

Aus dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. W. Lehmacher

3-D Visualisierung des antiobstruktiven Effektes von Levocetirizin

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Nils Achilles
aus Bückeberg

promoviert am 16. Oktober 2013

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg
1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Mösges
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. M. Damm

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistung für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, 21. Mai 2013

Die klinische Prüfung wurde in der HNO-Praxis Dr. med. Norbert Pasch sowie in der radiologischen Gemeinschaftspraxis im Kapuzinerkarree bei Professor Dr. med. Berthold Wein in Aachen unter der klinischen Leitung von Universitätsprofessor Dr. med. Dipl.-Ing. Ralph Mösges durchgeführt. Nils Achilles übernahm die Projektleitung.

Die Berechnungen zur nasalen Strömungssimulation erfolgten durch Universitätsprofessor Dr.-Ing. Wolfgang Schröder und seine Mitarbeiter am Aerodynamischen Institut der RWTH Aachen.

Unterstützung bei Fragestellungen auf dem Fachgebiet der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und der Allergologie erhielt ich von Universitätsprofessor Dr. med. Dipl.-Ing. Ralph Mösges.

In dieser Arbeit wurde aufgrund der besseren Lesbarkeit auf Formulierungen wie „Patient/innen“ verzichtet. Wenn im Folgenden also z. B. von „Patienten“ die Rede ist, sind grundsätzlich männliche und weibliche Patienten gemeint.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dipl.-Ing. R. Mösges für die freundliche Überlassung des Themas und die kontinuierliche Unterstützung sowie Beratung während der Durchführung der klinischen Prüfung.

Allen Mitarbeitern aus dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie – Bereich Medizinische Informatik möchte ich sowohl für die hilfreichen und anregenden Diskussionen über statistische und wissenschaftliche Themengebiete danken als auch für die gute Arbeitsatmosphäre.

Besonders möchte ich mich bei Frau Dr. rer. medic. M. Petra Schmalz und Frau Dr. rer. nat. Silke Allekotte für ihre tatkräftige und freundschaftliche Unterstützung bedanken.

Meiner Ehefrau Steffi und meiner Familie danke ich für die herzliche und aufbauende Unterstützung während meines Studiums und dieser Promotion, ohne die ich heute sicherlich nicht dort wäre, wo ich nun bin.

Für meine Ehefrau Steffi

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Problemstellung.....	1
1.2 Zielsetzung.....	3
2. Aufbau und Funktion der Nase.....	5
2.1 Anatomische Grundlagen.....	5
2.1.1 Makroskopische Grundlagen.....	5
2.1.2 Mikroskopische Grundlagen.....	9
2.2 Physiologische Grundlagen.....	10
2.3 Immunologische Grundlagen.....	11
3. Das Krankheitsbild der allergischen Rhinitis.....	13
3.1 Allergie.....	13
3.1.1 Definition.....	13
3.1.2 Einteilung.....	13
3.2 Allergische Rhinitis.....	14
3.2.1 Definition und Klassifikation.....	14
3.2.2 Epidemiologie.....	15
3.2.3 Pathophysiologie.....	15
3.2.4 Klinik.....	18
3.2.5 Therapie.....	19
4. Studienmedikation.....	20
4.1 Indikation.....	20
4.2 Darreichungsform, Dosierung und Anwendung.....	21
4.3 Wirkungsmechanismus.....	22
4.4 Pharmakodynamik.....	22
4.5 Pharmakokinetik.....	23
4.6 Toxikologie und Risiken.....	24
4.7 Wechsel- und Nebenwirkungen.....	24
5. Studienbeschreibung.....	26
5.1 Studiendesign.....	26
5.2 Patientenauswahl.....	26
5.2.1 Einschlusskriterien.....	26
5.2.2 Ausschlusskriterien.....	27
5.3 Gesetzliche Grundlagen.....	27
5.3.1 Patientenaufklärung und –einwilligung sowie Datenschutzerklärung.....	27
5.3.2 Ethikkommission.....	28
5.3.3 Bundesoberbehörde.....	28
5.3.4 Patientenversicherung.....	28
5.4 Studienaufbau und zeitlicher Studienablauf.....	28
6. Methoden.....	31
6.1 Rhinologische Untersuchungen.....	31
6.1.1 Nasaler Provokationstest.....	31
6.1.2 Nasale Endoskopie.....	33
6.1.3 Rhinomanometrie.....	34
6.1.4 Akustische Rhinometrie.....	35
6.1.5 Langzeit-Rhinometrie.....	37
6.2 Nasale Strömungsberechnung.....	37
6.2.1 Magnetresonanztomografie.....	39

6.2.2	Bearbeitung der magnetresonanztomografischen Daten.....	39
6.2.3	Segmentierung der magnetresonanztomografischen Daten.....	40
6.2.4	Generierung des Nasenoberflächenmodells.....	40
6.2.5	Nachbearbeitung des Nasenoberflächenmodells	41
6.2.6	Gittergenerierung	41
6.2.7	Strömungssimulation	41
7.	Ergebnisse	43
7.1.	Studiendurchführung.....	43
7.2	Nasaler Provokationstest.....	43
7.3	Nasale Endoskopie	44
7.4	Rhinomanometrie.....	45
7.5	Akustische Rhinometrie	46
7.6	Langzeit-Rhinometrie	47
7.7	Nasale Strömungsberechnung.....	49
8.	Diskussion.....	54
9.	Schlussfolgerung	65
10.	Zusammenfassung.....	68
11.	Literaturverzeichnis	69
12.	Vorveröffentlichungen von Ergebnissen	78
13.	Anhang.....	79
13.1.	Abbildungsverzeichnis.....	79
13.2.	Tabellenverzeichnis	80
14.	Lebenslauf.....	81

Abkürzungsverzeichnis

Af	Atemfrequenz
AIA	Aerodynamisches Institut Aachen
AMG	Arzneimittelgesetz
AMV	Atemminutenvolumen
APC	antigenpräsentierende Zellen
AR	allergische Rhinitis
ARIA	(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), allergische Rhinitis und ihre Auswirkung auf Asthma
ARM	akustische Rhinometrie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOB	Bundesoberbehörde
CFD	Computational Fluid Dynamics
CIU	chronische idiopathische Urtikaria
CRF	(Case Report Form), Patientenerhebungsbogen
CS	(corticosteroid) Kortikosteroid
CT	Computertomografie
ECP	eosinophiles kationisches Protein
EDN	eosinophiles Neurotoxin
EK	Ethikkommission
EPO	eosinophile Peroxidase
EPX	eosinophiles Protein
Fc _ε RI	hochaffiner IgE-Rezeptor
H ₁	Histamin-1
Hf	Herzfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICAM-1	interzelluläres Adhäsionsmolekül-1
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
LBM	Lattice-Boltzmann Methode
LQ	Lebensqualität
LRM	Langzeit-Rhinometrie
LTRA	(leukotriene receptor antagonist) Leukotrienrezeptorantagonist
MCA 1	(minimal cross-sectional area), minimale Querschnittfläche innerhalb der Tiefe 0 bis 22 mm
MCA 2	(minimal cross-sectional area), minimale Querschnittfläche innerhalb der Tiefe 22 bis 50 mm)
MALT	(mucosa-associated lymphoid tissue), Schleimhaut assoziiertes lymphatisches Gewebe
MBP	Maltose-bindendes Protein
MRT	Magnetresonanztomografie
NE	nasale Endoskopie
NNH	Nasennebenhöhlen
NPT	nasaler Provokationstest
nSSS	nasaler Summen-Symptom-Score
PAF	Plättchen aktivierender Faktor
PAR	perenniale allergische Rhinitis
RMM	Rhinomanometrie
ROI	Region of Interest

SALT	(skin-associated lymphoid tissue), Haut assoziiertes lymphatisches Gewebe
SAR	saisonale allergische Rhinitis
SIT	spezifische Immuntherapie
STL	(surface tessellation language), Computersprache für die standardisierte Beschreibung von Oberflächen mittels zusammengesetzter Dreiecke
TH	T-Helferzelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
VAS	visuelle Analogskala
VCAM-1	(vascular cell adhesion molecule), Gefäßzelladhäsionsmolekül 1
VLA-4	(very late antigen), sehr spät ausgebildetes Antigen 4
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Die nasale Obstruktion ist das Leitsymptom der allergischen Rhinitis (AR) und beeinträchtigt in hohem Maße die Lebensqualität (LQ) der betroffenen Menschen [29]. Die adäquate Behandlung dieses Symptoms besitzt daher einen besonderen Stellenwert in der Therapie des weltweit verbreiteten Krankheitsbildes der AR. Eine wichtige Voraussetzung ist dabei die Entwicklung geeigneter diagnostischer Instrumente, um die AR und die nasale Obstruktion nach den Vorgaben der evidenzbasierten Medizin behandeln zu können.

Die nasale Strömungssimulation stellt einen vielversprechenden Ansatz dar, um die Wirkungsweise von Medikamenten bei der Therapie der AR darzustellen und zu verbessern.

1.1 Problemstellung

Die AR wird definiert als eine „symptomatische Überempfindlichkeitsreaktion der Nase, ausgelöst durch eine Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut“ infolge von Allergenexposition [14, 29]. Die Prävalenz dieser Erkrankung variiert weltweit zwischen 1 und 40 % [29]. In einigen Ländern wird sogar davon berichtet, dass mehr als 50 % der Erwachsenen an den Symptomen der AR leiden [131].

Die klassischen Symptome der AR sind nasale Obstruktion, nasale Sekretion, Niesanfälle und Juckreiz in der Nase [29]. Die nasale Obstruktion präsentiert sich dabei als dominantestes und die Patienten am stärksten beeinträchtigendes Symptom. Bis zu 90 % der Baum- und Gräserpollenallergiker leiden unter der nasalen Obstruktion [83, 84]. Die Patienten versuchen, die Symptome der AR so gut wie möglich durch Allergenkarenz sowie Medikamenteneinnahme (intranasale Kortikosteroide und systemische Antihistaminika) zu vermeiden [103, 120, 132], da die AR in hohem Maße ihre LQ durch Begleitsymptome wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schlafstörungen beeinträchtigt. Dies führt folglich zu einer Störung des nächtlichen Erholungsschlafs und den anschließenden Tagesaktivitäten [46]. Des Weiteren beobachtet man bei jungen Erwachsenen eine Abnahme der schulischen Leistungsfähigkeit und bei Berufstätigen erhöhte Fehlzeiten am Arbeitsplatz, welche zu einem messbaren wirtschaftlichen Produktionsverlust führen [28]. Eine klinische Prüfung zum Krankheitsbild der AR an 1.459 Arbeitern in einem japanischen Industrieunternehmen hat beispielsweise gezeigt, dass das Symptom der nasalen Obstruktion zu einer extremen Tagesmüdigkeit führt und somit die Arbeitskraft jedes betroffenen Arbeitnehmers spürbar mindert [79]. Bousquet

und Kollegen fassen die Folgen der AR in der „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)“-Leitlinie wie folgt zusammen: „Allergic rhinitis impairs quality of life, sleep, school and work“ [29].

