der 36- bis 55-jährigen Patienten mit AR

3.3.2 Einfluss des Geschlechts

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Riechvermögen zu den drei Beobachtungszeitpunkten bezüglich des Geschlechts (Abbildung 32).

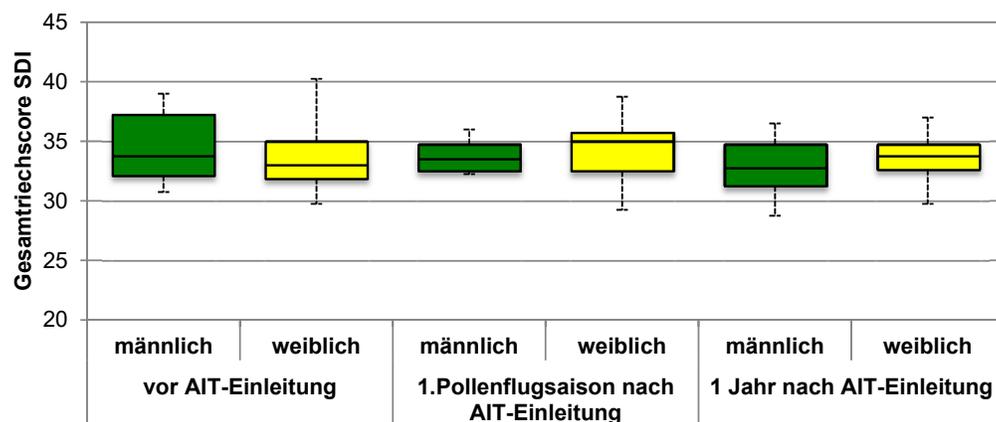


Abbildung 32: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der männlichen und der weiblichen Patienten mit AR

3.3.3 Einfluss des Rauchens

Beim Vergleich von Patienten mit AR, die Nikotinkonsum betreiben, mit denen, die Nichtraucher sind, zeigte sich vor der AIT-Einleitung und während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung kein statistisch signifikanter Unterschied im Riechvermögen. Ein Jahr nach AIT-Einleitung war dieses bei den Rauchern allerdings statistisch signifikant ($p=0,03$) besser als bei den Nichtrauchern (Abbildung 33).

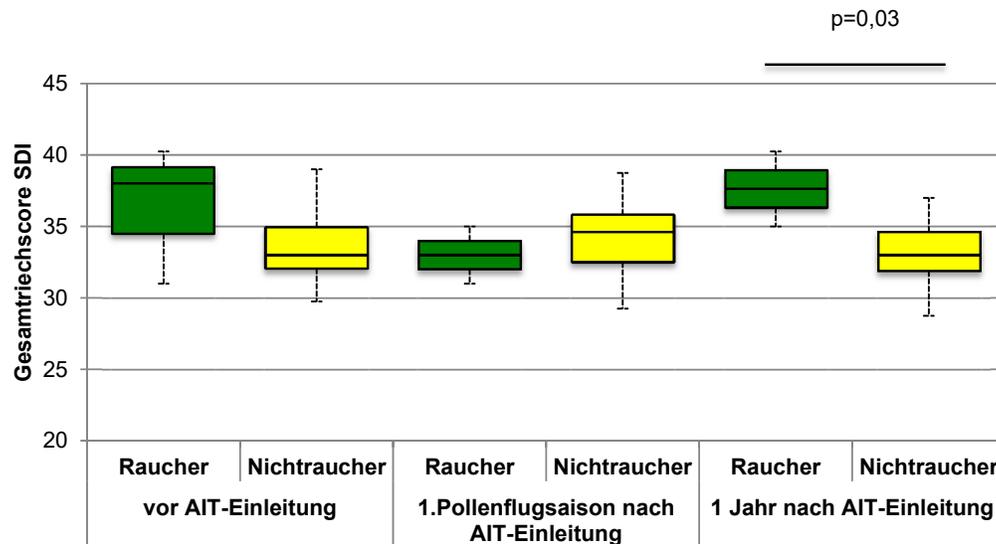


Abbildung 33: Gesamtrieschscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der rauchenden und der nicht-rauchenden Patienten mit AR

3.3.4 Einfluss der vorbestehenden Allergien

Wurden Gräserpollenallergiker mit Birkenpollenallergikern zu den drei Beobachtungszeitpunkten bezüglich ihres Riechvermögens verglichen, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 34).

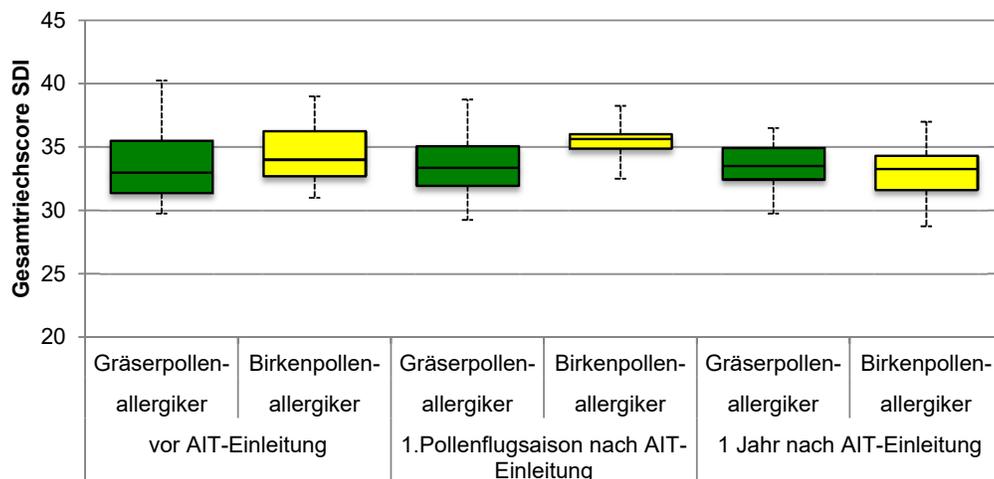


Abbildung 34: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der Gräserpollenallergiker und der Birkenpollenallergiker

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Riechvermögen von Patienten, die eine AIT gegen eine Gräserpollenallergie erhielten und Patienten, die eine AIT gegen eine Birkenpollenallergie erhielten (Abbildung 35).

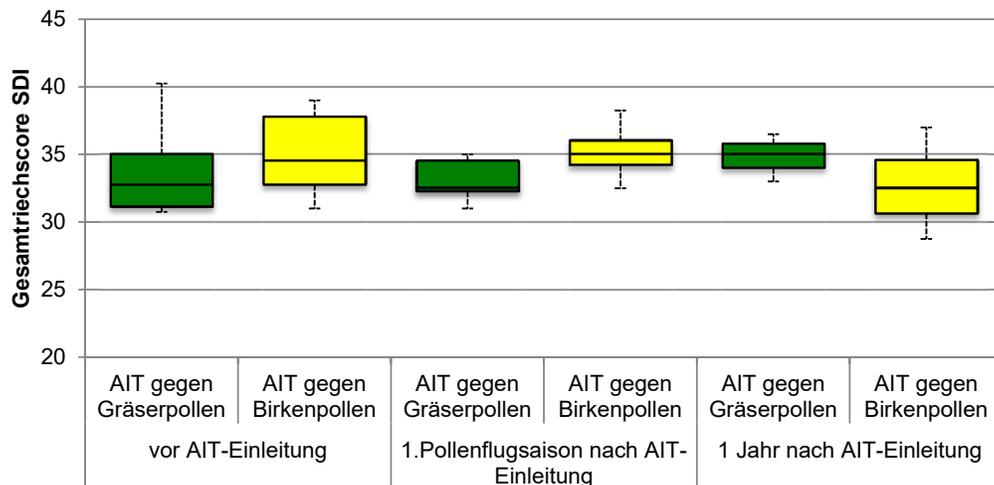


Abbildung 35: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der AIT-Patienten gegen Gräserpollen und der AIT-Patienten gegen Gräserpollen

Beim Vergleich von Patienten mit rein saisonalen vorbestehenden Allergien und Patienten mit einer zusätzlich vorbestehenden perenniale Allergie (Hausstaubmilbenallergie) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Riechvermögen vor AIT-Einleitung, während der Pollenflugsaison und ein Jahr nach AIT-Einleitung (Abbildung 36).

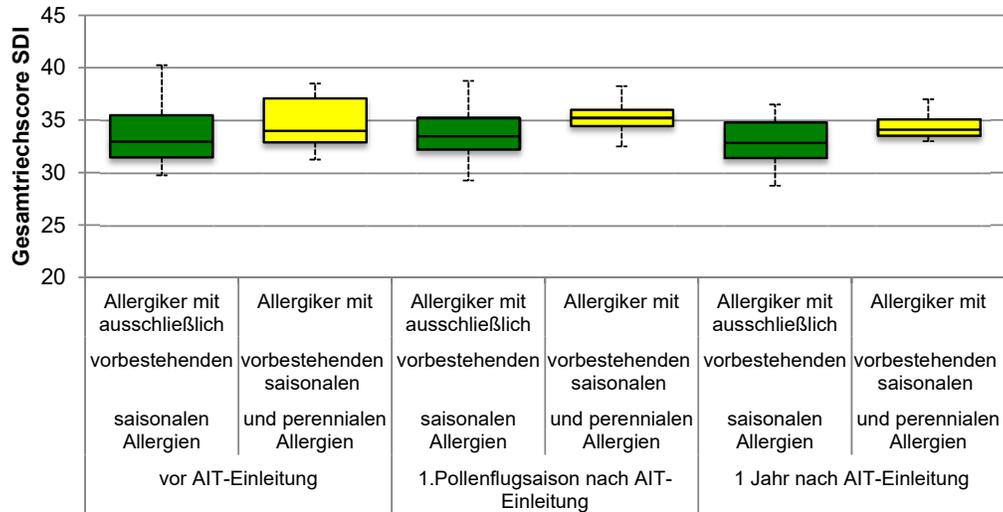


Abbildung 36: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der Allergiker mit ausschließlich vorbestehenden saisonalen Allergien und der Allergiker mit zusätzlich vorbestehender perennialer Allergie

3.3.5 Einfluss von Asthma

Vor AIT-Einleitung, während der ersten Pollenflugsaison und ein Jahr nach AIT-Einleitung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Riechvermögen bezüglich eines anamnestisch vorbestehenden Asthmas (Abbildung 37).

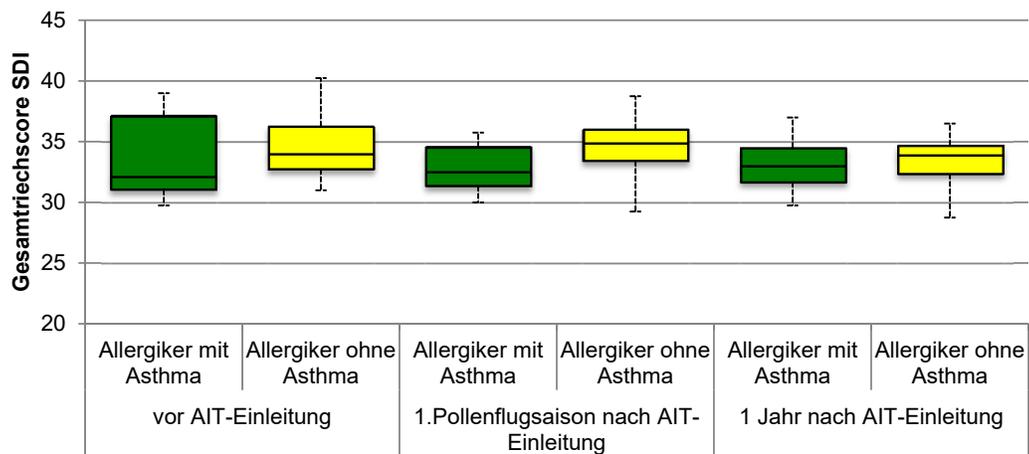


Abbildung 37: Gesamtriechscore SDI vor AIT-Einleitung (außerhalb der Pollenflugsaison), während der ersten Pollenflugsaison nach AIT-Einleitung und ein Jahr nach AIT-Einleitung in der Gruppe der Allergiker mit Asthma und der Allergiker ohne Asthma

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Studiendesign

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob sich eine AIT auf das Riechvermögen von Patientinnen und Patienten mit AR auswirkt. Außerdem sollte festgestellt werden, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Riechvermögen von Patienten unter AIT und Patienten unter symptomatischer Therapie gibt. Das Riechvermögen der Patientinnen und Patienten mit AR unter AIT wurde mittels Sniffin' Sticks Testbatterie zu drei verschiedenen Zeitpunkten gemessen und mit einer Vergleichsgruppe aus Patientinnen und Patienten mit AR unter symptomatischer Therapie verglichen. Für die Fragestellung der vorliegenden Pilotstudie stellt dieses Studiendesign eine sinnvolle Möglichkeit dar.

Das Riechvermögen der AIT-behandelten Patienten mit AR wurde außerhalb der Pollenflugsaison vor Therapieeinleitung sowie unter AIT während der Pollenflugsaison (Frühjahr/Sommer) und ein Jahr nach AIT-Einleitung außerhalb der Pollenflugsaison erfasst. Das Riechvermögen der Kontrollprobanden wurde einmal außerhalb und einmal während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs erfasst. Daher wurden die Messergebnisse der AIT-Gruppe ein Jahr nach AIT-Einleitung mit den Messergebnissen der Kontrollgruppe vom ersten Zeitpunkt (außerhalb des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs, Herbst/Winter) verglichen. Inwiefern der Vergleich des Riechvermögens zwischen den zwei Patientengruppen zum dritten Messzeitpunkt dadurch beeinflusst wird, wird im Rahmen der Diskussion der Ergebnisse gewürdigt.