Aufgrund der hohen Prävalenz und des beeinträchtigenden Charakters der nasalen Obstruktion wurden zahlreiche subjektive sowie objektive diagnostische Verfahren in die klinische Praxis eingeführt, um sowohl die Schwere der nasalen Obstruktion als auch den Erfolg einer eingeleiteten Therapie bestimmen zu können. Die Diagnose der nasalen Obstruktion kann mittels nasaler Endoskopie (NE), Rhinomanometrie (RMM), akustischer Rhinometrie (ARM) sowie mit visueller Analogskala (VAS) und Patientenfragebögen erfolgen [159].

Die RMM und ARM sind die etablierten objektiven Testverfahren zur Beurteilung der nasalen Durchgängigkeit. Im Rahmen der RMM-Untersuchung werden sowohl der transnasale Druck als auch die Flussmenge der nasalen Strömung während des Atemzyklus, also Inspiration und Expiration, gemessen [150]. Die ARM beschreibt dagegen auf Basis von reflektierten Ultraschallwellen die Geometrie der Nasenhaupthöhle. Durch Messung der minimalen Querschnittflächen kann das Volumen einer Seite der Nasenhaupthöhle computergestützt berechnet werden [42]. Beide Verfahren ergänzen einander so, dass die ARM eine anatomische Beschreibung der Nasenpassage gibt, während die RMM die Physiologie der Nasenatmung durch die Parameter Druck und Volumenfluss beschreibt [91].

Diese Messverfahren offenbaren jedoch Schwächen und Nachteile bei der Diagnose der nasalen Obstruktion. Ein Beispiel dafür ist die von Clarke und seinen Kollegen sowie Baraniuk beschriebene geringe oder teilweise fehlende Korrelation zwischen subjektiv empfundenen und objektiv gemessenen Beschwerden der Patienten [17, 40]. Darüber hinaus gilt auch die Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen von RMM, ARM und subjektiven Testverfahren wie dem nasalen Summen-Symptom-Score (nSSS) oder der VAS nicht immer als zuverlässig [12, 69].

Die dadurch abgeleitete Forderung nach präziseren und zuverlässigeren Untersuchungsmethoden führte schließlich zu der Entwicklung neuer Techniken, welche auf numerischen Simulationen der Nasenströmung basieren. Eine dieser neuen Techniken ist die Simulation der Nasenströmung mithilfe der am Aerodynamischen Institut der RWTH Aachen (AIA) entwickelten Lattice-Boltzmann Methode (LBM) [55, 99]. Die Lösung der Lattice-Boltzmann Gleichungen [21, 72] mithilfe von Hochleistungs-

computern basiert auf einer Näherung der Lösung der Erhaltungsgleichungen eines reibungsbehafteten Fluids [90, 122]. Das daraus resultierende Strömungsfeld wird anschließend im Nasenoberflächenmodell als Volumenfluss nach Größe, Richtung und Rotation dreidimensional dargestellt. Das dazu benötigte Nasenoberflächenmodell wird ebenfalls mithilfe eines vom AIA entwickelten Segmentierungsansatzes aus magnetresonanztomografischen Aufnahmen extrahiert [56].

Die zuvor beschriebene nasale Strömungssimulation gibt möglicherweise eine Antwort auf die Forderung nach präziseren und zuverlässigen Untersuchungsmethoden. Durch die Möglichkeit, das Strömungsverhalten in der Nase dreidimensional zu visualisieren, kann überprüft werden, ob ein gewählter Behandlungsansatz in der Therapie der AR Erfolg versprechend ist. Unter einer Erfolg versprechenden Therapie versteht man, die spürbare Linderung der allergischen Symptome der Patienten und schließlich die nachhaltige Verbesserung ihrer LQ.

Seit bekannt ist, dass die Ursache für die AR in einer minimal persistierenden Entzündungsreaktion der Nasenschleimhaut besteht [14], sind zahlreiche Medikamente mit nachgewiesener antiinflammatorischer Wirkweise zur Behandlung der nasalen Obstruktion auf dem Gebiet der Allergologie zum Einsatz gekommen. Eines dieser Medikamente ist Levocetirizin, ein modernes Antihistaminikum der zweiten Generation. Dieses Medikament ist das aktive (R)-Enantiomer des weltweit verschriebenen Racemats Cetirizin. Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levocetirizin in der Behandlung der AR wurde in zahlreichen klinischen Studien signifikant nachgewiesen [54, 70, 130].

Somit stellt Levocetirizin mit seinem antiobstruktiven Effekt eine geeignete Studienmedikation für die nasale Strömungssimulation dar.

1.2 Zielsetzung

Das Ziel dieser klinischen Prüfung war es, den antiobstruktiven Effekt von Levocetirizin auf den Schwellungszustand der Nasenschleimhaut unter Allergenexposition dreidimensional im Strömungsmodell nachzuweisen.

Dazu wurden die allergischen Reaktionen des eingeschlossenen Patienten sowohl vor als auch nach nasaler Provokationstestung über einen fünfwöchigen Behandlungszeitraum mit 5 mg Levocetirizin an den Tagen -7, 0, 14, 35 und 36 (Visite 1-5) der klinischen Prüfung miteinander verglichen. Es fanden nicht nur standardisierte rhinologische Verfahren wie der nSSS, die RMM und die ARM Anwendung, sondern auch er-

gänzende Untersuchungen, wie die Langzeit-Rhinometrie (LRM), die Magnetresonanztomografie (MRT) und die computergestützte Strömungssimulation (Computational Fluid Dynamics, CFD). Dabei wurde auf ein neuartiges vom AIA entwickeltes Verfahren zurückgegriffen, welches es ermöglichte, auf Basis von Schnittbildern ein dreidimensionales Nasenoberflächenmodell zu generieren. Durch die Anwendung der CFD im zuvor generierten Nasenoberflächenmodell konnte die Nasenströmung als Volumenfluss nach Größe, Richtung und Rotation farbig codiert in der Nasenhöhle dargestellt werden. Somit konnten zuverlässige Aussagen über die Nasenströmung unter prophylaktischer Therapie mit Levocetirizin getroffen werden.

2. Aufbau und Funktion der Nase

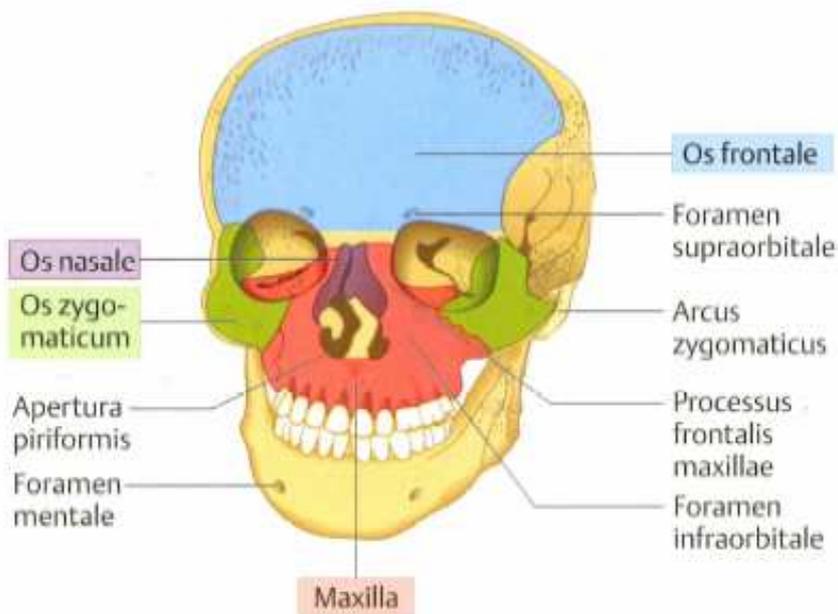
2.1 Anatomische Grundlagen

2.1.1 Makroskopische Grundlagen

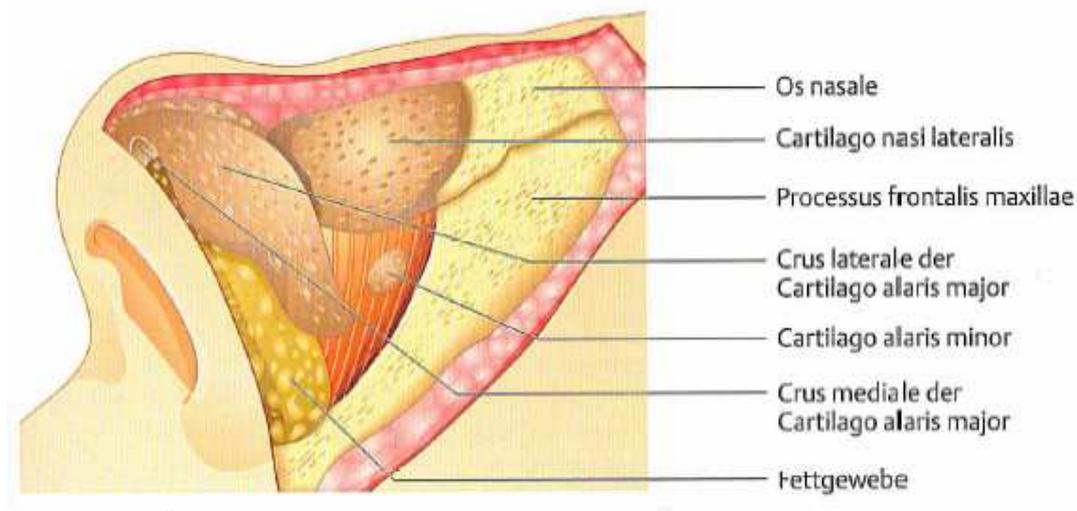
Im Aufbau der Nase unterscheidet man grundsätzlich zwischen einem knöchernen und knorpeligen Anteil (*siehe Abbildungen 1 und 2*).