4.1.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden in der vorliegenden Pilotstudie 23 Patientinnen und Patienten mit AR bezüglich ihres Riechvermögens untersucht. Sechs der 23 Patientinnen und Patienten wiesen nicht nur eine Allergie gegen Gräser- und/oder Birkenpollen auf, sondern auch eine perenniale Allergie gegen Hausstaubmilben (vier der 13 AIT-Patienten und zwei der zehn symptomatisch behandelten Patienten). Zwei der 13 AIT-Patienten erhielten zeitgleich zur SCIT mit Gräser-/Birkenpollenextrakt eine SCIT mit Hausstaubmilbenextrakt. Von den 23 Patienten haben insgesamt sieben (30%) aufgrund von Schwangerschaft, Umzug oder neu diagnostizierten therapiebedürftigen Krebserkrankungen die Studie vorzeitig verlassen.

Die Heterogenität und sehr geringe Größe des Patientenkollektivs war durch Rekrutierungsschwierigkeiten bedingt und ist kritisch anzumerken. Für eine höhere statistische Aussagekraft sind weiterführende Studien mit größerem Datensatz durchzuführen. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss beachtet werden, dass der Vergleich des Riechvermögens der beiden Patientengruppen, aufgrund der geringen Fallzahl, nicht „age and sex matched“ durchgeführt werden konnte.

4.1.3 Messung des Riechvermögens

Die Untersuchung des Riechvermögens wurde mittels Sniffin' Sticks Testbatterie durchgeführt. Dieses Messverfahren wurde 1996 durch Kobal und Kollegen im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie der deutschen HNO-Gesellschaft entwickelt. Für die klinische Evaluation von Riechstörungen gilt der Sniffin' Sticks Test als sehr gut validiertes Standardverfahren (Kobal et al., 1996, Kobal et al., 2000, Hummel, Kobal, Gudziol, & Mackay-Sim, 2007) und ist somit ein adäquates Messinstrument für die Fragestellung der vorliegenden Pilotstudie.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Subjektive Einschätzung der allergischen Beschwerden

Sowohl nasale (nasaler Juck- und Niesreiz, gestörte Nasenatmung, „Naselaufen“) als auch konjunktivale Beschwerden (Augenjucken, Augentränen) wurden von über 60% der Patienten unserer Studie angegeben. Unter Asthma litten weniger als 20% der Probanden.

Die allergischen Beschwerden insgesamt und die Rhinitis wurden sowohl von der AIT-Gruppe als auch von der Kontrollgruppe während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs statistisch signifikant stärker eingeschätzt als außerhalb der Pollenflugsaison. Augenprobleme und Atemnot wurden von den AIT-Patienten stärker, von den symptomatisch behandelten Kontrollprobanden statistisch signifikant stärker, während der Pollenexposition eingeschätzt als außerhalb der Zeit einer Pollenexposition. Diese Beobachtung war zu erwarten, da Gräser- und Birkenpollen saisonal verstärkt in der Umwelt vorkommen und entsprechend Ihrer Intensität allergietypische Symptome auslösen.

Außerhalb der Pollenflugsaison ergab sich zwischen den beiden Patientengruppen hinsichtlich der subjektiven Einschätzung der Symptomstärke kein statistisch signifikanter Unterschied. Auffallend aber war, dass die Kontrollgruppe im

Herbst/Winter die allergischen Beschwerden insgesamt, die Rhinitis, Atemnot und Augenprobleme schwächer einschätzte als die AIT-Gruppe. Durch die fehlende Randomisierung könnten für die Kontrollgruppe Probanden rekrutiert worden sein, die ohnehin schwächere allergische Beschwerden beklagten. Allergiker mit schwächeren Beschwerden haben vermutlich weniger Therapiewunsch und entscheiden sich eher für eine symptomatische Therapie. In der Gruppe der AIT-behandelten Probanden gab es mehr Hausstaubmilbenallergiker als in der Kontrollgruppe. Die zusätzlich bestehende perenniale Allergie könnte erklären, warum auch im Herbst/Winter allergische Beschwerden von dieser Gruppe subjektiv stärker empfunden wurden. Beispielsweise könnten aber auch bronchopulmonale Infekte oder virale Rhinosinusitiden in der kalten Jahreszeit allergische Symptome vorgetäuscht und/oder verstärkt haben. Bei einem so kleinen Patientenkollektiv lässt sich eine Verzerrung der Ergebnisse hierdurch nicht ausschließen.

Während der Pollenflugsaison wurden die allergischen Beschwerden insgesamt, die Rhinitis und die Augenprobleme von den symptomatisch behandelten Kontrollprobanden statistisch signifikant stärker angegeben als von den AIT-behandelten Patienten. Diese Beobachtung und die, dass die Kontrollpatienten ihre Symptome außerhalb der Saison schwächer als die Patienten der AIT-Gruppe einschätzten, könnten für die Effektivität einer AIT sprechen. Da im Rahmen der Pilotstudie keine reine Placebogruppe untersucht wurde, lassen sich einzelne Placeboeffekte nicht differenzieren und ausschließen. Bereits zahlreiche klinische Studien (Radcliffe, Lampe, & Brostoff, 1996; Chang et al., 2009; Mun et al., 2013; Tansuker et al., 2014) konnten zeigen, dass eine AIT allergietypische Symptome signifikant reduzieren kann. Beispielsweise wies die doppelblind placebokontrollierte Studie von Radcliffe et al. 1996 nach erfolgter SCIT gegen ein perenniales Allergen eine statistisch signifikante Verbesserung der nasalen Obstruktion, des „Naselaufens“, der Anosmie und des sogenannten postnasal drip, einer Schleimüberproduktion mit konsekutiver Schleimakkumulation im Rachen nach. Chang et al. 2009 untersuchten die subjektive Einschätzung von 142 Hausstaubmilbenallergikern bezüglich ihrer nasalen Symptome, ihres Medikamentenverbrauchs und ihrer Zufriedenheit vor und sechs Monate nach erfolgter SLIT. Alle nasalen Symptome wie Rhinorrhö, Niesen, nasale Obstruktion, nasaler Juckreiz und Einschränkungen des Riechvermögens verbesserten sich sechs Monate nach SLIT. 45,7% der Patienten waren mit der durchgeführten Therapie zufrieden, 42,4% überwiegend zufrieden und 12% unzufrieden. Im Gegensatz zu den Zufriedenen und überwiegend Zufriedenen zeigten die unzufriedenen Patienten keine statistisch signifikante Veränderung des totalen

nasalen Symptomscores (TNSS=Summe der Scores der fünf nasalen Symptome, welche zwischen 0 und 5 eingeschätzt werden konnten). Aufgrund der kleinen Stichprobengröße war es im Rahmen unserer Studie nicht möglich, den Erfolg einer AIT in Abhängigkeit von der Zufriedenheit des Patienten zu analysieren. Die Studie von Mun et al. 2013 wies eine statistisch signifikante Verbesserung aller Parameter des TNSS sechs Monate nach SLIT gegen Hausstaubmilbenallergene nach.

Zusammenfassend konnte in der Pilotstudie eine geringe Verbesserung der subjektiven Symptome (Rhinitis, Augenprobleme und allergische Beschwerden insgesamt) im ersten Jahr der AIT nachgewiesen werden. Das Patientenkollektiv war sehr heterogen, da Patienten mit mehreren vorbestehenden Allergien, Patienten mit in der Vergangenheit bereits durchgeführter SCIT und Patienten mit einer zusätzlich parallel durchgeführten SCIT gegen ein perenniales Allergen in die Studie eingeschlossen wurden. Neben der Heterogenität der Patientengruppen und der fehlenden Randomisierung ist sicherlich die geringe Fallzahl eine Erklärung dafür, dass nicht wie in den anderen Studien statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.

4.2.2 Subjektive Einschätzung von Riechvermögen, Schmeckvermögen, Appetit und Nasenatmung

Im Herbst/Winter vor AIT-Einleitung schätzten die Kontrollprobanden das Riech- und Schmeckvermögen, den Appetit und die Nasenatmung besser ein als die AIT-behandelten Patienten. Durch fehlende Randomisierung könnten Probanden als Kontrollen rekrutiert worden sein, die sich hinsichtlich dieser Parameter außerhalb einer Pollenexposition eher unbeeinträchtigt fühlen. Wie bereits erwähnt, gab es in der AIT-Gruppe mehr Hausstaubmilbenallergiker als in der Kontrollgruppe, die auch im Herbst/Winter allergische Symptome und dadurch Einschränkungen im subjektiven Riechen, Schmecken, im Appetit und in der Nasenatmung aufweisen könnten. Ein Placeboeffekt konnte auch hier durch fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden.

Auffallend war, dass Riech- und Schmeckvermögen, Appetit und Nasenatmung von den Patienten unter AIT während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs weniger beeinträchtigt eingeschätzt wurden als von den Kontrollprobanden. Diese schätzten nämlich ihr Schmeckvermögen und den Appetit schlechter, ihr Riechvermögen und ihre Nasenatmung statistisch signifikant schlechter während der Pollenexposition ein als außerhalb. Das zeigt, dass eine AIT auch nach sechsmonatiger Therapiedauer hinsichtlich dieser Parameter im Vergleich zur

symptomatischen Therapie eine subjektive Verbesserung erzielt. Diese Ergebnisse korrelieren mit der subjektiven Einschätzung der Symptomstärke sowie mit Erkenntnissen anderer Studien. In den bisherigen Studien wurde, wie bereits erwähnt, die Veränderung des TNSS unter AIT untersucht. Das Symptom „nasale Obstruktion“ ist am ehesten mit der, in der Pilotstudie analysierten, Nasenatmung zu vergleichen. Nach einer SLIT gegen Hausstaubmilben (Chang et al., 2009, Mun et al., 2013) und nach einer SCIT gegen saisonale Allergene (Radcliffe, Lampe, & Brostoff, 1996) konnte eine signifikante Verbesserung des TNSS gezeigt werden. Dass die Pilotstudie keine statistisch signifikanten Veränderungen zeigt, ist sicherlich durch die fehlende Randomisierung und Verblindung und durch das kleine heterogene Patientenkollektiv bedingt. Zukünftigen Studien sollten zudem ein längeres Follow-up von mehr als einem Jahr nach Therapiebeginn haben.

In der Literatur finden sich bisher keine Studien, die das Schmeckvermögen und den Appetit bei AR-Patienten unter AIT untersuchen. Die Grundqualitäten des Geschmacks (süß, salzig, sauer, bitter und umami) werden durch Schmeckrezeptorzellen in Geschmacksknospen an der Zunge, dem weichen Gaumen, dem Pharynx und Larynx sowie dem oberen Ösophagusdrittel wahrgenommen. Es ist bekannt, dass das retronasale Riechen wichtig für die Feinabstufung des Geschmacksempfinden ist (Croy et al., 2014). Der Geruchssinn macht mit 80% den größten Anteil an der Wahrnehmung von Nahrung aus (Murphy, Cain, & Bartoshuk, 1977, Albrecht & Wiesmann, 2006). 95 bis 99% der Beeinträchtigungen des Schmeckvermögens sind durch Einschränkungen des Riechsinnens verursacht. Nur sehr selten liegen Einschränkungen des Geschmackssinnes einer Schädigung der gustatorischen Sinnesbahn zu Grunde. (Soter et al., 2008, Malaty & Malaty, 2013). In der Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass sich neben dem Riechvermögen und der Nasenatmung auch Schmeckvermögen und der Appetit ein Jahr nach AIT-Einleitung subjektiv verbesserten. Eine These ist folglich, dass die AIT durch Reduzierung allergietypischer nasaler Symptome und Verbesserung des Riechvermögens auch das retronasale Riechen und damit das subjektive Schmeckvermögen verbessern kann. Interessant wären Studien, die das Schmeckvermögen quantitativ bei AR-Patienten unter AIT untersuchen.

4.2.3. Einfluss einer AIT auf das Riechvermögen - Vergleich des Riechvermögens der AIT- und der Kontrollgruppe

Bisher gibt es zum Thema Einschränkungen des Riechvermögens bei Patientinnen und Patienten mit AR nur wenige Veröffentlichungen. Schwierigkeiten früherer Studien

ergaben sich daraus, dass neben Patientinnen und Patienten mit AR auch solche mit einer Polyposis nasi und Rhinosinusitis in das Patientengut eingeschlossen wurden (Church, Bauer, Bellanti, Satterly, & Henkin, 1978, Cowart, Flynn-Rodden, McGeady, & Lowry, 1993, Apter, Gent, & Frank, 1999, Rydzewski, Pruszewicz, & Sulkowski, 2000). In der Literatur ist bekannt, dass eine Polyposis nasi zu einem verminderten Riechvermögen führt (Rombaux, Collet, Eloy, Ledeghen, & Bertrand, 2005, Steinbach, Hundt, & Zahnert, 2008, De Régloix et al., 2013). Eine Polyposis nasi wurde als möglicher Confounder in der Pilotstudie versucht anamnestisch auszuschließen. In der Studie von Guss et al. 2009 zeigten von 31 AR-Patienten mit einer unauffälligen computertomographischen Bildgebung der Nasennebenhöhlen immerhin 50% eine leicht- bis mittelgradige Einschränkung des Riechvermögens (Guss, Doghramji, Reger, & Chiu, 2009).