Der feste knöcherne Anteil der Nase (Nasopyramide) besteht lateral aus dem Stirnfortsatz des Oberkiefers (Processus frontalis der Maxilla), kranial aus dem Nasenfortsatz des Stirnbeins (Processus nasalis des Os frontale) und medial aus dem Nasenbein (Os nasale) [23].

Abbildung 1: Knöcherner Anteil der Nase nach [121]



Der bewegliche knorpelige Teil der Nase setzt sich dagegen aus den paarig angelegten Dreiecks- und Flügel- bzw. Nasenspitzenknorpeln (Cartilago nasi lateralis und Cartilago alaris major) zusammen. An den seitlichen Anteilen der knorpeligen Nasenflügel schließen sich noch einige kleine, akzessorische Knorpel (Cartilagine alares minores) an. Die medialen und lateralen Schenkel (Crus mediale und Crus laterale) dieser Nasenflügelknorpel sind vor allem für die Form und Stabilität sowie das äußere Erscheinungsbild der Nasenspitze und Nasenlöcher verantwortlich [23].

Abbildung 2: Knorpeliger Anteil der Nase nach [121]

Die Weite der Nasenlöcher kann durch Anteile der mimischen Gesichtsmuskulatur (M. levator labii superioris alaeque nasi, Pars transversa des muscoli nasalis (M. compressor) und Pars alaris des muscoli nasalis (M. dilatator) sowie M. depressor septi nasi) beeinflusst werden [19].

Der Nasenvorhof (Vestibulum nasi) bildet den Eingang zur Nasenhaupthöhle (Cava nasi propria). Nach dorsal wird der Nasenvorhof durch die innere Nasenklappe (Limen nasi), zwischen dem Hinterrand des Flügelknorpels und der Vorderkante des Dreiecksknorpels gelegen, begrenzt. An dieser Stelle ist der geringste endonasale Querschnitt zu finden [121]. Die Weite der Nasenklappe kann ebenfalls durch Anteile der mimischen Gesichtsmuskulatur gesteuert werden: Der M. compressor naris fungiert dabei als einziger Konstriktor und die Mm. dilatator naris und depressor septi als Dilatatoren der inneren Nasenklappe [19].

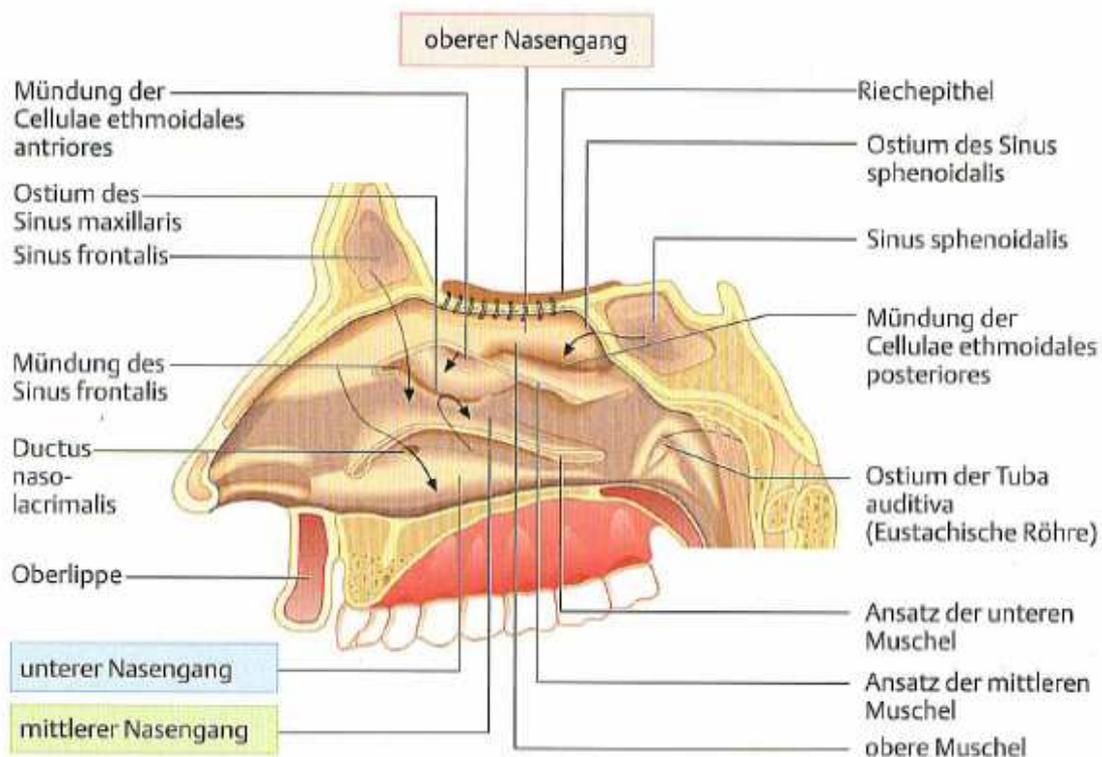
Hinter der inneren Nasenklappe schließt sich das Naseninnere an, welches durch die Nasenscheidewand (Septum nasi) in zwei Haupthöhlen unterteilt wird. Die Nasenscheidewand besteht aus einem vorderen knorpeligen (Lamina quadrangularis oder Cartilago septi nasi) und zwei hinteren knöchernen Anteilen (Lamina perpendicularis des Os ethmoidale und das Pflugscharbein (Vomer)) [23].

Der Übergang zum Nasen-Rachen-Raum (Nasopharynx) über die Nasenmuscheln (Conchae nasales) stellt die dorsale Begrenzung der Nasenhaupthöhlen dar.

Seitlich werden die Nasenhaupthöhlen durch die laterale Nasenwand begrenzt (siehe *Abbildung 3*). Die Bestandteile der lateralen Nasenwand sind: Siebbein (Os ethmoidale), Oberkiefer (Maxilla) sowie im hinteren Bereich Gaumenbein (Os palatinum) und

der Flügelfortsatz des Keilbeins (Processus pterygoideus des Os sphenoidale). Weitere funktionell wichtige Strukturen an der seitlichen Nasenwand sind die drei Nasenmuscheln sowie die ihnen zugeordneten Nasengänge (Meatus nasi) [121]. Unter Nasenmuscheln versteht man von den lateralen Wänden der Nase bogenförmig hereinragende, mit Schleimhaut überzogene Knochenfortsätze. Sie ermöglichen eine Oberflächenvergrößerung der Nasenschleimhaut und beherbergen über die Nasengänge die Verbindungen zu den NNH (Sinus nasales) sowie die Mündung des Tränennasenganges (Ductus nasolacrimalis) [25]. Unterhalb der unteren Nasenmuschel (Concha nasalis inferior) verläuft der untere Nasengang (Meatus nasi inferior), in welchen der Tränennasengang, welcher von der Tränendrüse (Glandula lacrimalis) ausgeht, mündet. Die untere Nasenmuschel stellt einen eigenen Knochen dar. Die mittlere und obere Nasenmuschel (Concha nasalis media und Concha nasalis superior) gehören topografisch zum Siebbein. Die korrespondierenden Nasengänge (Meatus nasi medius und Meatus nasi superior) werden von ihnen bedeckt. Über den oberen Nasengang werden die hinteren Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales posteriores) erreicht. Der mittlere Nasengang stellt sowohl eine Verbindung zu den vorderen Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales anteriores) als auch zu Stirn- (Sinus frontalis) und Kieferhöhle (Sinus maxillaris) her [25].

Abbildung 3: Aufbau der lateralen Nasenwand nach [23]

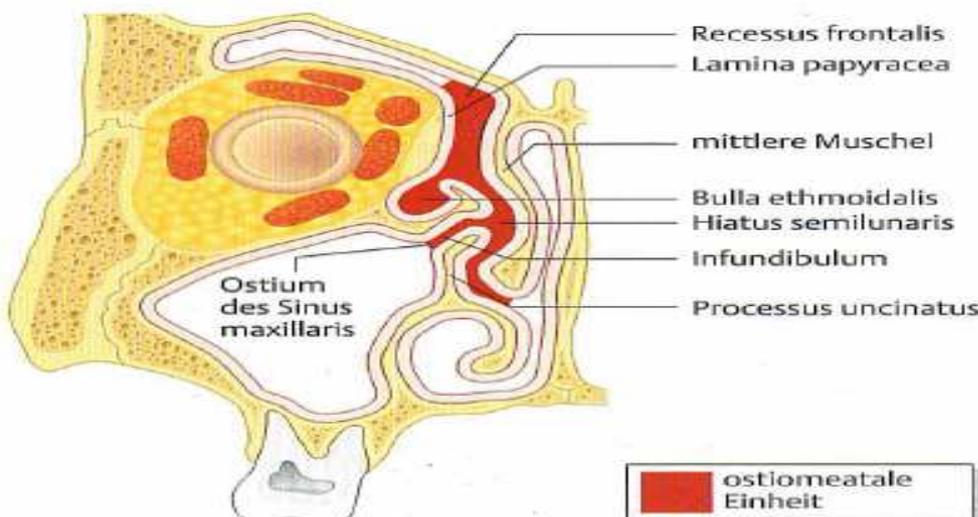


Die kraniale Begrenzung der Nasenhaupthöhlen wird durch eine dünne Knochenplatte (Lamina cribrosa) des Siebbeins als Bestandteil der Schädelbasis gebildet, welche die Durchtrittsstellen für die olfaktorischen Nervenfasern (Fila olfactoria) enthält [121]. Weitere begrenzende Strukturen am Nasendach sind Nasenbein und Keilbeinkörper [23]. Der harte Gaumen (Palatum durum), bestehend aus dem Processus maxillae palatinus und den Laminae horizontales der Ossa palatina, stellt den Boden der Nasenhöhle dar [121].

Ein weiterer Bereich an der lateralen Nasenwand die ostiomeatale Einheit, in welchem die Ausführungsgänge der NNH (ausgenommen der Keilbeinhöhle) in die Nasenhaupthöhle münden (*siehe Abbildung 4*). Sie setzt sich aus folgenden anatomischen Strukturen zusammen: Processus uncinatus, Hiatus semilunaris, Recessus frontalis, Bulla ethmoidalis, Infundibulum ethmoidale und Kieferhöhlenostium [121].