Die AR-Patientinnen und Patienten der Pilotstudie zwischen 16 und 35 Jahren (Altersklasse B) und zwischen 36 und 55 Jahren (Altersklasse C) erzielten im Durchschnitt außerhalb der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs vor Beginn der AIT im Vergleich zu dem gesunden Referenzkollektiv von Hummel et al. 2007 geringfügig niedrigere Werte im Gesamtriechscore SDI. Bis auf eine weibliche Patientin der Altersklasse B erzielten alle im Gesamtriechscore SDI aber normosmische Werte über der zehnten Perzentile.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Katotomichelakis et al. 2013. Patienten mit AR und Patienten mit chronischer Rhinosinusitis erzielten vor entsprechender Therapie (AIT oder chirurgische Intervention) ebenfalls niedrigere SDI-Werte als Gesunde (Katotomichelakis et al., 2013). In der Studie von Klimek et al. 1997 wurden 17 Gräserpollenallergiker gegenüber zwölf gesunden Kontrollpersonen bezüglich ihres Riechvermögens vor der Saison sowie am 3., 7., 14. und 21. Tag der Saison verglichen. Die Saison wurde definiert durch Beschwerdescore und Pollenflugbelastung. Die Riechtestung der Duftidentifikation, Duftdiskrimination und Riechschwelle erfolgte mittels Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC). In der Saison wiesen die Gräserpollenallergiker im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant reduzierte Werte der Duftidentifikation und der Riechschwelle auf. Während sich vor der Saison kein Unterschied in den Werten der Identifikation und Diskrimination zwischen den beiden Gruppen zeigte, fiel der Wert der Schwellenbestimmung bei den Gräserpollenallergikern signifikant niedriger aus. Geht man davon aus, dass die Duftidentifikation und die Duftdiskrimination eher kognitiv beeinflusst sind und die Schwellentestung dem peripheren Riechen entspricht (Jones-

Gotman & Zatorre, 1988, Moberg et al., 1999), besagt diese Studie, dass Gräserpollenallergiker auch außerhalb der Saison schlechter riechen können. Man kann somit ableiten, dass Patienten mit AR im Vergleich zu Patienten ohne AR oder anderen nasalen und sinusoidalen Erkrankungen ein eingeschränktes Riechvermögen haben, welches sich auch außerhalb der Pollenflugsaison nachweisen lässt. Becker et al. 2012 führten Einschränkungen des Riechvermögens bei Patientinnen und Patienten mit AR auf eine gesteigerte Infiltration eosinophiler Granulozyten und Mastzellen in das Riechepithel mit einer hieraus resultierenden chronischen Entzündung der Nasenschleimhaut zurück. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen ließen sich im Nasensekret von AR-Patienten erhöhte Werte des sogenannten eosinophilic cationic protein (ECP) nachweisen (Becker et al., 2012). Im Nasensekret von Hausstaubmilbenallergikern konnte zusätzlich eine erhöhte Menge lokal gebildeter spezifischer Antikörper nachgewiesen werden. Sowohl ECP, als auch diese spezifischen Antikörper (spezifisches IgE, spezifisches IgA) scheinen eine entscheidende Rolle bei der eosinophilen Entzündung der Nasenschleimhaut zu spielen (Kim et al., 2016). Ricca et al. 2000 zeigten bei Patienten mit saisonaler AR auch außerhalb der Pollenflugsaison eine Entzündungsreaktion in der Nasenschleimhaut. Dieser Mechanismus der „minimal persistierenden Entzündung“ könnte erklären, warum sich auch außerhalb der Pollenexposition Beeinträchtigungen des Riechvermögens feststellen lassen. Das Prinzip der nasalen Hyperreaktivität (Segboer et al., 2013) könnte ebenfalls einen Erklärungsansatz bieten. Kalte Luft im Winter könnte beispielsweise als unspezifischer Stimulus nasale allergische Symptome und somit Einschränkungen der Riechleistung hervorrufen. Da sich rhinomanometrisch zwischen Patienten mit saisonaler oder perennialer Allergie sowie gesunden Kontrollprobanden keine Unterschiede im Nasenfluss zeigten, scheint die nasale Obstruktion pathophysiologisch eine untergeordnete Rolle zu spielen (Becker et al., 2012). Aktuellere Studien legen nahe, dass Einschränkungen des Riechvermögens mit verminderten Volumina des Bulbus olfactorius korrelieren (Zhang, Liu, & Hang, 2014, Mazal, Haehner, & Hummel, 2016). Zu beachten ist, dass sich die niedrigeren SDI-Werte der AR-Patienten der Pilotstudie im Vergleich zum gesunden Referenzkollektiv auch auf zusätzlich bestehende Erkältungen im Herbst/Winter zurückführen lassen können. Erste Studien legen nämlich nahe, dass Patienten mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises durch eine beeinträchtigte Immunantwort für Infektionen (z.B. virale Rhinitis, Sinusitis, Influenza, Tonsillitis) anfälliger sind (Contoli et al., 2015, Narala & Hata, 2017).

Den Einfluss einer AIT auf das Riechvermögen von Patientinnen und Patienten mit AR untersuchten erstmals die zwei Studien von Katotomichelakis et al. 2013 und Tansuker et al. 2014, wobei keine dieser beiden Studien AR-Patienten unter symptomatischer Therapie als Vergleichsgruppe heranzog. Katotomichelakis et al. 2013 konnten eine statistisch signifikante Verbesserung aller Riechscores (THR, DIS, ID und SDI) bei Patienten mit AR nach zwölf Monaten AIT im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapieeinleitung und im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisen. Tansuker et al. 2014 führten bei zwölf Patienten mit AR im Alter zwischen 13 und 44 Jahren mithilfe der Sniffin' Sticks Testbatterie vor und 18 Monate nach SCIT Messungen der Riechleistung durch. Die Duftidentifikation (ID) besserte sich nach 18 Monaten statistisch signifikant. In der Duftdiskrimination (DIS), Riechschwelle (THR) und im Gesamtriechscore (SDI) wurden ebenfalls bessere, aber nicht statistisch signifikant bessere Werte nach Therapie erzielt. Die Pilotstudie zeigt auch, dass sich der Gesamtriechscore SDI während der ersten für die AIT relevanten Pollenflusaison um 1,5 und ein Jahr nach Therapieeinleitung um 0,75 verbessert, wenn auch nur gering und nicht statistisch signifikant. Demzufolge bestätigt unsere Studie die These, dass eine AIT das Riechvermögen von Patienten mit AR verbessert. Dass sich nicht wie bei Katotomichelakis et al. 2013 eine statistisch signifikante Verbesserung des SDI um 10,4% nach Therapie ergab, lässt sich zum einen durch das deutlich kleinere und heterogene Patientenkollektiv der Pilotstudie erklären. Es wurden zwar zuvor mittels Fragebogen, aber nicht mittels weiterführender Diagnostik (z.B. nasaler Endoskopie oder Computertomographie des Kopfes) wie bei Katotomichelakis et al. 2013 andere nasale oder sinusoidale Erkrankungen ausgeschlossen, die zusätzlich das Riechvermögen beeinträchtigen können. Andererseits ist wichtig zu erwähnen, dass in der Studie von Katotomichelakis et al. 2013 weder das Alter der AR-Subgruppe, noch die Art der AIT (saisonal oder perennial) angegeben wurde. Möglich wäre, dass die statistisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens dadurch zu Stande kam, dass vor Allem Mischallergiker mit einer AIT gegen mehrere Allergene in die Studie eingeschlossen wurden. Die Studie von Tansuker et al. 2014 untersuchte ebenfalls „nur“ zwölf Patienten und konnte auch „lediglich“ eine nicht signifikante Verbesserung des SDI zeigen. Durch das längere Follow-up von insgesamt 18 Monaten konnte aber eine Verbesserung von immerhin 3,5 im Durchschnitt nachgewiesen werden. Tansuker et al. 2014 nennen ebenfalls nicht, gegen welches Allergen die SCIT gerichtet ist.

Das Riechvermögen der Kontrollgruppe konnte nur einmal außerhalb (Herbst/Winter) und einmal während der Saison (Frühjahr/Sommer) des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs mit dem Sniffin' Sticks Test gemessen werden. Zu keinem der zwei

Beobachtungszeitpunkte konnte ein signifikanter Unterschied des SDI-Wertes zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass eine statistisch belegte Überlegenheit der AIT gegenüber der symptomatischen Therapie hinsichtlich der Verbesserung des Riechvermögens von AR-Patienten nicht gezeigt werden konnte.

Widersprüchlich ist, dass beide Probandengruppen während der Saison des jeweils klinisch und für die AIT relevanten Pollenflugs im Median die höchsten SDI-Werte der drei Messungen erreichten. Ein Abfall des Gesamtriechscores unter Pollenexposition wäre jedoch, wie bei Klimek et al. 1998, zu erwarten gewesen. In dieser Studie wurden 14 Gräserpollenallergiker mit einem modifizierten CCCRC am 3., 7., 14. und 21. Tag der Pollenflugaison untersucht. Vor der Saison waren alle Patienten normosmisch und wiesen dann zwischen dem 3. und 14. Tag der Saison im Durchschnitt eine moderate Hyposmie auf (Klimek, 1998). Die Einnahme von antiallergischen Bedarfsmedikamenten während der Pollenflugexposition könnte erklären, warum die Patienten zu diesem Zeitpunkt die höchsten SDI-Werte erreichten. In der Literatur ist bekannt, dass beispielsweise intranasale Steroide die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im olfaktorischen Neurepithel senken und somit die allergische Entzündung reduzieren (Sivam et al., 2010). Obwohl die Probanden vor Studienbeginn ausdrücklich gebeten wurden, die Bedarfsmedikation zwei Wochen vor Riechmessung zu pausieren, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern, konnte die Einnahme nicht sicher ausgeschlossen werden. Vor allem von den Patienten mit begleitendem allergischen Asthma bronchiale mit der Gefahr einer lebensbedrohlichen Atemnot konnte nicht erwartet werden, die Medikation über einen so langen Zeitraum zu pausieren. Eine mögliche Erklärung wäre auch, dass die AR-Patienten im Frühjahr/Sommer weniger an zusätzlich das Riechvermögen beeinträchtigenden Erkältungen litten als im Herbst/Winter. Der zweite Messzeitpunkt lag in den üblichen Zeiträumen mit höchster Pollenflugbelastung für Gräser-/Birkenpollen. Die Patienten beklagten subjektiv auch starke allergische Beschwerden mit subjektiven Einschränkungen des Riechvermögens. Trotzdem könnte für die quantitative Messung des Riechvermögens ein Tag mit nicht größtmöglicher Pollenbelastung ausgewählt worden sein. In zukünftigen Studien sollten die Messzeitpunkte nach quantitativ erhobener Pollenflugdichte durch eine Pollenzählstelle gewählt werden. Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass die Patienten zum zweiten Messzeitpunkt deutlich mehr an den Sniffin' Sticks Test gewöhnt waren. Der Zeitraum zwischen erster und zweiter Messung war kürzer als der Zeitraum zwischen zweiter und dritter Sniffin' Sticks-

Testung. Ein gewisser Lerneffekt kommt als Ursache für bessere Werte in der Duftdiskrimination und Duftidentifikation in Betracht.

Bezüglich der Riechschwelle THR als singulären Parameter zeigte sich zwischen den Patientengruppen kein statistisch signifikanter Unterschied, weder zu den einzelnen Messzeitpunkten noch im Vergleich der Messzeitpunkte zueinander. Im Median verbesserte sich die Riechschwelle der AR-Patientinnen und Patienten unter AIT aber nach einem Jahr geringfügig um 0,25 Punkte. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden wohl, wie auch bei Tansuker et al. 2014, nicht signifikante Verbesserungen erzielt. Hinsichtlich der Duftdiskrimination und Duftidentifikation fanden sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen und keine signifikante Verbesserung der Werte nach zwölf Monaten AIT. Der mediane DIS-Wert der Kontrollgruppe blieb konstant bei zwölf Punkten. Die AIT-Gruppe wies hingegen nach einem Jahr Therapie sogar eine Verschlechterung der DIS-Werte um einen Punkt auf. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Probanden beim ersten Riechtest konzentrierter und motivierter waren als bei den nachfolgenden zwei Messungen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Tansuker et al. 2014 blieben sowohl in der AIT- als auch in der Kontrollgruppe die medianen ID-Werte konstant.

Festzuhalten ist, dass die Werte für die Duftdiskrimination und für die Duftidentifikation über den Messzeitraum von zwölf Monaten bei beiden Patientengruppen ziemlich konstant blieben. Der Gesamtriechscore SDI und die Riechschwelle hingegen wiesen größere Schwankungen unter Einfluss der Allergiebelastung und der Therapie auf. Bei Katotomichelakis et al. 2013 zeigte auch die Riechschwelle mit 48,6% im Vergleich zur Duftidentifikation (23,8%) und Duftdiskrimination (21,7%) die größte Veränderung nach Therapie auf. Abzuleiten ist daher, dass die Riechschwelle als Funktion des peripheren olfaktorischen Systems (Jones-Gotman & Zatorre, 1988, Moberg et al., 1999) durch die Allergiebelastung und durch eine Therapie stärker beeinflusst wird als die kognitiv gesteuerten Werte der Duftdiskrimination und die Duftidentifikation.

Zusammenfassend wird nach den Ergebnissen dieser Pilotstudie bei Patientinnen und Patienten mit AR nach zwölfmonatiger AIT eine geringe Verbesserung des Gesamtriechscores und der Riechschwelle erreicht. Eine AIT bewirkte jedoch keine statistisch signifikante Verbesserung der Duftidentifikation, Duftdiskrimination, Riechschwelle und des Gesamtriechscores im Vergleich zu einer symptomatischen Therapie. Unsere Studienergebnisse lassen aber vermuten, dass die Riechschwelle und als Summe aller Einzelriechscores auch der SDI durch eine AIT stärker positiv beeinflusst werden als durch eine symptomatische Therapie. Durch die Induktion einer

immunologischen Toleranz wirkt sich die AIT kausal und eben nicht nur symptomatisch auf die AR aus. Dass die SCIT gegen saisonale Inhalationsallergene auch drei Jahre nach dreijähriger Therapie einen persistierenden therapeutischen Nutzen hat, konnten einige Studien zeigen (Hanci, Şahin, Muluk, & Cingi, 2016). Möglicherweise liegen dieser Langzeitwirksamkeit einer AIT auch langandauernde immunologische Veränderungen der Nasenschleimhaut zugrunde, die das Riechvermögen kausaler und langfristiger verbessern als eine symptomatische Therapie. Durchaus möglich ist trotzdem auch, dass eine AIT tatsächlich keinen signifikanten therapeutischen Vorteil hinsichtlich des Riechvermögens gegenüber einer symptomatischen Therapie hat. Sicherlich ist die statistische Aussagekraft der Pilotstudie durch fehlende Randomisierung, den nicht erfassbaren Placeboeffekt und das sehr kleine und heterogene Patientenkollektiv deutlich eingeschränkt. Da Störungen des Riechvermögens die Lebensqualität von Allergikern deutlich beeinträchtigen und eine AIT im Vergleich zur symptomatischen Therapie eine hohe Compliance erfordert, sehr kosten- und zeitintensiv ist, lohnt es sich sicherlich dieser Fragestellung in einer zukünftigen randomisiert, placebo-kontrollierten Studie mit homogenerem, größerem Patientenkollektiv und einem längeren Follow-up erneut nachzugehen.

4.2.4 Diskussion weiterer Einflussfaktoren auf das Riechvermögen

Einfluss des Alters

Nach Hummel et al. 2007 erzielten Patienten zwischen 16 und 35 Jahren (Altersgruppe B) im Vergleich zu jüngeren oder älteren Patienten die höchsten SDI-Werte (Hummel, Kobal, Gudziol, & Mackay-Sim, 2007). In der Literatur ist zudem bekannt, dass die Prävalenz von Riechstörungen mit zunehmendem Alter steigt (Hummel, Sekinger, Wolf, Pauli, & Kobal, 1997, Murphy et al., 2002). Über 50% der Menschen zwischen 65 und 80 Jahren und bis zu 80% der über 80-Jährigen weisen Einschränkungen des Riechvermögens auf (Attems, Walker, & Jellinger, 2015). Die Korrelation von Beeinträchtigungen des Riechvermögens und zunehmenden Alter scheint dabei multifaktorieller Genese zu sein. Hauptmechanismen sind Veränderungen des olfaktorischen Neuroepithels mit Verlust olfaktorischer Neurone, eine Reduzierung von Enzymen im nasalen Schleim sowie Veränderungen im Neurotransmittersystem (Rawson, 2006, Attems, Walker, & Jellinger, 2015). Altersbedingte Erkrankungen und deren Medikation lassen dabei, neben dem Altern an sich, einen schädigenden Einfluss auf das Riechvermögen vermuten (Rawson, 2006). In der vorliegenden Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Riechvermögen zwischen

Altersgruppe B (16- bis 35-Jährige) und Altersgruppe C (36- bis 55-Jährige). Die Altersklasse C erzielte allerdings im Median zu allen drei Messzeitpunkten bessere SDI-Werte als die Altersgruppe B. Die Resultate stehen im Widerspruch zu obengenannten Studienergebnissen. Sehr kritisch zu bewerten ist, dass zu Beginn der Studie lediglich vier Patienten der Altersgruppe C zuzuordnen waren. Drei der vier Patienten zwischen 36 und 55 Jahren waren weiblich. In unserer Studie, wie auch in der Literatur, erzielen Frauen höhere SDI-Werte als gleichaltrige Männer. Dies könnte ein Erklärungsansatz sein, warum die älteren Patienten in unserem Fall besser riechen konnten als die Jüngeren. Eine AIT sollte erst ab einem Alter von 5 Jahren durchgeführt werden (Pfaar et al., 2014). Bozek et al. 2014 konnten zeigen, dass sich die allergischen Beschwerden auch von 60- bis 70-jährigen Patienten nach einer SLIT gegen Gräserpollenallergene im Vergleich zu einer Placebogruppe signifikant besserten.

Einfluss des Geschlechtes

Bezüglich des Geschlechtes zeigte sich bei den Patientinnen und Patienten mit AR kein statistisch signifikanter Unterschied im Riechvermögen. Allerdings erzielten die weiblichen Probanden zu den Messzeitpunkten 2 und 3 im Median bessere SDI-Werte als die männlichen. Dieses Ergebnis entspricht den Ergebnissen anderer Studien, wonach Frauen ein besseres Riechvermögen haben als Männer (Doty, Applebaum, Zusho, & Settle, 1985, Murphy et al., 2002, Brämerson, Johansson, Ek, Nordin, & Bende, 2004, Hummel, Kobal, Gudziol, & Mackay-Sim, 2007, Schubert et al., 2012). Das Riechvermögen von Frauen unterliegt dabei zyklusabhängigen Schwankungen. So ist das Riechvermögen in der Mitte des weiblichen Zyklus besser als während der Menses (Doty, Snyder, Huggins, & Lowry, 1981, Navarrete-Palacios, Hudson, Reyes-Guerrero, & Guevara-Guzmán, 2003). Im Rahmen der Pilotstudie konnten diese zyklusabhängigen Schwankungen des Riechvermögens nicht berücksichtigt werden. Neben diesen hormonellen Einflüssen scheinen Frauen, besser als Männer, in der Lage zu sein Gerüche differenziert zu benennen (Oberg, Larsson, & Bäckman, 2002). Laut Oberg et al. 2002 haben Frauen außerdem ein besseres Geruchsgedächtnis als Männer.

Einfluss des Rauchens

Der Einfluss des Rauchens auf das menschliche Riechvermögen wurde in der Literatur bisher kontrovers diskutiert. Es gibt deutlich mehr Studien, die davon ausgehen, dass Rauchen einen schädigenden Einfluss auf das Riechvermögen hat (Joyner, 1964,

Ahlström, Berglund, Berglund, Engen, & Lindvall, 1987, Ishimaru & Fujii, 2007, Katotomichelakis et al., 2007, Vennemann, Hummel, & Berger, 2008) als Studien, die keine Korrelation zwischen Rauchen und dem Riechvermögen finden (Brämerson, Johansson, Ek, Nordin, & Bende, 2004).

Die aktuelle Studie von Gudziol et al. 2013 beschäftigte sich genauer mit dem zeitlichen Charakter des Einflusses des Rauchens auf das Riechvermögen. Bei „akutem“ Rauchen einer Zigarette ist, dieser Studie zufolge, mit vorwiegend kurzfristigen und reversiblen Beeinträchtigungen der Riechleistung zu rechnen. Bei anfänglich erniedrigten SDI-Werten erzielten die Raucher nach zweistündiger Nikotinkarenz mit den Nichtrauchern vergleichbare SDI-Werte. Bei chronischem Rauchen über mehrere Jahre oberhalb der Dosisgrenze von 7,5 packyears scheinen zusätzlich irreversible langfristige Schädigungen des Riechvermögens aufzutreten, die zu signifikant schlechteren SDI-Werten im Vergleich zu Nichtrauchern führen (Gudziol, Graul, Bitter, & Guntinas-Lichius, 2013). In der vorliegenden Studie waren drei von 23 Patientinnen und Patienten mit AR Raucher mit einem medianen Konsum von 8,3 Zigaretten pro Tag. Basierend auf der dosisabhängigen Verschlechterung der Riechfunktion wäre es sinnvoll gewesen, Patienten mit einem Konsum von über 7,5 Zigaretten pro Tag nicht in die Studie einzuschließen. Eriksson et al. 2013 zeigten, dass Rauchen bei Männern dosisabhängig mit einer niedrigen Prävalenz der AR assoziiert ist. Erklärt wird dieser Zusammenhang durch die immunsuppressiven Eigenschaften des Tabaks, vor Allem durch eine reduzierte Aktivität der T-Zellen (Eriksson et al., 2013, Sopori, 2002). Shargorodsky et al. 2015 ergänzen diese Aussagen damit, dass es scheinbar zwischen der erhöhten Prävalenz von rhinitischen Beschwerden bei Rauchern keinen Zusammenhang zum Pathomechanismus der allergischen Sensibilisierung gibt. Sensibilisierungen gegen Pollenallergene seien bei Rauchern seltener als bei Nichtrauchern, da Sie seltener außer Haus seien und somit weniger mit Aeroallergenen in Kontakt kämen (Eriksson et al., 2013). Vor AIT-Einleitung (Herbst/Winter) erzielten die Raucher der Pilotstudie statistisch nicht signifikant bessere SDI-Werte als die Nichtraucher. Die drei Raucher waren Gräserpollenallergiker und wiesen keine zusätzlich vorbestehende perenniale Allergie auf. Diese Tatsache könnte erklären, warum die Raucher außerhalb der Pollenflugsaison im Herbst/Winter höhere SDI-Werte erzielten als die Nichtraucher, unter denen auch Patienten mit vorbestehender Hausstaubmilbenallergie waren. Während des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs erzielten die Nichtraucher statistisch nicht signifikant höhere SDI-Werte als die Raucher. Ein Jahr nach AIT-Einleitung erreichten die Raucher wiederum signifikant höhere SDI-Werte als die

Nichtraucher. Eine statistische Aussage ist aber sicher bei der extrem geringen Patientenzahl nicht zu treffen. Zwei der Raucher waren weiblich, einer war männlich. Da Frauen in unserer Studie bessere SDI-Werte erreichten als die männlichen Probanden, könnte diese Tatsache das Ergebnis erklären. Katotomichelakis et al., 2015 zeigten bei insgesamt 163 Allergikern, dass sowohl Nichtraucher, als auch Raucher eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und des TNSS nach erfolgter SLIT erzielten. Die Dauer des Nikotinkonsums und die Häufigkeit des täglichen Rauchens haben dabei auf den Erfolg einer SLIT hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität und der nasalen Symptome keinen Einfluss. Neben jungem Alter sowie mittlerem bis geringen sozioökonomischem Status ist Rauchen ein signifikanter Prädiktor für den Erfolg einer SLIT hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (Katotomichelakis et al., 2015).

Einfluss der vorbestehenden Allergien

Verglich man das Riechvermögen von Gräserpollenallergikern mit dem der Birkenpollenallergiker unter AIT oder symptomatischer Therapie zeigte sich zu keinem der drei Messzeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied. Nach einem Jahr verbesserte sich der SDI-Wert der Gräserpollenallergiker im Median um 0,5, wohingegen sich der SDI-Wert der Birkenpollenallergiker im Median um 0,75 verschlechterte. Erklären lässt sich dieser insignifikante Unterschied dadurch, dass in der Gruppe der Gräserpollenallergiker mehr weibliche Patienten als männliche waren. Sowohl Gräser- als auch Birkenpollen gehören zu der Gruppe der saisonalen Aeroallergene. Da der zugrundeliegende Pathomechanismus, der zu den allergietypischen Symptomen führt, bei Birken- und Gräserpollen derselbe ist, ist nicht davon auszugehen, dass unterschiedlich starke Beeinträchtigungen des Riechvermögens entstehen.

Im Vergleich der Patienten, die eine AIT gegen Gräserpollenextrakt erhalten mit denen, die eine AIT gegen Birkenpollenextrakt erhalten, konnte ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtriechscore nachgewiesen werden. Die AIT-behandelten Gräserpollenallergiker erzielten zu jedem Messzeitpunkt allerdings höhere SDI-Werte als die Gruppe der AIT-behandelten Birkenpollenallergiker. Das Geschlechterverhältnis bei den AIT-behandelten Birkenpollenallergikern war ausgeglichen, bei den Patienten mit AIT gegen Gräserpollen hingegen zugunsten der Frauen. Zusammenfassend scheint aber eine AIT gegen Gräserpollen bezüglich des Riechvermögens nicht wirksamer zu sein als eine AIT gegen Birkenpollen. Weder Katotomichelakis et al. 2013 noch Tansuker et al. 2014 führten in ihren Studien

Subgruppenanalysen durch, die diese These bekräftigen oder widerlegen könnten. Dass eine SCIT bei polleninduzierter AR zumindest den TNSS und den Medikamentenverbrauch effektiv senken kann, ist hinreichend belegt (Pfaar et al., 2014). Aufgrund desselben Wirkmechanismus einer AIT gegen unterschiedliche saisonale Allergene ist aber zu vermuten, dass auch ungefähr dieselbe Veränderung des Riechvermögens erlangt werden kann. Vielleicht würden sich aber nach einer längeren Beobachtungszeit doch Unterschiede in der Wirksamkeit zeigen. Ein ausreichend großes homogenes Patientenkollektiv, welches eine Subgruppenanalyse (AIT gegen Gräserpollen versus AIT gegen Birkenpollen) ermöglicht, wird zur Beantwortung dieser Fragestellung benötigt.