Der Eingang zur ostiomeatalen Einheit wird durch einen dünnen, bindegewebigen oder knöchernen Fortsatz (Processus uncinatus) an der seitlichen Nasenwand gebildet. Seinen Ursprung nimmt dieser Fortsatz nach hinten versetzt gegenüber dem Vorderrand der mittleren Nasenmuschel und kann je nach Morphologie und Größe die Verbindung zwischen ostiomeataler Einheit und Nasenhaupthöhle einengen. Zwischen dem Hinterrand des Processus uncinatus und der ersten Siebbeinzelle (Bulla ethmoidalis) schließt sich eine weitere spaltförmige Engstelle (Hiatus semilunaris) an. Ein trichterförmiger Kanal (Infundibulum ethmoidale) beschreibt den Raum zwischen Processus uncinatus, Bulla ethmoidalis sowie Lamina papyracea und verbindet so die Nasenhaupthöhle über das Kieferhöhlenostium mit der Kieferhöhle. Der Anschluss zur Stirnhöhle ist durch einen sanduhrartig geformten Fortsatz (Recessus frontalis) gegeben [121].

Abbildung 4: Ostiomeatale Einheit nach [23]



2.1.2 Mikroskopische Grundlagen

Die Nasenschleimhaut setzt sich aus einem respiratorischen (Pars respiratoria) und einem olfaktorischen Epithel (Pars olfactoria) zusammen [25]. Unterhalb der beiden Epithelien liegt die „Eigenschicht“ (Lamina propria) der Nasenschleimhaut an [121].

Das Innere der Nase ist im Nasenvorhof von Haut, welche aus mehrschichtigem verhornendem Plattenepithel aufgebaut ist, überzogen. Von dem Kopf der unteren Nasenmuschel an (dies entspricht dem vorderen Anteil der Nasenhaupthöhle) verändert sich die Morphologie der Schleimhaut: Das mehrschichtige verhornende Plattenepithel wird über ein mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel sowie über ein zilienloses Zylinderepithel zu einem respiratorischen Flimmerepithel. Das olfaktorische Epithel (Riechschleimhaut) ist dagegen überwiegend im Bereich der oberen Nasenmuschel, des Nasendaches und des oberen Anteiles der Nasenscheidewand zu finden. Diese Region wird als „Regio olfactoria“ bezeichnet [25].

Histologisch entspricht die respiratorische Nasenschleimhaut einem respiratorischen Flimmerepithel. Darunter versteht man mehrreihig angeordnete Zylinderepithelzellen mit Kinozilien (ca. 80 % der Gesamtzellzahl), Becherzellen (ca. 20 % der Gesamtzellzahl) und Basalzellen [19].

Die Flimmerzellen bilden die Oberfläche des respiratorischen Epithels und besitzen jede für sich 150-200 Zilien. Für die Produktion des Nasensekretes sind sowohl die Becherzellen (muköser Sekretanteil) als auch die Nasendrüsen (Glandulae nasales) in der Lamina propria (seröser Sekretanteil) verantwortlich. Die Basalzellen verbinden einerseits die Zylinder- und Becherzellen untereinander, andererseits verankern sie diese mit der epithelialen Basalmembran. Kennzeichnend für diese Art von Zellen ist ihre erhöhte Expression bestimmter Adhäsionsmoleküle (z. B. interzelluläres Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1)) und eine vermehrte Zytokinsynthese (z. B. Interleukin 1 (IL-1)) [121].

Als Trennungslinie zwischen Epithelschicht (Lamina epithelialis) und „Eigenschicht“ (Lamina propria) der Nasenschleimhaut fungiert die Basalmembran. Die Lamina propria beinhaltet seröse Nasendrüsen, Venengeflechte (Plexus cavernosus conchae oder Locus Kiesselbachi) sowie verschiedene immunkompetente Zellen. Die Venengeflechte (auch als venöses Schwellgewebe oder Sinusoide bezeichnet) stellen teils dünn-, teils dickwandige venöse Kapazitätsgefäße dar, welche bei der Erwärmung der Atemluft, der Sekretproduktion und am Schwellvorgang der Nasenschleimhaut während des Nasenzyklus beteiligt sind [121].

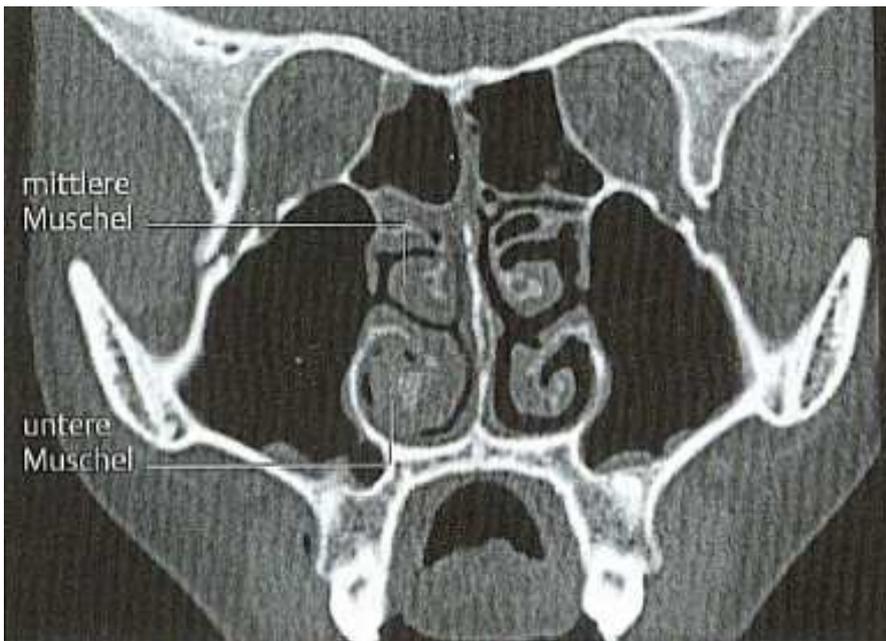
2.2 Physiologische Grundlagen

Bei der Einatmung (Inspiration) trifft die Luft von schräg unten auf den Naseneingang. Der Hauptluftstrom bei Inspiration verläuft dabei zwischen der unteren und mittleren Nasenmuschel in Richtung des Nasen-Rachen-Raumes, die Expiration verläuft etwas tiefer in der Gegenrichtung durch die Nase. Strömungsmechanisch liegt dabei eine laminare Luftströmung vor, da die verschiedenen Luftschichten getrennt voneinander bleiben. Während der Passage der inneren Nasenklappe (Region des geringsten Nasenquerschnittes) entsteht aus der zuvor laminaren Strömung eine turbulente Strömung, d. h. es findet eine Verwirbelung der verschiedenen Luftschichten statt. Ursächlich für die Veränderung der Strömungscharakteristik ist die endonasale Querschnittszunahme am Übergang zur Nasenhaupthöhle und die daraus resultierende Abnahme des nasalen Volumenflusses [23].

Die Haupteinflussfaktoren auf Geschwindigkeit, Form und Richtung der nasalen Strömung sind die innere Nasenklappe und der Schwellungszustand der Nasenmuscheln [23]. Variationen im anatomischen Aufbau des Naseninneren wie z. B. Septumdeviationen, knorpelige und knöcherne Spornbildungen der Nasenscheidewand, Hyperplasien der Nasenmuscheln sowie Septumperforationen können somit Einfluss auf die Nasenatmung nehmen.

Aus funktioneller Sicht ist die Reduzierung des nasalen Volumenflusses erforderlich, um die Kontaktzeit zwischen Luft und Nasenschleimhaut zu verlängern. Somit können die notwendigen Voraussetzungen für die wichtigen Funktionen der Nase wie Reinigung, Befeuchtung und Erwärmung der Atemluft sowie den Geruchssinn sichergestellt werden [121].

Ein wichtiges physiologisches Phänomen in der Nase ist zudem der Nasenzyklus (*siehe Abbildung 5*). Der Nasenzyklus beschreibt die alternierende Lumenverengung und – Erweiterung der Nasenhaupthöhle durch die Nasenschleimhaut. Dabei führt die Aufnahme von Blut, vor allem in den venösen Kapazitätsgefäßen der mittleren und unteren Nasenmuscheln zu einem wechselseitigen An- und Abschwollen der Nasenschleimhaut in den beiden Nasenhaupthöhlen. Dieser Prozess unterliegt der autonomen Steuerung durch das vegetative Nervensystem [121]. Ziel ist es dabei, den Atemstrom an den momentanen Sauerstoffbedarf (abhängig vom körperlichen Aktivitätsgrad und Umwelteinflüssen) anzupassen [23].

Abbildung 5: Nasenzyklus aus [23]

2.3 Immunologische Grundlagen

Die immunologischen Grundlagen werden in unspezifische und spezifische Abwehrmechanismen unterteilt.

Die unspezifischen Abwehrmechanismen lassen sich weiter nach mechanischer und zellulärer Abwehr sowie nach unspezifischen Abwehrstoffen trennen.

Der mukoziliare Apparat ist der Hauptbestandteil der mechanischen Abwehr der Nasenschleimhaut und gewährleistet die mechanische Reinigung der inspirierten Atemluft. Der mukoziliare Transport basiert auf den Kinozilien des respiratorischen Epithels und einem zweischichtigen Schleimfilm. Die Zilien bewegen sich zeitversetzt (metachron) in der periziliaren Schicht (Solschicht) und transportieren durch koordinierte Schlagbewegungen die oberflächliche Gelschicht in Richtung Nasen-Rachen-Raum [121].

Zur zellulären Abwehr des unspezifischen Abwehrsystems zählen folgende Zellen: Granulozyten, Monozyten und Makrophagen als phagozytierende Zellen sowie natürliche Killerzellen zur Abwehr von viralen Infektionen. Ihre Abwehrstoffe, welche vor allem im Nasensekret vorkommen, setzen sich aus Interferonen, Proteasen, Proteaseinhibitoren, Lysozym und Antioxidanzien zusammen [121].

Zusätzlich zu den unspezifischen Abwehrmechanismen der Nasenschleimhaut besteht ein spezifisches Immunabwehrsystem der Nase. Dieses spezifische Abwehrsystem ist aus einer humoralen und zellulären Komponente aufgebaut. Vertreter sind jeweils die Antikörper für die humorale Immunantwort sowie die immunkompetenten Zellen für die zelluläre Immunantwort.