Zu keinem der drei Beobachtungszeitpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Riechvermögen von Patienten mit rein saisonal vorbestehenden Allergien und Patienten mit zusätzlich vorbestehender Hausstaubmilbenallergie. Becker et al. 2012 konnten in einem vergleichbar kleinen Patientenkollektiv ebenfalls keinen Unterschied zwischen dem Riechvermögen von Patienten mit saisonaler und perennialer Allergie nachweisen. Dem widersprechend konnten Moll et al. 1998 nachweisen, dass Hausstaubmilbenallergiker vor der Pollenflugsaison in allen drei Subtests der Sniffin' Sticks Testbatterie signifikant schlechter abschnitten als Gräserpollenallergiker. In der Pollenflugsaison seien Gräserpollenallergiker bezüglich der Identifikation und des Schwellenwertes schlechter als die Hausstaubmilbenallergiker (Moll, Klimek, Eggers, & Mann, 1998). Von 770 Patienten mit AR berichteten 41% der Patienten mit perennialer Allergie und nur 26% der Patienten mit saisonaler Allergie über Einschränkungen des Riechvermögens (Binder, Holopainen, Malmberg, & Salo, 1982). Eine perenniale Hausstaubmilbenallergie scheint somit in Zusammenschau der Studien prinzipiell durch die ständige Allergenexposition eine stärkere Auswirkung auf das Riechvermögen zu haben als eine saisonale Allergie.

Einfluss von Asthma

Bezüglich eines vorbestehenden allergischen Asthmas zeigte sich im Riechvermögen von Patientinnen und Patienten mit AR kein statistisch signifikanter Unterschied. Patientinnen und Patienten mit AR ohne ein vorbestehendes Asthma bronchiale erzielten allerdings zu allen drei Messzeitpunkten höhere Werte im Gesamtriechscores SDI als Patienten mit Asthma bronchiale. Dies entspricht Ergebnissen anderer Studien. So konnten Katotomichelakis et al. 2013 nachweisen, dass Patienten mit einer AR und einem Asthma (69,2%) signifikant häufiger Einschränkungen des Riechvermögens

aufweisen als Patienten ohne ein begleitendes Asthma (13,2%). Innerhalb von 5 bis 15 Jahren kommt es bei 20 bis 50% aller unbehandelten Patienten mit AR zu einem sogenannten „Etagenwechsel“ (Horak, 1982). Darunter versteht man die Ausbreitung der immunologischen Schleimhautveränderungen und der klinischen Symptome von den oberen (Nasenhöhle, Nasennebenhöhle, Mundhöhle, Rachen) auf die unteren Atemwege (Kehlkopf, Luftröhre, Bronchien, Bronchiolen, Alveolen). Je länger eine AR besteht und je schwerer sie ausgeprägt ist, desto häufiger kommt es zu einem Etagenwechsel und somit zur Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale (Gniazdowski, 1979, Horak, 1982). In der Literatur ist ebenso bekannt, dass je länger und schwerer eine AR besteht, desto häufiger Einschränkungen des Riechvermögens auftreten (Binder, Holopainen, Malmberg, & Salo, 1982).

5. Zusammenfassung

Die allergische Rhinitis (AR) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von 14,8% bei Patienten zwischen 18 und 79 Jahren in Deutschland die häufigste Erkrankung des atopischen Formenkreises und verursacht hohe gesundheitsbezogene Kosten (Schramm et al., 2003, Nathan, 2007). In den letzten Jahren wurde weltweit ein Prävalenzanstieg der AR beobachtet. Patienten mit einer AR leiden häufig, neben typischen Symptomen wie nasalem Juck- und Niesreiz, Augenjucken und –tränen, an Einschränkungen des Riechvermögens. Die Wirksamkeit einer allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) wurde hinsichtlich der Verbesserung der genannten Kardinalsymptome und des Medikamentenverbrauchs in zahlreichen Studien belegt. Erste Untersuchungen zeigen, dass eine AIT auch die Riechfunktion von Patienten mit AR verbessert (Katotomichelakis et al., 2013; Tansuker et al. 2014). Da ein vermindertes Riechvermögen häufig zu Einschränkungen der Lebensqualität führt (Temmel et al., 2002), ist es sinnvoll, den Erfolg einer AIT hinsichtlich der Verbesserung der Riechfunktion genauer zu untersuchen. Ziel der vorliegenden Pilotstudie war es, festzustellen, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen von Patientinnen und Patienten mit AR und einer AIT gibt. Gleichzeitig sollte untersucht werden, ob eine AIT einen therapeutischen Vorteil gegenüber einer symptomatischen Therapie hinsichtlich des Riechvermögens bietet.

13 Patienten unter AIT und zehn Patienten unter symptomatischer Therapie mit einem allergenspezifischen Beschwerdemaximum im Frühjahr (Birkenpollenallergiker) oder Sommer (Gräserpollenallergiker) wurden in die Studie eingeschlossen. Das Riechvermögen der beiden Patientengruppen wurde mittels Sniffin' Sticks Testbatterie vor AIT-Einleitung im Herbst/ Winter, während der Saison des jeweils klinisch und für die AIT relevanten Pollenflugs (Frühjahr/Sommer) und ein Jahr nach AIT-Einleitung gemessen. Die subjektive Einschätzung des Riechvermögens und der allergischen Symptome wurden zu denselben Messzeitpunkten mittels Fragebögen erhoben.

Nach einem Jahr AIT wurden allergische Beschwerden (Rhinitis, Augenprobleme und allergische Beschwerden insgesamt) geringer und Riech- und Schmeckvermögen, Appetit und Nasenatmung subjektiv besser als vor Therapieeinleitung eingeschätzt.

Während der Saison des jeweils klinisch relevanten Pollenflugs schätzten Allergiker unter symptomatischer Therapie ihre Beschwerden statistisch signifikant stärker und ihr Riech- und Schmeckvermögen, ihren Appetit und ihre Nasenatmung schwächer ein als die Patienten unter AIT. Diese Tatsache lässt vermuten, dass eine AIT bereits nach

einer Therapiedauer von sechs Monaten effektiv ist. Bezüglich der Duftidentifikation, Duftdiskrimination, Riechschwelle und des Gesamtriechscores zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den AIT-Patienten und der Kontrollgruppe. Nach zwölfmonatiger AIT konnte eine geringe Verbesserung des Gesamtriechscores (0,75 Punkte) und der Riechschwelle (0,25 Punkte) erreicht werden. Hinsichtlich des Alters, Geschlechts, eines vorbestehenden Asthma bronchiale und anderen vorbestehenden Allergien (z.B. Hausstaubmilbenallergie) ergab sich im Riechvermögen kein statistisch signifikanter Unterschied. Raucher konnten nach einem Jahr AIT statistisch signifikant besser riechen als die Nichtraucher.

Die Pilotstudie bestätigt die Ergebnisse bisheriger Studien (Radcliffe, Lampe, & Brostoff, 1996; Mun et al., 2013; Katotomichelakis et al., 2013), dass eine AIT allergische Beschwerden subjektiv reduziert. Bislang gibt es keine Studie, die die Riechleistung von Patienten unter AIT mit Patienten unter symptomatischer Therapie vergleicht. Im Gegensatz zu Katotomichelakis et al. 2013 und Tansuker et al. 2014 konnte die Pilotstudie nur eine geringe Verbesserung des quantitativen Riechvermögens innerhalb des ersten Jahres einer AIT zeigen. Bezüglich der Verbesserung des Riechvermögens ergab sich gegenüber einer symptomatischen antiallergischen Therapie kein statistisch signifikanter Vorteil.

Die fehlende Randomisierung, ein kleines und heterogenes Patientenkollektiv, ein kurzes Follow-up und ein nicht erfassbarer Placeboeffekt schränken die statistische Aussagekraft der Pilotstudie ein.

Zusammenfassend gibt es Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen von Patienten mit AR und einer AIT. Die klinischen Beschwerden am Riechorgan scheinen sich unter AIT zu verbessern. Hinsichtlich des Riechvermögens scheint aber eine AIT einer symptomatischen Therapie gegenüber keinen signifikanten Vorteil zu bieten.

6. Abstract

Being the most widely spread atopic indisposition, with a lifetime prevalence of 14,8% in patients at the age of 18 and 79, allergic rhinitis (AR) represents a significant cost driver for health care systems (Schramm et al., 2003, Nathan, 2007). A global increase of AR prevalence was monitored in the recent years. In addition to common symptoms such as nasal pruritus and sneezing, itching and tearing eyes, AR patients are often suffering from limitations of their ability to smell. The effectiveness of an allergen-specific immunotherapy (AIT) to improve cardinal symptoms and via the consumption of medication, has been demonstrated by numerous scientific studies. Initial surveys indicate, that AIT also improves AR patients' ability to smell (Katotomichelakis et al., 2013; Tansuker et al. 2014). As a decreased ability to smell also decreases in many cases the quality of life (Temmel et al., 2002), it seems appropriate to further analyse AIT's influence on improving the ability to smell. Subsequently, the objective of this pilot study was to determine the connection of the ability to smell of patients with AR and an AIT.

The study includes 13 AIT patients and 10 patients in symptomatic therapy with allergen-specific symptoms predominantly apparent in spring (birch pollen) or summer (grass pollen). Both patient groups' olfactory capacity was clinically determined by the use of Sniffin' Sticks before AIT induction in fall//winter, and again during the clinically relevant allergy season (spring/summer) and one year after the AIT induction. Questionnaires were used to collect the subjective assessment of the patients' ability to smell, at the points in time.

After one year with AIT, allergic conditions (i.e. rhinitis, eye problems and allergic conditions in general) decreased while the ability to smell and taste, appetite and nose breathing improved in the subjective assessment compared to before commencement of therapy.

During the season of the clinically relevant allergy, subjects in symptomatic therapy assessed their discomfort statistically significant stronger and their ability to smell and taste as well as their appetite and nose breathing weaker than patients in AIT. This fact probably indicates that AIT is effective after 6 months of therapy. With regards to identification, discrimination of flavors, olfactory threshold and the total olfactory score, no significant difference of AIT patients compared to the control group became evident. Marginally improved total olfactory score (by 0.75 points) and olfactory threshold (by 0.25 points) became evident after 12 months of therapy. The data does not show

statistically significant differences in the ability to smell with respect to age, gender and asthmatic preconditions. Compared to non-smokers, smokers had a statistically significant better ability to smell after 12 months of therapy.

This pilot study confirms the results of preceding studies, which have shown that AIT reduces allergic conditions subjectively (Radcliffe, Lampe, & Brostoff, 1996; Mun et al., 2013; Katotomichelakis et al., 2013). Contrasting Katotomichelakis et al. 2013 and Tansuker et al. 2014, this pilot study does only show a marginally improved quantitatively determined olfactory capacity within the first year of AIT. Compared to symptomatic therapy, AIT provides no statistically significant improvement.

The lack of randomization, a small, heterogenous patient population, a short follow-up as well as a non-traceable placebo effect, indicates a potentially limited statistical significance of the study's results.

The herewith presented study provides indicators of a correlation of the ability to smell and AIT. Appearing to improve clinical symptoms related to the olfactory organ, it is indicated that AIT does not provide significant benefits over symptomatic therapy with regards to the olfactory capacity.

7. Literaturverzeichnis

- Aboshady, O. A., & Elghanam, K. M. (2014). Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis: efficacy, safety, adherence and guidelines. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 7(4), 241–249. <https://doi.org/10.3342/ceo.2014.7.4.241>
- Abramson, M., Puy, R., & Weiner, J. (1999). Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy*, 54(10), 1022–1041.
- Ahlström, R., Berglund, B., Berglund, U., Engen, T., & Lindvall, T. (1987). A comparison of odor perception in smokers, nonsmokers, and passive smokers. *American Journal of Otolaryngology*, 8(1), 1–6.
- Albrecht, J., & Wiesmann, M. (2006). [The human olfactory system. Anatomy and physiology]. *Der Nervenarzt*, 77(8), 931–939. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z>
- Altundag, A., Tekeli, H., Salihoglu, M., Cayonu, M., Kendirli, M. T., Yasar, H., & Ozturk, A. (2015). A Study on Olfactory Dysfunction in Turkish Population with using Survey Method and Validated Olfactory Testing. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery: Official Publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 67(1), 7–12. <https://doi.org/10.1007/s12070-014-0720-8>
- Apter, A. J., Gent, J. F., & Frank, M. E. (1999). Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 125(9), 1005–1010.
- Aschenbrenner, K., Hummel, C., Teszmer, K., Krone, F., Ishimaru, T., Seo, H.-S., & Hummel, T. (2008). The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *The Laryngoscope*, 118(1), 135–144. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318155a4b9>
- Asher, M. I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C. K. W., Strachan, D. P., Weiland, S. K., ... ISAAC Phase Three Study Group. (2006). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet (London, England)*, 368(9537), 733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- Attems, J., Walker, L., & Jellinger, K. A. (2015). Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, 61(6), 485–490. <https://doi.org/10.1159/000381619>
- Bachert, C. (2009). A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clinical Therapeutics*, 31(5), 921–944. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.05.017>

- Baraniuk, J. N. (1997). Pathogenesis of allergic rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 99(2), S763–772.
- Becker, S., Pflugbeil, C., Gröger, M., Canis, M., Ledderose, G. J., & Kramer, M. F. (2012). Olfactory dysfunction in seasonal and perennial allergic rhinitis. *Acta Oto-Laryngologica*, 132(7), 763–768. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.656764>
- Bert Ph M Menco, E. E. M. (2003). Morphology of the mammalian olfactory epithelium: Form, fine structure, function, and pathology, 17–49.
- Binder, E., Holopainen, E., Malmberg, H., & Salo, O. (1982). Anamnestic data in allergic rhinitis. *Allergy*, 37(6), 389–396.
- Bolger, W. E., & Kennedy, D. W. (1992). Nasal endoscopy in the outpatient clinic. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 25(4), 791–802.
- Bousquet, J., Khaltaev, N., Cruz, A. A., Denburg, J., Fokkens, W. J., Togias, A., ... AllerGen. (2008). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 63 Suppl 86, 8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
- Bousquet, J., Lockey, R., & Malling, H. J. (1998). Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 102(4 Pt 1), 558–562.
- Bousquet, J., Van Cauwenberge, P., Khaltaev, N., Aria Workshop Group, & World Health Organization. (2001). Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(5 Suppl), S147–334.
- Bozek, A., Kolodziejczyk, K., Warkocka-Szoltysek, B., & Jarzab, J. (2014). Grass pollen sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with seasonal allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 28(5), 423–427. <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4091>
- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *The Laryngoscope*, 114(4), 733–737. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00026>
- Brozek, J. L., Bousquet, J., Baena-Cagnani, C. E., Bonini, S., Canonica, G. W., Casale, T. B., ... Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. (2010). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(3), 466–476. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.047>

- Brunet, L. J., Gold, G. H., & Ngai, J. (1996). General anosmia caused by a targeted disruption of the mouse olfactory cyclic nucleotide-gated cation channel. *Neuron*, *17*(4), 681–693.
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, *65*(1), 175–187. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90418-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-X)
- Calderon, M. A., Alves, B., Jacobson, M., Hurwitz, B., Sheikh, A., & Durham, S. (2007). Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD001936. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001936.pub2>
- Chang, H., Han, D. H., Mo, J.-H., Kim, J.-W., Kim, D.-Y., Lee, C. H., ... Rhee, C.-S. (2009). Early compliance and efficacy of sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis for house dust mites. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, *2*(3), 136–140. <https://doi.org/10.3342/ceo.2009.2.3.136>
- Chen, M., Tian, S., Yang, X., Lane, A. P., Reed, R. R., & Liu, H. (2014). Wnt-responsive Lgr5⁺ globose basal cells function as multipotent olfactory epithelium progenitor cells. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *34*(24), 8268–8276. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0240-14.2014>
- Chirakalwasan, N., & Ruxrungtham, K. (2014). The linkage of allergic rhinitis and obstructive sleep apnea. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology / Launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand*, *32*(4), 276–286.
- Church, J. A., Bauer, H., Bellanti, J. A., Satterly, R. A., & Henkin, R. I. (1978). Hyposmia associated with atopy. *Annals of Allergy*, *40*(2), 105–109.
- Ciprandi, G., Buscaglia, S., Pesce, G., Pronzato, C., Ricca, V., Parmiani, S., ... Canonica, G. W. (1995). Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *96*(6 Pt 1), 971–979.
- Contoli, M., Ito, K., Padovani, A., Poletti, D., Marku, B., Edwards, M. R., ... Papi, A. (2015). Th2 cytokines impair innate immune responses to rhinovirus in respiratory epithelial cells. *Allergy*, *70*(8), 910–920. <https://doi.org/10.1111/all.12627>
- Cowart, B. J., Flynn-Rodden, K., McGeady, S. J., & Lowry, L. D. (1993). Hyposmia in allergic rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *91*(3), 747–751.

- Cox, L., Larenas-Linnemann, D., Lockey, R. F., & Passalacqua, G. (2010). Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(3), 569–574, 574.e1–574.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.060>
- Croy, I., Hoffmann, H., Philpott, C., Rombaux, P., Welge-Luessen, A., Vodicka, J., ... Hummel, T. (2014). Retronasal testing of olfactory function: an investigation and comparison in seven countries. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 271(5), 1087–1095. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2684-9>
- Demoly, P. (2008). Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *American Journal of Otolaryngology*, 29(6), 403–413. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.11.004>
- De Régloix, S., Baumont, L., Lisan, Q., Raynal, M., Lepage, P., & Pons, Y. (2013). [Nasal polyposis and olfactory function: results of the surgical treatment]. *Revue De Laryngologie - Otologie - Rhinologie*, 134(3), 145–148.
- Doty, R. L., Applebaum, S., Zusho, H., & Settle, R. G. (1985). Sex differences in odor identification ability: a cross-cultural analysis. *Neuropsychologia*, 23(5), 667–672.
- Doty, R. L., Snyder, P. J., Huggins, G. R., & Lowry, L. D. (1981). Endocrine, cardiovascular, and psychological correlated of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 95(1), 45–60.
- Dykewicz, M. S. (2003). 7. Rhinitis and sinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(2 Suppl), S520–529.
- Eriksson, J., Ekerljung, L., Sundblad, B.-M., Lötvall, J., Torén, K., Rönmark, E., ... Lundbäck, B. (2013). Cigarette smoking is associated with high prevalence of chronic rhinitis and low prevalence of allergic rhinitis in men. *Allergy*, 68(3), 347–354. <https://doi.org/10.1111/all.12095>
- German, J. A., & Harper, M. B. (2002). Environmental control of allergic diseases. *American Family Physician*, 66(3), 421–426.
- Getchell, M. L., & Getchell, T. V. (1992). Fine structural aspects of secretion and extrinsic innervation in the olfactory mucosa. *Microscopy Research and Technique*, 23(2), 111–127. <https://doi.org/10.1002/jemt.1070230203>

- Gniazdowski, R. (1979). Perennial atopic rhinitis as an early stage of bronchial asthma. *Acta Oto-Laryngologica*, 88(3-4), 257–267.
- Godthelp, T., Fokkens, W. J., Kleinjan, A., Holm, A. F., Mulder, P. G., Prens, E. P., & Rijntes, E. (1996). Antigen presenting cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis during allergen provocation. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 26(6), 677–688.
- Graf, P. (2005). Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treatments in Respiratory Medicine*, 4(1), 21–29.
- Gudziol, H., Graul, J., Bitter, T., & Guntinas-Lichius, O. (2013). [Ability of smelling is reduced reversibly by acute smoking and permanently by chronic smoking]. *Laryngo-Rhino- Otologie*, 92(10), 663–666. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349082>
- Guilemany, J. M., García-Piñero, A., Alobid, I., Cardelús, S., Centellas, S., Bartra, J., ... Mulla, J. (2009). Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation. *The Laryngoscope*, 119(2), 233–238. <https://doi.org/10.1002/lary.20075>
- Guss, J., Doghramji, L., Reger, C., & Chiu, A. G. (2009). Olfactory dysfunction in allergic rhinitis. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, 71(5), 268–272. <https://doi.org/10.1159/000242429>
- Hanci, D., Şahin, E., Muluk, N. B., & Cingi, C. (2016). Immunotherapy in all aspects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 273(6), 1347–1355. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3553-5>
- Horak, F. (1982). Welche Faktoren begünstigen die Manifestation eines Asthma bronchiale bei Patienten mit Rhinitis allergica? *Allergologie* (5), 243-245.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 264(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>

- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). "Sniffin" sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52.
- Imai, T. (2014). Construction of functional neuronal circuitry in the olfactory bulb. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 35, 180–188. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.07.012>
- Ishimaru, T., & Fujii, M. (2007). Effects of smoking on odour identification in Japanese subjects. *Rhinology*, 45(3), 224–228.
- Iwai, N., Zhou, Z., Roop, D. R., & Behringer, R. R. (2008). Horizontal basal cells are multipotent progenitors in normal and injured adult olfactory epithelium. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 26(5), 1298–1306. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0891>
- Jenkins, P. M., McEwen, D. P., & Martens, J. R. (2009). Olfactory cilia: linking sensory cilia function and human disease. *Chemical Senses*, 34(5), 451–464. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp020>
- Jones-Gotman, M., & Zatorre, R. J. (1988). Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia*, 26(3), 387–400.
- Joyner, R. E. (1964). EFFECT OF CIGARETTE SMOKING ON OLFACTORY ACUITY. *Archives of Otolaryngology (Chicago, Ill.: 1960)*, 80, 576–579.
- Jutel, M., Akdis, M., Budak, F., Aebischer-Casaulta, C., Wrzyszczyk, M., Blaser, K., & Akdis, C. A. (2003). IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *European Journal of Immunology*, 33(5), 1205–1214. <https://doi.org/10.1002/eji.200322919>
- Kadohisa, M. (2013). Effects of odor on emotion, with implications. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 66. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00066>
- Katotomichelakis, M., Balatsouras, D., Tripsianis, G., Davris, S., Maroudias, N., Danielides, V., & Simopoulos, C. (2007). The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology*, 45(4), 273–280.
- Katotomichelakis, M., Riga, M., Tripsianis, G., Balatsouras, D., Kourousis, C., Danielides, G., ... Danielides, V. (2015). Predictors of quality of life improvement in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 124(6), 430–436. <https://doi.org/10.1177/0003489414565001>

- Katotomichelakis, M., Simopoulos, E., Tripsianis, G., Prokopakis, E., Danielides, G., Velegrakis, S. G., ... Danielides, V. (2013). Improvement of olfactory function for quality of life recovery. *The Laryngoscope*, 123(11), E10–16. <https://doi.org/10.1002/lary.24113>
- Katotomichelakis, M., Simopoulos, E., Zhang, N., Tripsianis, G., Danielides, G., Livaditis, M., ... Danielides, V. (2013). Olfactory dysfunction and asthma as risk factors for poor quality of life in upper airway diseases. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 27(4), 293–298. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3903>
- Katotomichelakis, M., Tripsianis, G., Daniilidi, A., Cassimos, D., Kourousis, C., Vogiatzaki, T., & Danielides, V. (2015). Smoking effects on quality of life of allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy. *Rhinology*, 53(4), 325–331. <https://doi.org/10.4193/Rhin14.245>
- Kim, J. H., Yoon, M. G., Seo, D. H., Kim, B. S., Ban, G. Y., Ye, Y. M., ... Park, H. S. (2016). Detection of Allergen Specific Antibodies From Nasal Secretion of Allergic Rhinitis Patients. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 8(4), 329–337. <https://doi.org/10.4168/aair.2016.8.4.329>
- Klimek, L. (1998). [Sense of smell in allergic rhinitis]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 52(4), 196–202.
- Klimek, L., & Eggers, G. (1997). Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 100(2), 158–164.
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). “Sniffin’ sticks”: screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222–226.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., ... Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 257(4), 205–211.
- Lei, F., Zhu, D., Sun, J., & Dong, Z. (2010). Effects of minimal persistent inflammation on nasal mucosa of experimental allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 24(1), e23–28. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3414>

- Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. C., Knecht, M., & Kobal, G. (2000). Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope*, 110(3 Pt 1), 417–421. <https://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00016>
- Malaty, J., & Malaty, I. A. C. (2013). Smell and taste disorders in primary care. *American Family Physician*, 88(12), 852–859.
- Mascarell, L., Lombardi, V., Louise, A., Saint-Lu, N., Chabre, H., Moussu, H., ... Moingeon, P. (2008). Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating TH1 and regulatory CD4+ T cells. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(3), 603–609.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.034>
- Matsushita, K., Kato, Y., Akasaki, S., & Yoshimoto, T. (2015). Proallergic cytokines and group 2 innate lymphoid cells in allergic nasal diseases. *Allergy International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, 64(3), 235–240. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2014.12.008>
- Mazal, P. P., Haehner, A., & Hummel, T. (2016). Relation of the volume of the olfactory bulb to psychophysical measures of olfactory function. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 273(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3325-7>
- Menashe, I., Man, O., Lancet, D., & Gilad, Y. (2003). Different noses for different people. *Nature Genetics*, 34(2), 143–144. <https://doi.org/10.1038/ng1160>
- Menco, B. (1992). Ultrastructural studies on membrane, cytoskeletal, mucous, and protective compartments in olfaction. *Microscopy Research and Technique*, 22(3), 215–224. <https://doi.org/10.1002/jemt.1070220303>
- Menco, B. P. (1988). Tight-junctional strands first appear in regions where three cells meet in differentiating olfactory epithelium: a freeze-fracture study. *Journal of Cell Science*, 89 (Pt 4), 495–505.
- Menco, B. P., Birrell, G. B., Fuller, C. M., Ezech, P. I., Keeton, D. A., & Benos, D. J. (1998). Ultrastructural localization of amiloride-sensitive sodium channels and Na⁺,K⁺-ATPase in the rat's olfactory epithelial surface. *Chemical Senses*, 23(2), 137–149.
- Moberg, P. J., Agrin, R., Gur, R. E., Gur, R. C., Turetsky, B. I., & Doty, R. L. (1999). Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review.

Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 21(3), 325–340. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00019-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00019-6)

Möbs, C., Slotosch, C., Löffler, H., Jakob, T., Hertl, M., & Pfützner, W. (2010). Birch pollen immunotherapy leads to differential induction of regulatory T cells and delayed helper T cell immune deviation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 184(4), 2194–2203. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901379>

Moll, B., Klimek, L., Eggers, G., & Mann, W. (1998). Comparison of olfactory function in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. *Allergy*, 53(3), 297–301.

Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C., Chao, S. K., Nemes, A., Mendelsohn, M., ... Axel, R. (1996). Visualizing an olfactory sensory map. *Cell*, 87(4), 675–686.

Moran, D. T., Rowley, J. C., Jafek, B. W., & Lovell, M. A. (1982). The fine structure of the olfactory mucosa in man. *Journal of Neurocytology*, 11(5), 721–746.