Diese Zellen sind in der Nasenschleimhaut und im Waldeyer-Rachenring zu finden [121]. Unter dem Waldeyer-Rachenring oder lymphatischen Rachenring versteht man lymphoepitheliales Gewebe, welches sich aus der Rachenmandel (Tonsilla pharyngealis oder adenoidea), den Gaumenmandeln (Tonsillae palatinae), den Zungenmandeln (Tonsillae linguales), den beiden Seitensträngen an der Rachenhinterwand und aus den einzelnen Lymphfollikeln in der Schleimhaut (Mukosa assoziiertes lymphatisches Gewebe) der Rachenhinterwand zusammensetzt [23].

Der lymphatische Rachenring induziert sowohl die Aufnahme, Prozessierung als auch die Präsentation von Antigenen, während es im Gebiet der Nasenschleimhaut (als reines Effektorgebiet) zur Phagozytose von Fremdmaterial durch die immunkompetenten Zellen kommt [121].

Die Antikörper als Hauptbestandteile des humoralen Abwehrsystems werden in den paraglandulären Plasmazellen produziert. In erster Linie wird das IgA als für die Nasenschleimhaut charakteristischer Antikörper gebildet. Das synthetisierte IgA wird von den Drüsenzellen der Lamina propria modifiziert, indem eine sekretorische Komponente eingebaut wird. So entsteht das sekretorische IgA [121].

Zu den Repräsentanten der zellulären Abwehr gehören Mastzellen, Makrophagen, Neutrophile, Basophile, Eosinophile sowie dendritische Langerhanszellen (als Vertreter des retikuloendothelialen Systems). B-Lymphozyten, welche sich zu Plasmazellen ausdifferenzieren und somit lokal Antikörper synthetisieren können, schließen sich dem Zellverband der spezifischen Abwehr an. T-Lymphozyten übernehmen die Steuer- und Gedächtnisfunktion im Rahmen der Immunabwehr. An der allergischen Reaktion sind vor allem Mastzellen und basophile Granulozyten beteiligt [121].

Auch Epithel- sowie Endothelzellen übernehmen eine wichtige Funktion im Rahmen der Immunabwehr der Nasenschleimhaut. Epithelzellen, im Speziellen ihr exprimiertes ICAM-1, dienen als Rezeptor für über 90 % der vorkommenden Rhinoviren. Die Endothelzellen sind dagegen an der transendothelialen Migration (Einwanderung) immunkompetenter Zellen beteiligt. Sie werden durch verschiedene Entzündungsmediatoren (z. B. IL-1, Tumornekrosefaktor α (TNF- α)) aktiviert. Über die nachgeschaltete Expression von Adhäsionsmolekülen wird schließlich die transendotheliale Migration immunkompetenter Zellen in das umgebende Gewebe gesteuert [121].

3. Das Krankheitsbild der allergischen Rhinitis

3.1 Allergie

3.1.1 Definition

Der Begriff „Allergie“, wie er heute im allgemeinen Sprachgebrauch verwendet wird, geht auf den Wiener Kinderarzt Clemens von Pirquet (1874-1929) zurück. In seinem Essay in der Münchener Medizinischen Wochenzeitschrift aus dem Jahr 1906 führte er den Begriff „Allergie“ erstmals ein, um zwischen nützlichen und schädlichen Immunreaktionen unterscheiden zu können [151].

Eine aktuelle Definition des Begriffes „Allergie“ ist im Positionspapier der European Academy of Allergy and Clinical Immunology zu finden: Die Allergie ist demnach eine Hypersensibilitäts- bzw. Überempfindlichkeitsreaktion, ausgelöst durch immunologische Mechanismen. Diese Hypersensibilitäts- bzw. Überempfindlichkeitsreaktion verursacht objektiv reproduzierbare Symptome, welche auf einen bestimmten Stimulus (Allergen) zurückgeführt werden können. Der entscheidende Faktor ist dabei die Reproduzierbarkeit der Überempfindlichkeitsreaktion. Der Zusammenhang zwischen auslösendem Stimulus und allergischen Symptomen muss dabei eindeutig belegt werden können, z. B. durch die Erhebung der Krankengeschichte des Patienten oder im Rahmen der Diagnostik durch Hautpricktest oder Radio-Allergo-Sorbent-Test [82].

3.1.2 Einteilung

Die allergische Reaktion wird nach Coombs und Gell in vier verschiedene Reaktionsformen eingeteilt [45]. Die Tabelle 1 fasst diese Formen zusammen.

Tabelle 1: Einteilung der allergischen Reaktionsformen nach Coombs und Gell

Typ	Reaktionsform
I	Mastzell- und IgE-vermittelte Immunreaktion (Reaktion vom Soforttyp)
II	Zytotoxische Immunreaktion
III	Immunkomplexvermittelte Immunreaktion
IV	Zellulär (T-Zell-)vermittelte Immunreaktion (Reaktion vom verzögerten Typ)

Unter der Sofortreaktion vom Typ I versteht man eine IgE-vermittelte Sensibilisierung mit Degranulation von Mastzellen nach Antigenkontakt [45]. Ein typisches Beispiel für die klinische Manifestation dieser Reaktion ist das Krankheitsbild der AR, welches im anschließenden Kapitel erläutert wird. Die übrigen Reaktionstypen spielen für die Entstehung der AR keine Rolle und werden daher in dieser Arbeit nicht behandelt.

3.2 Allergische Rhinitis

3.2.1 Definition und Klassifikation

Die AR (als häufigste Form der nicht-infektiösen Rhinitis) wird klinisch definiert als eine „symptomatische Überempfindlichkeitsreaktion der Nase, ausgelöst durch eine IgE-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut“ infolge von Allergenexposition [29]. Die AR wurde erstmals im Jahr 1929 als Krankheitsbild von Hansel beschrieben. Er beobachtete drei Kardinalsymptome: Niesanfänge, nasale Obstruktion und nasale Sekretion [73]. Traditionell wurde die AR nach dem zeitlichen Auftreten der verursachenden Allergene in eine saisonale (SAR), eine perenniale (PAR) und eine berufsbedingte Form unterschieden. Typische Allergene für das Auslösen einer SAR sind Baum-, Gräser- sowie Kräuterpollen. Zu den Vertretern der perennialen Allergene gehören Hausstaubmilbenallergene sowie Tierhaare [3]. Die berufsbedingten Allergien umfassen z. B. die Mehlstauballergie oder Allergien gegenüber Färbe- und Haarwaschmittel bei Friseuren.

Eine Vielzahl von Untersuchungen (eine Zusammenfassung dieser Studien ist in der überarbeiteten ARIA-Leitlinie aus dem Jahr 2008 zu finden [28]) stellten die klassische Einteilung der AR in Frage, was schließlich zu einer Neuklassifizierung führte. Bousquet und Kollegen beschrieben diese erstmal in der ARIA-Leitlinie von 2001 [29]. Demnach wird die AR in eine „intermittierende“ und „persistierende“ Form unterschieden. Die Begriffe „intermittierende“ und „persistierende“ AR sind dabei nicht als Synonyme zu SAR und PAR zu verstehen [149].

Diese neuen Formen können sowohl nach Symptombdauer, -häufigkeit als auch -schwere charakterisiert werden. Die Graduierung der Symptomschwere erfolgt nach milden sowie mäßigen bis schweren Beschwerden in Abhängigkeit von den LQ-Parametern Schlafqualität, schulische oder berufliche Leistungen sowie alltägliche und sportliche Aktivitäten.

Eine Übersicht über die ARIA-Klassifikation der AR bietet die Tabelle 2 (Anlehnung an [14]).

Tabelle 2: ARIA-Klassifikation der AR

Dauer der Symptomatik	
Intermittierend	Persistierend
Weniger als 4 Tage pro Woche <i>oder</i>	Mehr als 4 Tage pro Woche <i>und</i>
Weniger als 4 Wochen	Mehr als 4 Wochen

Schwere der Symptomatik	
Gering	Mäßig bis schwer
Symptome sind vorhanden.	Symptome sind vorhanden und belastend.
Symptome beeinträchtigen die LQ nicht.	Symptome beeinträchtigen die LQ.

LQ-Parameter:
Schlafqualität, schulische oder berufliche Leistungen, alltägliche und sportliche Aktivitäten

3.2.2 Epidemiologie

Die AR stellt ein weltweites Gesundheitsproblem mit steigender Prävalenz dar, weltweit variierend zwischen 1 und 40 % [29].

Die typischen Manifestationszeitpunkte der AR sind sowohl das Kleinkindalter als auch zunehmend die Adoleszenz. Im Erwachsenenalter dagegen ist eine Persistenz der Erkrankung und mit zunehmenden Alter eine leichte Tendenz zur Besserung zu beobachten [128].

Wichtigste Risikofaktoren für die Ausbildung einer AR sind eine positive Familienanamnese, eine erhöhte IgE-Konzentration im Serum, ein Geburtsmonat während der Pollensaison, ein frühes Abstillen und Nikotinabusus in der Schwangerschaft [29].

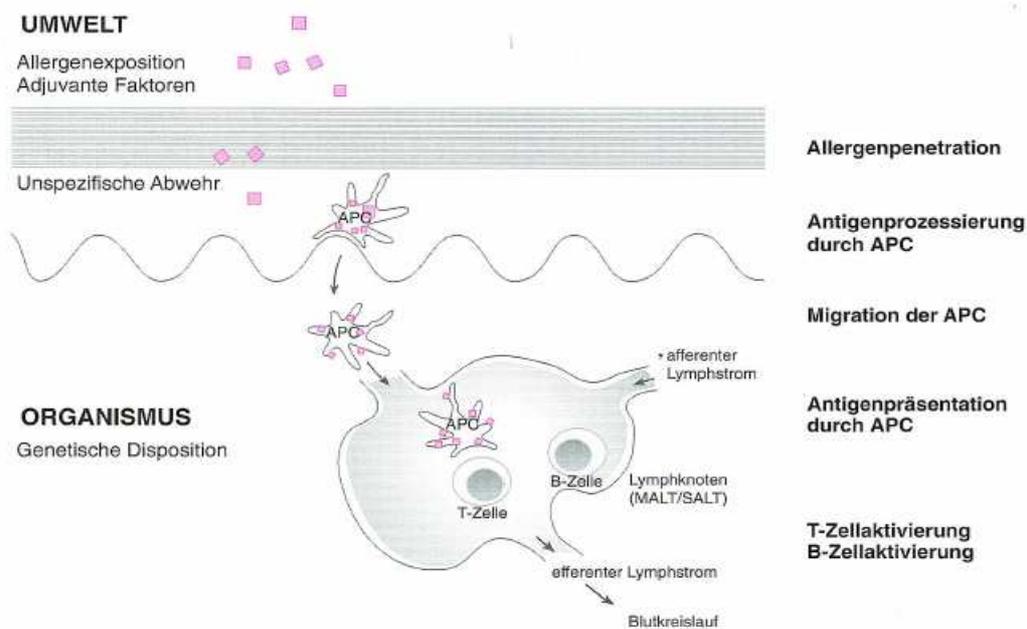
3.2.3 Pathophysiologie

Wie bereits beschrieben, gilt die AR als ein klassisches Beispiel für die allergische Reaktion vom Soforttyp. Man unterscheidet zwischen zwei verschiedenen Phasen: eine immunologische Sensibilisierungsphase und eine unspezifische mediatorgesteuerte Effektorphase [9].

In der Sensibilisierungsphase stehen zunächst antigenpräsentierende Zellen (APC) wie dendritische Zellen und Langerhanszellen sowie B- und T-Lymphozyten im Vordergrund. Die Allergene werden durch die dendritischen Zellen der Nasenschleimhaut als Gesamtprotein aufgenommen (= **Allergenpenetration**), in einzelne Peptide zerlegt, an MHC-Moleküle gebunden (= **Antigenprozessierung durch APC**) und schließlich als Komplex zu den drainierenden örtlichen Lymphknoten transportiert (= **Migration der**

APC). Dort bindet dieser neue Komplex naive, noch nicht determinierte $CD4^+$ -T-Helferzellen (T_{H0} -Zellen) (= **Antigenpräsentation durch APC**). Durch Einwirken unterschiedlicher stimulierender Signale (Allergenkonzentration, Präsenz bestimmter Zytokine) werden die T_{H0} -Zellen über T_{H1} -Zellen zu T_{H2} -Zellen polarisiert und können anschließend IL-4 sowie weitere Zytokine (u. a. IL-13) freisetzen. Diese Zytokine bewirken schließlich eine Veränderung des Bereitschaftszustandes der B-Lymphozyten, sodass diese allergenspezifische IgE-Antikörper produzieren können (= **B-Zellaktivierung**). Die IgE-Antikörper wandern nun zu den Mastzellen und basophilen Granulozyten in der Nasenschleimhaut und beenden mit der Verankerung ihrer Fc-Fraktion an die entsprechenden Oberflächenrezeptoren dieser Zellen die Sensibilisierungsphase [9]. Eine Übersicht über die Sensibilisierungsphase ist in der Abbildung 6 zu finden.

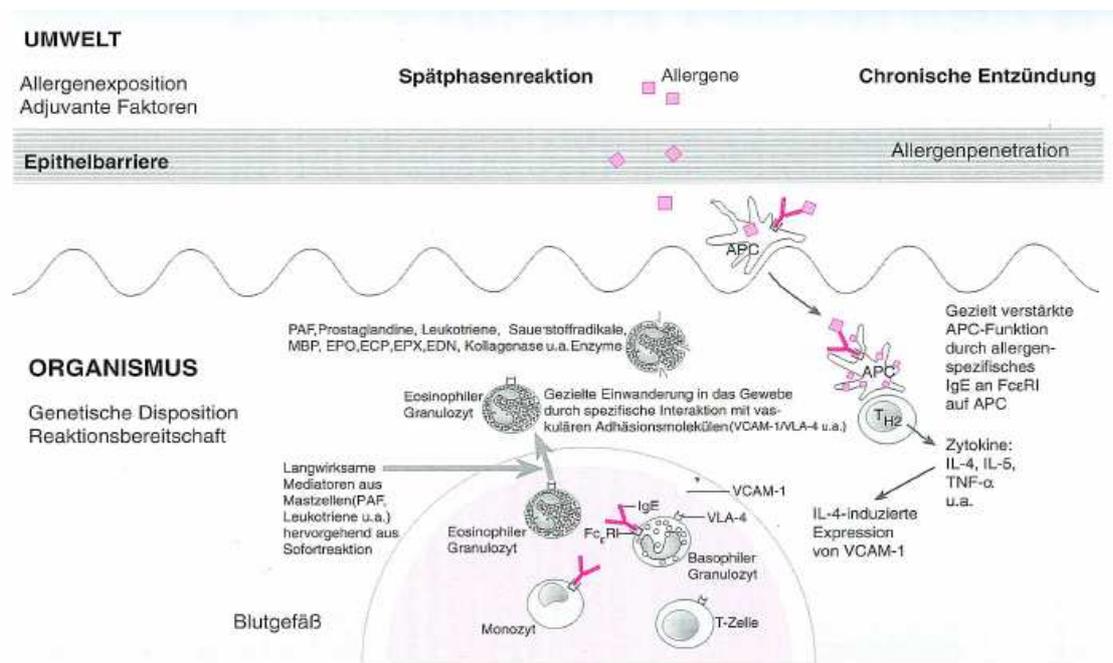
Abbildung 6: Sensibilisierungsphase (Allergie vom Soforttyp) aus [89]



In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie unterscheiden Bachert und Kollegen die mediatorgesteuerte Effektorphase in eine Sofort- (< 2 h) und eine Spätphase (2 – 48 h) [14]. Vor allem Mastzellen und basophile Granulozyten mit ihren Mediatoren, regulatorischen Peptiden und Neurotransmittern spielen eine entscheidende Rolle [9]. Das Kennzeichen der Sofortphase ist die schnelle Freisetzung von Mediatoren wie Histamin, Prostaglandinen, Zytokinen (IL-3, IL-4, IL-5) und Leukotrienen [89]. Histamin tritt dabei als dominierender Botenstoff auf [107]. Die erneute Einatmung von Allergenen und deren Aufnahme in die Nasenschleimhaut nach erfolgter Sensibilisierung mit allergenspezifischer IgE-Produktion (= **erneute Al-**

lergenexposition) führt nun zur Kreuzvernetzung der allergenspezifischen IgE-Moleküle an den Oberflächenrezeptoren der Mastzellen. Dies induziert eine Degranulation der Mastzellen und basophilen Granulozyten (= **Mastzell- oder Basophilendegranulation**). Dieser Prozess führt schließlich zur Freisetzung von weiteren zahlreichen präformierten oder neu synthetisierten Mediatoren wie Histamin, Prostaglandinen und Leukotrienen. Diese Mediatoren bedingen über neuronale, chemotaktische und toxische Auslöser einerseits eine Sofortreaktion mit Ödem- und/oder Erythembildung am Ort der Allergenexposition oder andererseits eine systemische anaphylaktische Reaktion innerhalb von wenigen Minuten (= **Sofortreaktion**). Die Effektorphase ist in der Abbildung 7 grafisch veranschaulicht.

Abbildung 7: Effektorphase (Allergie vom Soforttyp) aus [89]



In der Nase äußert sich diese Sofortreaktion mit den klassischen Frühsymptomen einer AR: (geringgradige, vorübergehende) nasale Obstruktion, nasale Sekretion, Niesanfalle und nasaler Juckreiz [89]. Die nasale Obstruktion ist dabei vor allem auf die Dilatation und Füllung der venösen Sinusoide zurückzuführen [115]. Mastzellmediatoren und Mediatoren von anderen Zellen, welche im Rahmen der Sofortphase freigesetzt werden, können zusätzlich die Spätphase induzieren (= **Spätphasenreaktion**) [16]. Das Hauptmerkmal dieser Phase ist eine stark ausgeprägte persistierende nasale Obstruktion wenige Stunden nach Allergenkontakt. Hauptverantwortlich für diese Reaktion ist die Einwanderung von Basophilen und Eosinophilen (= **Basophilen- und Eosinophileinwanderung**) [89], welche durch chemotaktische Faktoren wie IL-5, Plättchen aktivierender Faktor (PAF), Komplementkomponente C5a, Prostaglandine, Leukotriene sowie

Zytokine „angelockt“ werden [154]. Diese Zellen dringen schließlich in die Nasenschleimhaut ein und synthetisieren ihrerseits eigene proinflammatorische und Gewebeschädigende Substanzen [18]. Das Ergebnis der Spätphasenreaktion ist schließlich eine latent-chronische Entzündung der Nasenschleimhaut [16].

Ciprandi und Kollegen haben dieses Phänomen erstmals im Jahr 1995 in einer klinischen Prüfung untersucht und konnten schließlich die Hypothese einer minimal persistierenden Entzündungsreaktion bestätigen (= **minimal persistierende Entzündung**) [36]. Unter der minimal persistierenden Entzündung versteht man den Verbleib von Entzündungszellen in der Nasenschleimhaut auch nach dem Ende der Allergenexposition oder bei nur noch geringem Allergenkontakt. Das Entzündungsgeschehen besteht unverändert fort, mit der Besonderheit, dass die Patienten in dieser Phase weitgehend beschwerdefrei erscheinen [36].

Das Konzept der minimal persistierenden Entzündung setzt an von Connell in den 1960er Jahren beschriebenen „nasalen Priming“ an. Er beobachtete, dass durch die wiederholte und/oder kontinuierliche Allergenexposition die AR nicht nur unterhalten, sondern auch verstärkt wurde [43, 44]. Albegger und Wachs führten die Gedanken Connells weiter. Sie definieren das „nasale Priming“ als eine erhöhte, an sich allergenunabhängige Überempfindlichkeit der Nasenschleimhaut und ihres Gefäßsystems nach erfolgtem Allergenkontakt. Die allergische Reaktion der vorbelasteten Nasenschleimhaut äußert sich dabei am Ende der Pollensaison trotz geringerer Allergenbelastung deutlich stärker als zu Beginn der Exposition [10].

3.2.4 Klinik

Als klassische Symptome der AR präsentieren sich die nasale Obstruktion, die nasale Sekretion, Niesanfalle und der Juckreiz in der Nase [29]. Gelegentlich ist bei den Patienten auch ein Sekretfluss in den Nasen-Rachen-Raum zu beobachten [53]. Die auftretenden Symptome unterscheiden sich hinsichtlich ihres Entstehungsmechanismus: Während die nasale Sekretion, die Niesanfalle und der nasale Juckreiz vorwiegend durch Histamin ausgelöst werden, kann die nasale Obstruktion auf den gesamten Entzündungsprozess der Nasenschleimhaut zurückgeführt werden [37].

Eine konjunktivale Symptomatik mit Augenjucken, -rötung oder Tränenfluss wird fast immer begleitend mit der AR diagnostiziert [27]. Die nasalen und konjunktivalen Symptome werden daher im deutschsprachigen Raum unter dem Begriff der „allergischen Rhinokonjunktivitis“ zusammengefasst [89].