Muliol, J., Maurer, M., & Bousquet, J. (2008). Sleep and allergic rhinitis. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 18(6), 415–419.

Mun, S. J., Shin, J. M., Han, D. H., Kim, J.-W., Kim, D.-Y., Lee, C. H., ... Rhee, C.-S. (2013). Efficacy and safety of a once-daily sublingual immunotherapy without escalation regimen in house dust mite-induced allergic rhinitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 3(3), 177–183. <https://doi.org/10.1002/alr.21098>

Murphy, C., Cain, W. S., & Bartoshuk, L. M. (1977). Mutual action of taste and olfaction. *Sensory Processes*, 1(3), 204–211.

Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, 288(18), 2307–2312.

Naclerio, R. M. (1997). Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy*, 52(36 Suppl), 7–13.

Narala, S., & Hata, T. R. (2017). Adult Atopic Dermatitis with Comorbid Atopic Disease is Associated with Increased Risk of Infections: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Dermatology and Therapy*, 7(1), 111–121. <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0172-7>

Nathan, R. A. (2007). The burden of allergic rhinitis. *Allergy and Asthma Proceedings: The Official Journal of Regional and State Allergy Societies*, 28(1), 3–9.

- Navarrete-Palacios, E., Hudson, R., Reyes-Guerrero, G., & Guevara-Guzmán, R. (2003). Lower olfactory threshold during the ovulatory phase of the menstrual cycle. *Biological Psychology*, 63(3), 269–279.
- Noon, L. (n.d.). PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST HAY FEVER. *The Lancet*, 177(4580), 1572–1573. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)78276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)78276-6)
- Oberg, C., Larsson, M., & Bäckman, L. (2002). Differential sex effects in olfactory functioning: the role of verbal processing. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 8(5), 691–698.
- Olaguíbel, J. M., & Alvarez Puebla, M. J. (2005). Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 15(1), 9–16.
- Pariante, P. D., LePen, C., Los, F., & Bousquet, J. (1997). Quality-of-life outcomes and the use of antihistamines in a French national population-based sample of patients with perennial rhinitis. *PharmacoEconomics*, 12(5), 585–595.
- Pawankar, R., Mori, S., Ozu, C., & Kimura, S. (2011). Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pacific Allergy*, 1(3), 157–167. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2011.1.3.157>
- Pawankar, R., & Ra, C. (1996). Heterogeneity of mast cells and T cells in the nasal mucosa. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 98(6 Pt 2), S248–262.
- Penagos, M., Compalati, E., Tarantini, F., Baena-Cagnani, R., Huerta, J., Passalacqua, G., & Canonica, G. W. (2006). Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 97(2), 141–148. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60004-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60004-X)
- Pfaar, O., Bachert, C., Bufe, A., Buhl, R., Ebner, C., Eng, P., ... Schwalfenberg, A. (2014). Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of

Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo Journal International*, 23(8), 282–319.

<https://doi.org/10.1007/s40629-014-0032-2>

Purello-D'Ambrosio, F., Gangemi, S., Merendino, R. A., Isola, S., Puccinelli, P., Parmiani, S., & Ricciardi, L. (2001). Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 31(8), 1295–1302.

Radcliffe, M. J., Lampe, F. C., & Brostoff, J. (1996). Allergen-specific low-dose immunotherapy in perennial allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 6(4), 242–247.

Radulovic, S., Calderon, M. A., Wilson, D., & Durham, S. (2010). Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD002893. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002893>

Ratner, P., Van Bavel, J., Mohar, D., Jacobs, R. L., Hampel, F., Howland, W., & Karwal, R. (2015). Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 114(2), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.11.012>

Rawson, N. E. (2006). Olfactory loss in aging. *Science of Aging Knowledge Environment: SAGE KE*, 2006(5), pe6. <https://doi.org/10.1126/sageke.2006.5.pe6>

Rawson, N. E., & Yee, K. K. (2006). Transduction and coding. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 63, 23–43. <https://doi.org/10.1159/000093749>

Ricca, V., Landi, M., Ferrero, P., Bairo, A., Tazzer, C., Canonica, G. W., & Ciprandi, G. (2000). Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105(1 Pt 1), 54–57.

Rombaux, P., Collet, S., Eloy, P., Ledeghen, S., & Bertrand, B. (2005). Smell disorders in ENT clinic. *B-ENT, Suppl 1*, 97–107; quiz 108–109.

- Rydzewski, B., Pruszevicz, A., & Sulkowski, W. J. (2000). Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Oto-Laryngologica*, 120(2), 323–326.
- Sánchez-Vallecillo, M. V., Fraire, M. E., Baena-Cagnani, C., & Zernotti, M. E. (2012). Olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *International Journal of Otolaryngology*, 2012, 327206. <https://doi.org/10.1155/2012/327206>
- Sastre, J., & Mosges, R. (2012). Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 22(1), 1–12.
- Schramm, B., Ehlken, B., Smala, A., Quednau, K., Berger, K., & Nowak, D. (2003). Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *The European Respiratory Journal*, 21(1), 116–122.
- Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Fischer, M. E., Huang, G.-H., Klein, B. E. K., Klein, R., ... Nondahl, D. M. (2012). Olfactory impairment in an adult population: the Beaver Dam Offspring Study. *Chemical Senses*, 37(4), 325–334. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr102>
- Segboer, C. L., Holland, C. T., Reinartz, S. M., Terreehorst, I., Gevorgyan, A., Hellings, P. W., ... Fokkens, W. J. (2013). Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*, 68(11), 1427–1434. <https://doi.org/10.1111/all.12255>
- Seidman, M. D., Gurgel, R. K., Lin, S. Y., Schwartz, S. R., Baroody, F. M., Bonner, J. R., ... Guideline Otolaryngology Development Group. AAO-HNSF. (2015). Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 152(1 Suppl), S1–43. <https://doi.org/10.1177/0194599814561600>
- Shargorodsky, J., Garcia-Esquinas, E., Galán, I., Navas-Acien, A., & Lin, S. Y. (2015). Allergic Sensitization, Rhinitis and Tobacco Smoke Exposure in US Adults. *PloS One*, 10(7), e0131957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131957>
- Sibbald, B., & Rink, E. (1991). Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax*, 46(12), 895–901.
- Sivam, A., Jeswani, S., Reder, L., Wang, J., DeTineo, M., Taxy, J., ... Pinto, J. M. (2010). Olfactory cleft inflammation is present in seasonal allergic rhinitis and is reduced with intranasal steroids. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 24(4), 286–290. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3478>

- Skoner, D. P. (2001). Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(1 Suppl), S2–8.
- Sopori, M. (2002). Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nature Reviews. Immunology*, 2(5), 372–377. <https://doi.org/10.1038/nri803>
- Soter, A., Kim, J., Jackman, A., Tourbier, I., Kaul, A., & Doty, R. L. (2008). Accuracy of self-report in detecting taste dysfunction. *The Laryngoscope*, 118(4), 611–617. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318161e53a>
- Steinbach, S., Hundt, W., & Zahnert, T. (2008). [The sense of smell in daily life]. *Laryngo- Rhino- Otologie*, 87(9), 657–668; quiz 669–672. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1077547>
- Stephan, A. B., Shum, E. Y., Hirsh, S., Cygnar, K. D., Reisert, J., & Zhao, H. (2009). ANO2 is the ciliary calcium-activated chloride channel that may mediate olfactory amplification. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(28), 11776–11781. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903304106>
- Stuck, B. A., & Hummel, T. (2015). Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(6), 1460–1470. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.003>
- Sur, D. K., & Scandale, S. (2010). Treatment of allergic rhinitis. *American Family Physician*, 81(12), 1440–1446.
- Suzuki, Y., Schafer, J., & Farbman, A. I. (1995). Phagocytic cells in the rat olfactory epithelium after bulbectomy. *Experimental Neurology*, 136(2), 225–233. <https://doi.org/10.1006/exnr.1995.1099>
- Tansuker, D., Coşkun, B. U., Uçal, Y. O., Sözen, E., Erdurak, C., & Sakalli, E. (2014). Effects of systemic immunotherapy on olfactory function in allergic rhinitis patients. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 25(4), e339–343. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000599>
- Temmel, A. F. P., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., & Hummel, T. (2002). Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 128(6), 635–641.
- Thompson, A., Sardana, N., & Craig, T. J. (2013). Sleep impairment and daytime sleepiness in patients with allergic rhinitis: the role of congestion and inflammation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College*

of Allergy, Asthma, & Immunology, 111(6), 446–451.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.05.020>

Till, S. J., Francis, J. N., Nouri-Aria, K., & Durham, S. R. (2004). Mechanisms of immunotherapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(6), 1025–1034; quiz 1035. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.024>

Vennemann, M. M., Hummel, T., & Berger, K. (2008). The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of Neurology*, 255(8), 1121–1126. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0807-9>

Verkman, A. S., & Mitra, A. K. (2000). Structure and function of aquaporin water channels. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 278(1), F13–28.

Wilson, A. M., Orr, L. C., Sims, E. J., & Lipworth, B. J. (2001). Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 31(1), 61–68.

Wilson, D. R., Lima, M. T., & Durham, S. R. (2005). Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 60(1), 4–12. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00699.x>

Wilson, D. R., Torres, L. I., & Durham, S. R. (2003). Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD002893. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002893>

Wong, S. T., Trinh, K., Hacker, B., Chan, G. C., Lowe, G., Gaggar, A., ... Storm, D. R. (2000). Disruption of the type III adenylyl cyclase gene leads to peripheral and behavioral anosmia in transgenic mice. *Neuron*, 27(3), 487–497.

Yáñez, A., & Rodrigo, G. J. (2002). Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 89(5), 479–484. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62085-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62085-6)

Zhang, Q., Liu, G., & Hang, W. (2014). [Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with allergic rhinitis]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*, 28(24), 1956–1960.

8. Anhang



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIESSEN UND MARBURG



Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Standort Marburg

Klinik für Dermatologie und Allergologie

Studienleitung:

PD Dr. med. Silke Steinbach-Hundt

PD Dr. med. Wolfgang Pfützner



Hausanschrift:

Allergiezentrum Hessen (AZH),

Baldingerstr.,

35033 Marburg

Telefon: 06421 – 5862932

Patienteneinverständniserklärung

„Qualitative und Quantitative Untersuchung des Riechvermögens von Patienten/innen mit allergischer Rhinitis unter spezifischen Immuntherapie“

Ich,, wurde von meinem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe 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 Studie freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit, ohne Angabe von Gründen diese Zustimmungserklärung widerrufen kann, ohne dass sich diese Entscheidung nachteilig auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden, und dass die gewonnenen Daten aus dieser Untersuchung in pseudonymisierter Form wissenschaftlich ausgewertet werden können.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Ort und Datum

Patient (Vor- und Nachname, Unterschrift)

Ort und Datum

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Riechtest

Datum:

Schwelle - Uhrzeit:

beidseitige Testung

Verd.																	
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	

Ergebnis

beidseits

Diskrimination - Uhrzeit:

beidseitige Testung

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

Ergebnis (Summe der korrekten Diskriminationen*)

beidseits

Identifikation - Uhrzeit:

beidseitige Testung

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuß	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritz	Gummibär	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin

9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
12	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kanille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

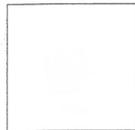
Ergebnis (Summe der korrekten Identifikationen)

beidseits

Pat.-Nr.:	Visit:	Datum:
-----------	--------	--------

Skin-Prick-Test

Histamin



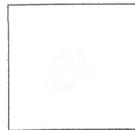
Quaddel Ø : _____ mm

**Kontrolle
0,9% NaCl**

Negativ:

Positiv:

Gräsermischung



Quaddel Ø : _____ mm

Bitte Quaddeln mit Kugelschreiber nachzeichnen; Tesafilm aufkleben, abziehen und in das entsprechende Feld einkleben.

Patient Nr.:

Name:

Geburtsdatum:

Telefon.Nr:

Email-Adresse / Adresse:

1. Allergie (z.B.: Birke, Gräser, Milben usw.)

Allergie 1:

Allergie 2:

Allergie 3:

2. Art und Namen der Immuntherapie

Allergie 1:

Allergie 2:

Allergie 3:

3. Rauchen?

Ja

Nein

Wenn ja, wie viele Zigaretten am Tag?

4. Alkoholkonsum?

Ja

Nein

Wenn ja, wie oft und wie viel pro Tag bzw. pro Woche?

5. Erkrankungen anderer Art

	Ja	Nein
Schilddrüsenüber/unterfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leberzirrhose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niereninsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bluthochdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rheumatische Erkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alzheimer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tumor in Vorgeschichte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, seit wann ist diese Erkrankung da?

Wenn ja, um welche Tumorerkrankung handelt es sich?

Wenn ja, wie wurde die Tumorerkrankung behandelt?

OP	Chemo	Bestrahlung	Hormone
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Hatte der Patient in den letzten 6 Monaten einen starken Gewichtsverlust?

	Ja	Nein
Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, wie viel kg ?

CAVE : alle Riech/Schmecktestungen im Verlauf sollten in einem Zeitfenster von nicht mehr als 4 Stunden Differenz getestet werden. Ist dies der Fall?

Ja	Nein
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cave: Milbenallergiker bitte am Morgen testen !

Vom Studienarzt auszufüllen:

Patient Nr.:

Erhebungsbogen 1 (Datum: _____)

Um diese Studie effektiv zu gestalten, bitten wir Sie, folgende Fragen zu beantworten. Wenn ein Balken angegeben ist, können sie einen Querstrich darauf ziehen je nach Beschwerden zwischen (0) _____ (100).