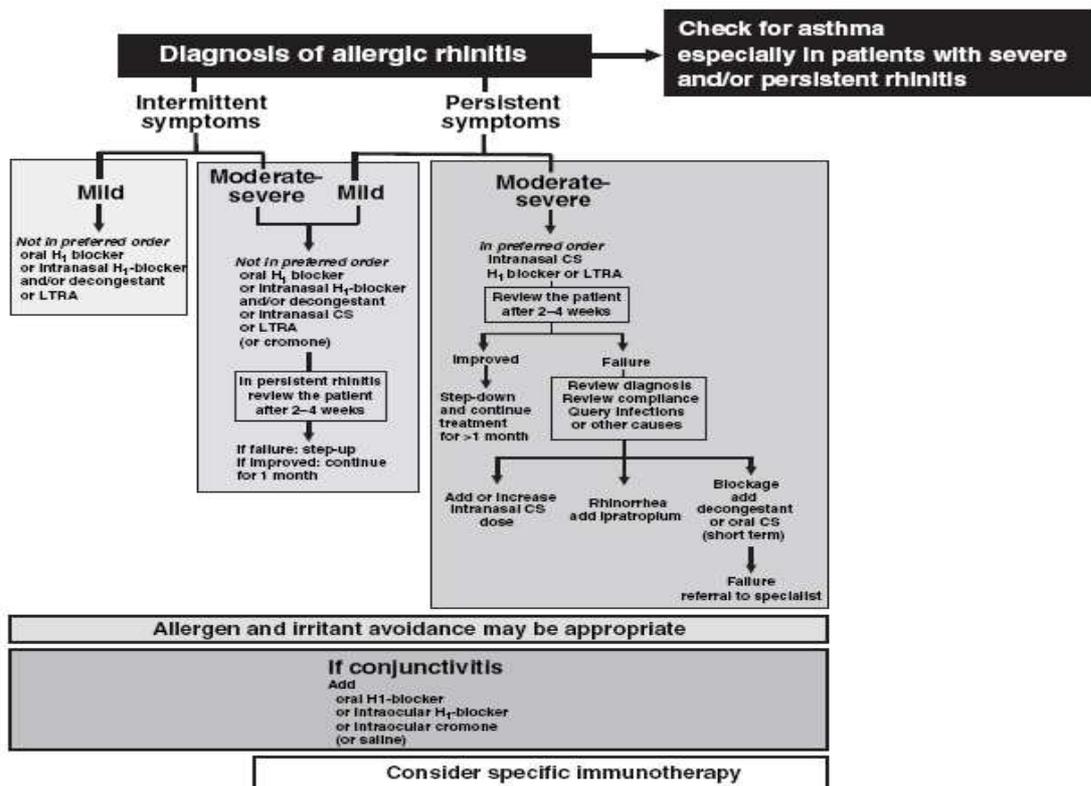
Eine Ausdehnung der AR-Symptomatik auf die benachbarten NNH-Strukturen ist ebenfalls in vielen Fällen zu beobachten. Dies führt zur Ausbildung des Krankheitsbildes der Rhinosinusitis [29].

3.2.5 Therapie

Die aktuelle Therapie der AR orientiert sich an den Empfehlungen der ARIA-Leitlinie aus dem Jahr 2001 und ihrer Aktualisierung aus dem Jahr 2008. Diese Arbeit stellt die erste Evidenz-basierte Leitlinie hinsichtlich der weltweiten Therapie der AR dar. Diese sieht vor, dass bei leichter bis schwerer intermittierender sowie milder persistierender Symptomatik zunächst topische oder systemische Antihistaminika das Mittel der Wahl sind. Nasal applizierte Dekongestiva stellen erst bei starker Obstruktion eine sinnvolle Therapieergänzung dar. Bei schwerer persistierender AR dagegen soll auf nasale Steroide zurückgegriffen werden, welche je nach Symptomatik mit Antihistaminika oder Dekongestiva kombiniert werden können. Eine Empfehlung für die spezifische Immuntherapie (SIT) sowie für Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) zur Behandlung der AR wurde erst in der Aktualisierung der ARIA-Leitlinie aus dem Jahr 2008 formuliert. Die SIT kann beispielsweise bei moderaten bis starken intermittierenden allergischen Symptomen Anwendung finden [29].

Der empfohlene Therapiealgorithmus ist in der Abbildung 8 grafisch veranschaulicht.

Abbildung 8: Therapiealgorithmus der ARIA-Leitlinie aus [28]



4. Studienmedikation

Levocetirizin ist ein verschreibungspflichtiger potenter, selektiver, peripherer Histamin-1-Rezeptorantagonist (Synonym: H₁-Rezeptor-Antagonist) und wird der Kategorie der Antihistaminika des Ethylendiamin-Typs zugeordnet. Nach Karow und Lang-Roth werden die H₁-Rezeptorblocker in Präparate der ersten und zweiten Generation unterteilt [86]. Antihistaminika der ersten Generation sind lipophile, in das zentrale Nervensystem (ZNS) gängige Arzneimittel, welche eine Sedierung hervorrufen können und daher häufig als Sedativa bzw. rezeptfreie Hypnotika verschrieben werden. Ferner können diese Antihistaminika der ersten Generation wegen ihrer unspezifischen H₁-Rezeptor-Affinität anticholinerge, antiserotoninerge und antiadrenerge Nebenwirkungen zeigen. Dies erklärt u. a. ihre Verwendung als Antiemetika und Arzneimittel bei Reisekrankheiten.

Dem gegenüber stehen die Antihistaminika der zweiten Generation. Dazu zählen u. a. Cetirizin, Desloratadin, Fexofenadin und Levocetirizin. Diese finden ausschließlich Anwendung als Antiallergika bei Allergien, Urtikaria, Heuschnupfen, Quinckeödem, Reaktionen auf Nahrungs-, Arznei- oder Kontrastmittel, Pruritus sowie beim anaphylaktischen Schock [86].

4.1 Indikation

Levocetirizin in Tablettenform ist in Deutschland zur symptomatischen Behandlung der SAR und PAR sowohl bei Kindern ab dem sechsten Lebensjahr als auch bei Erwachsenen in einer Tagesdosis von 5 mg zugelassen [147].

Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levocetirizin bei AR wurde in zahlreichen klinischen Studien bestätigt. Sowohl Hair, Dubuske sowie Scordamaglia als auch ihre klinischen Kollegen belegten in ihren systematischen Übersichtsarbeiten die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levocetirizin bei Erwachsenen mit SAR und PAR [54, 70, 130]. Gleiches gilt auch für die Anwendung von Levocetirizin bei Kindern [48, 71, 112, 118, 130] sowie Kleinkindern [71].

Ein weiteres Anwendungsgebiet für Levocetirizin stellt die unkomplizierte chronische idiopathische Urtikaria (CIU) bei Erwachsenen und Kindern dar [85, 109, 134, 147, 148].

4.2 Darreichungsform, Dosierung und Anwendung

Levocetirizin ist aktuell in drei Darreichungsformen verfügbar [4]:

- 1.) als Tablette in der Dosierung 5 mg (weiße, ovale, teilbare und mit dem Buchstaben „Y“ bedruckte Filmtablette)
- 2.) als (Akut-)Tropfen in der Konzentration 5 mg / 1 ml (klare und farblose Flüssigkeit)

Hinsichtlich der empfohlenen Tagesdosis wird sowohl das Alter der Patienten als auch ihre Leber- und Nierenfunktion berücksichtigt.

Erwachsene und Kinder ab dem sechsten Lebensjahr sollen 5 mg Levocetirizin einmal täglich abends einnehmen [147]. Leynadier und Kollegen verglichen in einer großen klinischen Prüfung an 470 Patienten die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levocetirizin-Tabletten in den Dosierungen 2,5 mg, 5 mg und 10 mg gegenüber Placebo miteinander. Es stellte sich dabei heraus, dass Levocetirizin in der Dosis 5 mg täglich einen optimalen therapeutischen Effekt bei guter klinischer Verträglichkeit in der Behandlung der SAR bietet [97].

Hansen und Mitarbeiter schlussfolgern in ihrem Review „Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly: safety issues with oral antihistamines“, dass die Verwendung von Antihistaminika der zweiten Generation auch im höheren Lebensalter gut klinisch verträglich ist und bei Einnahme kaum unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Sie bieten zudem eine Behandlungsoption bei Patienten mit schwerer Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung [74]. Hierzu ergänzen Karow und Lang-Roth, dass bei niereninsuffizienten Patienten eine Dosisreduzierung durchaus erforderlich sein kann [86].

Die Dauer der medikamentösen Therapie mit Levocetirizin orientiert sich an der allergischen Erkrankung und ihrer Vorgeschichte. Die Tabletteneinnahme kann abgesetzt werden, sobald die allergischen Symptome vollständig zurückgegangen sind. Bei Vorliegen einer PAR kann erwogen werden, Levocetirizin während der Kontaktzeit mit den entsprechenden Allergenen kontinuierlich einzunehmen [147]. Klinische Erfahrungen bzgl. einer effektiven Langzeitanwendung mit 5 mg Levocetirizin bei Erwachsenen liegen über einen sechsmonatigen Zeitraum vor [15, 30, 153]. Simons bestätigt in seinem Journalartikel „Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study“ die Langzeitverträglichkeit von Levocetirizin auch bei Kindern zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr über 18 Monate Anwendung [135].

4.3 Wirkungsmechanismus

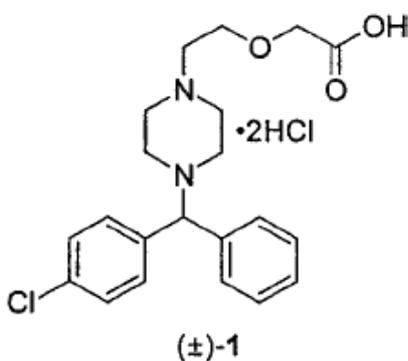
Levocetirizin (Wirkstoff: Levocetirizindihydrochlorid) bewirkt u. a. an den H_1 -Rezeptoren der Nervenendigungen, Drüsen und Blutgefäßen der Nasenschleimhaut eine kompetitive Verdrängung von Histamin [86]. Der antiinflammatorische Effekt und die antientzündliche Wirkung von Levocetirizin und den anderen Antihistaminika der zweiten Generation basieren auf der Hemmung der Mastzelldegranulation durch Regulation des Kalziumeinstroms, der Inhibierung der Expression von Adhäsionsmolekülen, Zytokinen und Chemokinen sowie auf der Blockade der Leukotriensynthese [16, 65, 92, 163]. Levocetirizin bewirkt zusätzlich eine Minderung der Neutrophilenanzahl und des Zytokinlevels [38] sowie eine Inhibierung der Eotaxin-induzierten transendothelialen Migration der Eosinophilen [145]. Dies verhindert das Freisetzen der von den eosinophilen Granulozyten produzierten entzündlichen Mediatoren wie Zytokine, Wachstumsfaktoren, Proteinase und Antiproteinase [77].