Herzlichen Dank !

1. An welchen Allergien leiden Sie?

Allergie 1: _____

Allergie 2: _____

2. Seit wann ist Ihnen die Allergie bekannt (in Jahre)?

Allergie 1: _____

Allergie 2: _____

3. In welchen Monaten haben Sie üblicherweise allergische Beschwerden?

Allergie 1: _____

Allergie 2: _____

4. Wann hatten Sie zuletzt allergische Beschwerden? Bitte Monat und Jahr angeben.

Allergie 1: _____

Allergie 2: _____

5. Wie äußern sich Ihre allergischen Beschwerden normalerweise?

	Ja	Nein
Asthma / Atemnot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlecht Luft durch die Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Juckreiz / Niesreiz in der Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nasenlaufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Augenjucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Augentränen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hautprobleme Wenn ja welche ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kreislaufprobleme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schock	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges:		

6. Wie schätzen Sie die Stärke Ihrer allergischen Beschwerden insgesamt derzeit ein?

(0) keine Beschwerden _____ (100) die Beschwerden sind sehr stark

Falls Sie die im folgenden aufgeführten Beschwerden **gar nicht** haben, markieren Sie bitte jeweils ganz links auf der Linie bei 0

7. Wie schätzen Sie Ihre Rhinitis (Schnupfen, Nasenlaufen) derzeit ein?

(0) keine Beschwerden _____ (100) die Beschwerden sind sehr stark

8. Wie schätzen Sie Ihr Asthma / Atemnot derzeit ein?

(0) keine Beschwerden _____ (100) die Beschwerden sind sehr stark

9. Wie schätzen sie Ihre Augenprobleme derzeit ein?

(0) keine
Beschwerden

(100) die
Beschwerden
sind sehr stark

10. Vertragen Sie bestimmte Nahrungsmittel nicht?

Ja

Nein

Wenn ja, welche Nahrungsmittel vertragen Sie nicht?

11. Vertragen Sie bestimmte Medikamente nicht?

Ja

Nein

Wenn ja, welche Medikamente vertragen Sie nicht?

12. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

Ja

Nein

Wenn ja, welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein?

13. Nehmen Sie Medikamente bei Bedarf ein (z.B. gegen die Allergie)?

Ja Nein

Wenn ja welche Medikamente nehmen Sie bei Bedarf ein?

14. Haben Sie das Gefühl, gut zu riechen?

(0) nein, ich rieche nichts _____

(100) ja, ich rieche sehr gut

15. Haben Sie das Gefühl, gut zu schmecken?

(0) nein, ich schmecke nichts _____

(100) ja, ich schmecke sehr gut

16. Haben Sie einen guten Appetit?

(0) nein, ich habe einen sehr schlechten Appetit _____

(100) ja, ich habe einen sehr guten Appetit

17. Wie groß sind Sie?

_____ cm

18. Wieviel wiegen Sie?

_____ kg

19. Bekommen Sie gut Luft durch die Nase?

(0) nein, ich _____
bekomme keine
Luft durch die Nase

(100) ja, ich
bekomme
sehr gut Luft
durch die
Nase

20. Hatten Sie im Vorfeld bereits einmal einen Riechverlust?

Ja Nein

Wenn ja – wann, wie lange und warum?

21. Hatten Sie im Vorfeld eine Nasenoperation?

	Ja	Nein
Nasenscheidewandbegradigung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nasennmuschelverkleinerung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nasennebenhöhlenoperation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Nasen-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, wann war die Operation?

22. Riechen Dinge bei Ihnen unangenehm?

(0) nein, Dinge _____
riechen nicht
unangenehm

(100) ja,
Dinge riechen
stark un-
angenehm

Wenn ja welche Dinge riechen unangenehm?

Wenn ja, wann ist Ihnen das zum ersten Mal aufgefallen?

Wenn ja, wie oft am Tag fällt Ihnen das auf?

23. Riechen Dinge (z.B. Kaffee) anders als üblich?

(0) nein, Dinge _____
riechen nicht anders
als üblich

(100) ja,
Dinge riechen
sehr stark
anders als
üblich

Wenn ja, welche Dinge riechen anders als üblich?

Wenn ja, wann ist Ihnen das zum ersten Mal aufgefallen?

Wenn ja, wie oft am Tag fällt Ihnen das auf?

24. Riechen Sie Dinge, die gar nicht im Raum sind (z.B riechen Sie Kaffee ohne dass Kaffee im Raum ist?)?

(0) nein _____

(100) ja, ich
rieche Dinge
sehr stark,
die nicht im
Raum sind

Wenn ja, welche Dinge riechen Sie obwohl sie nicht im Raum sind?

Wenn ja, wann ist Ihnen das zum ersten Mal aufgefallen?

Wenn ja, wie oft am Tag fällt Ihnen das auf?

25. Süßen Sie derzeit vermehrt Speisen (im Vergleich zu früher)?
 (0) nein, ich _____ (100) ja, ich
 süße nicht süße sehr
 vermehrt stark
28. Salzen Sie derzeit vermehrt Speisen (im Vergleich zu früher)?
 (0) nein, ich _____ (100) ja, ich
 salze nicht salze sehr
 vermehrt stark
29. Essen Sie derzeit gerne fettigere Speisen (im Vergleich zu früher)?
 (0) nein, ich _____ (100) ja, ich
 nehme nicht nehme
 vermehrt fettige stark fettige
 Speisen zu mir Speisen zu
 mir
30. Bevorzugen Sie derzeit bittere Speisen (im Vergleich zu früher)?
 (0) nein, ich _____ (100) ja, ich
 bevorzuge keine bevorzuge
 bitteren Speisen stark bittere
 Speisen
31. Bevorzugen Sie derzeit vermehrt saure Speisen (im Vergleich zu früher)?
 (0) nein, ich _____ (100) ja, ich
 bevorzuge keine bevorzuge
 sauren Speisen stark saure
 Speisen

Vom Studienarzt auszufüllen:

Patient Nr.:

Erhebungsbogen 2 (Datum: _____)

Um diese Studie effektiv zu gestalten, bitten wir Sie, folgende Fragen zu beantworten. Wenn ein Balken angegeben ist, können sie einen Querstrich darauf ziehen je nach Beschwerden zwischen (0) _____ (100).

Herzlichen Dank !

1. Wann hatten Sie zuletzt allergische Beschwerden? Bitte Monat und Jahr angeben.

2. Haben sich Ihre Beschwerden verändert seit unserer letzten Befragung?

	Nein	Verbessert	Verschlechtert
Asthma / Atemnot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlecht Luft durch die Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Juckreiz / Nießreiz in der Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nasenlaufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Augenjucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Augentränen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hautprobleme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kreislaufprobleme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schock	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges:			

3. Wie schätzen Sie die Stärke Ihrer allergischen Beschwerden insgesamt derzeit ein?

(0) keine
Beschwerden

(100) die
Beschwerden
sind sehr stark

Falls Sie die im folgenden aufgeführten Beschwerden **gar nicht** haben, markieren Sie bitte jeweils ganz links auf der Linie bei 0.

4. Wie schätzen Sie Ihre Rhinitis derzeit ein?

(0) keine
Beschwerden

(100) die
Beschwerden
sind sehr stark

5. Wie schätzen Sie Ihr Asthma / Atemnot derzeit ein?

(0) keine
Beschwerden

(100) die
Beschwerden
sind sehr stark

6. Wie schätzen Sie Ihre Augenprobleme derzeit ein?

(0) keine
Beschwerden

(100) die
Beschwerden
sind sehr stark

7. Hat sich an Ihren Medikamenten seit unserer letzten Befragung etwas verändert?

Ja

Nein

Wenn ja, welche Medikamente sind neu und nehmen Sie diese regelmäßig oder nur bei Bedarf ein?

8. Sind neue Erkrankungen seit dem letzten Fragebogen hinzugekommen?

Ja Nein

Wenn ja, welche neuen Erkrankungen sind aufgetreten?

9. Haben Sie das Gefühl, gut zu riechen?

(0) nein, ich rieche nichts _____

(100) ja, ich rieche sehr gut

10. Haben Sie das Gefühl, gut zu schmecken?

(0) nein, ich schmecke nichts _____

(100) ja, ich schmecke sehr gut

11. Haben Sie einen guten Appetit?

(0) nein, ich habe einen sehr schlechten Appetit _____

(100) ja, ich habe einen sehr guten Appetit

12. Bekommen Sie gut Luft durch die Nase?

(0) nein, ich bekomme keine Luft durch die Nase _____

(100) ja, ich bekomme sehr gut Luft durch die Nase

13. Riechen Dinge bei Ihnen unangenehm?

(0) nein, Dinge _____
riechen nicht
unangenehm

(100) ja,
Dinge riechen
stark un-
angenehm

Wenn ja, welche Dinge riechen unangenehm?

Wenn ja, wann ist Ihnen das zum ersten Mal aufgefallen?

Wenn ja, wie oft am Tag fällt Ihnen das auf?

14. Riechen Dinge (z.B. Kaffee) anders als üblich?

(0) nein, Dinge _____
riechen nicht anders
als üblich

(100) ja,
Dinge riechen
sehr stark
anders als
üblich

Wenn ja, welche Dinge riechen anders als üblich?

Wenn ja, wann ist Ihnen das zum ersten Mal aufgefallen?

Wenn ja, wie oft am Tag fällt Ihnen das auf?

15. Riechen Sie Dinge, die gar nicht im Raum sind (z.B riechen Sie Kaffee ohne dass Kaffee im Raum ist?)?

(0) nein _____

(100) ja, ich
rieche Dinge
sehr stark,
die nicht im
Raum sind

Wenn ja, welche Dinge riechen Sie obwohl sie nicht im Raum sind?

Wenn ja, wann ist Ihnen das zum ersten Mal aufgefallen?

Wenn ja, wie oft am Tag fällt Ihnen das auf?

16. Süßen Sie derzeit vermehrt Speisen?

(0) nein, ich _____
süße nicht
vermehrt

(100) ja, ich
süße sehr
stark

28. Salzen Sie derzeit vermehrt die Speisen?

(0) nein, ich _____
salze nicht
vermehrt

(100) ja, ich
salze sehr
stark

29. Nehmen Sie derzeit gerne fettigere Speisen zu sich?

(0) nein, ich _____
nehme nicht
vermehrt fettige
Speisen zu mir

(100) ja, ich
nehme
stark fettige
Speisen zu
mir

30. Bevorzugen Sie derzeit gerne bittere Speisen?

(0) nein, ich _____
bevorzuge keine
bitteren Speisen

(100) ja, ich
bevorzuge
stark bittere
Speisen

31. Bevorzugen Sie derzeit vermehrt saure Speisen?

(0) nein, ich _____
bevorzuge keine
sauren Speisen

(100) ja, ich
bevorzuge
stark saure
Speisen

32. Haben Sie das Gefühl seit Beginn der Immuntherapie besser zu riechen?
(0) nein, ich rieche nicht besser _____ (100) ja, ich rieche sehr viel besser

33. Haben Sie das Gefühl seit Beginn der Immuntherapie besser zu schmecken?
(0) nein, ich schmecke nicht besser _____ (100) ja, ich schmecke sehr viel besser

34. Haben Sie das Gefühl seit Beginn der Immuntherapie einen besseren Appetit zu haben?
(0) nein, ich habe keinen besseren Appetit _____ (100) ja, ich habe einen sehr viel besseren Appetit

35. Haben Sie das Gefühl sich seit Beginn der Immuntherapie besser zu fühlen?
(0) nein, ich fühle mich nicht besser _____ (100) ja, ich fühle mich sehr viel besser

9. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Damen und Herren aus Marburg:

Adamkiewicz	Kolb-Niemann
Bartsch	Koolman
Baum	Lill
Becker	Lohoff
Bohlander	Mahnken
Czubayko	Maier
Daut	Moll
Dettmeyer	Müller
Donner-Banzhoff	Neubauer
Eikmann	Oertel
Feuser	Pagenstecher
Fritz	Plant
Gress	Preisig-Müller
Grosse	Richter
Hegele	Renz
Hertl	Ruchholtz
Heverhagen	Schieffer
Hilt	Seifart
Hofmann	Sekundo
Hoyer	Teymoortash
Kann	Vogelmeier
Kircher	Wagner
Klose	Weihe
Koolman	Wulf

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Pfützner und Frau Prof. Dr. med. Silke Steinbach-Hundt für die Ermöglichung der Promotion in der Abteilung des Allergiezentrum Hessen. Ihre ständige Hilfsbereitschaft hat wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ich bedanke mich für die zahlreichen Gespräche, die ich stets als bereichernd und motivierend empfunden habe.

Ich danke allen Studienteilnehmern für ihr Engagement und Durchhaltevermögen.

Für die produktive und sehr angenehme Zusammenarbeit möchte ich allen Mitarbeitern des Allergiezentrum Hessen danken.

Ein herzliches Dankeschön gilt Herrn Prof. Dr. Marc Eulerich für die Bereitstellung des Softwareprogramms Stata (Version 11.2) und die großartige Hilfsbereitschaft.

Für die mühevollen Durchsicht dieser Arbeit und die konstruktive Kritik danke ich Wilfried Junge.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Freund Jan Grüne, meiner Schwester und meinen Eltern für ihre unermüdlich aufbauenden Worte. Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt. Die moralische Unterstützung meiner gesamten Familie und meiner Freunde hat mich stets beruhigt und gleichzeitig motiviert und angespornt.