Levocetirizin scheint insgesamt eine beständige klinische Wirksamkeit unabhängig von Co-Faktoren wie Alter, Geschlecht und Schwere der Ausgangssymptomatik zu haben [24].

4.4 Pharmakodynamik

Levocetirizin, das aktive (R)-Enantiomer von Cetirizin, hat folgenden chemischen Namen: (R)-2-[[4-(4-chlorphenyl)-phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethoxyessigsäure-Dihydrochlorid. Die Summenformel lautet $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ und die chemische Strukturformel ist in der Abbildung 9 dargestellt [117, 147].

Abbildung 9: Strukturformel von Levocetirizin aus [117, 147]



Chemische Studien zum Bindungsverhalten von Levocetirizin zeigen, dass es eine hohe Affinität zu humanen H_1 -Rezeptoren besitzt ($K_i = 3,2$ nmol/l) und diese somit doppelt so hoch wie die von Cetirizin ($K_i = 6,3$ nmol/l) ist [63]. Innerhalb einer Halbwertszeit von 115 ± 38 min dissoziiert Levocetirizin von den H_1 -Rezeptoren [147]. Gillard und

Kollegen geben die Halbwertszeit von Levocetirizin sogar mit 142 min an [63]. Die Rezeptorbesetzung beträgt nach einmaliger Anwendung mit Levocetirizin nach vier Stunden ca. 90 % und nach 24 Stunden ca. 57 % [147]. Die hohe Rezeptorverfügbarkeit sowie die hohe Affinität von Levocetirizin zu den H₁-Rezeptoren werden in zahlreichen weiteren klinischen Studien bestätigt [47, 54, 70, 133].

Gillman und Kollegen ergänzen in ihrem Review, dass bei den Antihistaminika der zweiten Generation die Rezeptorbelegung durch Levocetirizin der durch Fexofenadin und Desloratadin bzgl. den Zeitpunkten zwölf Stunden und 24 Stunden überlegen ist [64]. Ähnliche Vergleichsstudien zeigen, dass die histamininduzierte Erythem- und Quaddelbildung unter Levocetirizintherapie aufgrund dessen höherer Rezeptorverfügbarkeit über 24 Stunden milder ausgeprägt ist [59]. Passalacqua beweist ebenfalls in seiner Arbeit die hemmenden Effekte von Levocetirizin und Desloratadin auf die histamininduzierten Hautreaktionen. Er stellt fest, dass das Ausmaß der Erythem- und Quaddelbildung unter Levocetirizingabe bereits nach 2 Stunden signifikant gegenüber Desloratadin schwächer ist [114]. In einem zusammenfassenden Review aus dem Jahr 2005 bestätigt Passalacqua die Bevorzugung von Levocetirizin als Therapieoption bei der AR gegenüber anderen Antihistaminika der zweiten Generation. Er begründet dies mit dessen überlegenden pharmakodynamischen Eigenschaften „schnellerer Wirkeintritt“ und „längere Wirkdauer“ [113].

4.5 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levocetirizin sind sowohl linear als auch dosis- und zeitunabhängig bei geringer individueller Variabilität. Levocetirizin und Cetirizin unterscheiden sich nicht in ihrem pharmakokinetischen Profil. Im Verlauf der Resorption und Elimination wird keine chirale Inversion beobachtet [147].

Die Pharmakokinetik wird im Folgenden unter Berücksichtigung der Resorption, Verteilung, Biotransformation sowie Elimination beschrieben:

Resorption: Levocetirizin wird nach oraler Einnahme schnell und umfassend resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 54 Minuten nach Applikation und der Steady-State-Plasmaspiegel nach zwei Tagen erreicht. Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert. Es kann allerdings zu einer Minderung der Resorptionsgeschwindigkeit kommen [147].

Verteilung: Bzgl. der Verteilung von Levocetirizin im menschlichen Körper liegen keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien vor. In Tierversuchen an Ratten und Hunden zeigte sich, dass höchste Gewebespiegel in Leber und Nieren sowie die Nied-

rigsten im ZNS gefunden wurden. Levocetirizin liegt zu 90 % gebunden an Plasmaproteinen vor [147].

Biotransformation: Im menschlichen Körper werden weniger als 14 % der eingenommenen Levocetirizindosis metabolisiert. Zu den Metabolisierungsprozessen gehören aromatische Oxidation, N- und O-Dealkylierung (primär über Cytochrom 3A4 vermittelt) sowie Taurinkonjugation. Aufgrund der geringen Metabolisierungsrate und fehlender Enzyminhibition gelten Wechselwirkungen mit andern Substanzen als unwahrscheinlich [147].

Elimination: Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt $7,9 \pm 1,9$ Stunden. Die renale Ausscheidung von Levocetirizin und seinen Metaboliten beträgt durchschnittlich 85,4 % der eingenommenen Dosis (unter Berücksichtigung einer mittleren apparenten Gesamtkörperclearance von 0,63 ml/min/kg). Die Ausscheidungsmechanismen in der Niere sind die glomeruläre Filtration und die aktive tubuläre Sekretion. Über die Fäzes verlassen ca. 12,9 % der Levocetirizindosis den Körper [147].

4.6 Toxikologie und Risiken

Das Hauptsymptom einer Überdosierung beim Erwachsenen ist die „Schläfrigkeit“. Bei Kindern dagegen überwiegt initial Agitiertheit und Ruhelosigkeit. Das Symptom „Schläfrigkeit“ tritt bei dieser Altersgruppe erst verzögert auf. Spezielle Maßnahmen im Falle einer Überdosierung werden vom Hersteller nicht empfohlen, da kein spezifisches Antidot vorliegt. Eine begleitende symptomatische oder unterstützende Therapie ist sinnvoll. Eine Magenspülung kann erwägt werden, wenn die Überdosierung noch nicht lange zurückliegt. Eine Hämodialyse kommt nicht in Frage, weil Levocetirizin nur unvollständig dialysierbar ist [147].

4.7 Wechsel- und Nebenwirkungen

Aus der deutschen Fachinformation des Herstellers UCB geht hervor, dass mit Levocetirizin keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen, insbesondere keine Prüfungen mit Cytochrom 3A4-Induktoren, durchgeführt wurden [147].

Karow und Lang-Roth klassifizieren generell die Nebenwirkungen von H₁-Rezeptorblockern als antihistaminerge, anticholinerge, antiadrenerge und antiserotoninerge Symptome, je nach Mangel oder Fehlen des entsprechenden Neurotransmitters [86]. Bei der antihistaminergen Symptomatik stehen eine ZNS-Dämpfung mit Sedierung sowie eine Minderung kognitiver und psychomotorischer Fähigkeiten im Vordergrund. Unter anticholinergen Beschwerden versteht man Mundtrockenheit, Sinustachy-

kardie, Miktionsstörungen, Mydriasis, Akkomodationsstörungen sowie gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhöen. Zu den antiadrenergen Symptomen zählen Hypotension und Reflextachykardie. Appetitzunahme ist dagegen prädisponierend für die antiserotoninergen Auffälligkeiten [86].

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Levocetirizintherapie sind Kopfschmerzen, Somnolenz, Müdigkeit und Mundtrockenheit [93, 147]. Weitere antihistaminerge Symptome wie die Minderung kognitiver und psychomotorischer Fähigkeit treten unter Levocetirizintherapie nicht vermehrt auf [60].

Weitere sehr seltene ($< 1/10.000$) unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive Anaphylaxien, Aggression und Erregung, Konvulsion, Sehstörungen, Palpitationen, Dyspnoe, Übelkeit, Hepatitis, angioneurotisches Ödem, fixes Arzneimittelexanthem, Pruritus, Rash, Urtikaria, Myalgien, Gewichtszunahme und abnorme Leberwerte [147].

Walsh kommt in seinem Review „A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic rhinitis“ schließlich zu dem Ergebnis, dass Levocetirizin aufgrund seines guten Sicherheitsprofils als Therapeutikum sowohl bei Kleinkindern, Kindern als auch bei Erwachsenen mit AR bedenkenlos eingesetzt werden kann [152].

5. Studienbeschreibung

5.1 Studiendesign

Die klinische Prüfung „3-D Visualisierung des antiobstruktiven Effektes von Levocetirizin“ wurde als eine monozentrisch angelegte, einarmige prospektive Therapiestudie der klinischen Phase IV an einem Patienten durchgeführt.

5.2 Patientenauswahl

Im Rahmen der Patientenauswahl fanden keine besonderen Rekrutierungsmaßnahmen statt. Die Aufnahme des Patienten in die klinische Prüfung wurde unter Berücksichtigung der nachstehenden Einschluss- und Ausschlusskriterien entschieden. Der Patient, bei welchem die geforderten Einschlusskriterien vollständig erfüllt waren und die Ausschlusskriterien sicher nicht zutrafen, erhielt die schriftliche Patienteninformation, Einwilligungs- sowie die Datenschutzerklärung. Anschließend wurde der Patient durch den Prüfarzt über die klinische Prüfung sowie deren Zielsetzung und Durchführung umfassend informiert. Daraufhin folgte die Unterzeichnung der schriftlichen Einwilligungserklärung durch den Patienten, an der klinischen Prüfung teilzunehmen.

5.2.1 Einschlusskriterien

Die folgenden Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:

- mündliche Aufklärung durch den Prüfarzt und schriftliches Einverständnis des Patienten
- Bereitschaft zur Einhaltung des Studienprotokolls
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- bestätigte Diagnose einer persistierenden allergischen Rhinitis mit Symptomen an mehr als vier Tagen in der Woche oder an mehr als vier aufeinanderfolgenden Wochen seit mindestens zwei Jahren
- Entwicklung einer deutlichen Symptomatik mit einem T6-Symptom-Score von mindestens zehn Punkten in der vorherigen Pollensaison
- bestätigte Allergie durch einen Hautpricktest auf ein saisonales Allergen (z. B. Baum- oder Gräserpollen)
- positiver nasaler Provokationstest (NPT) in den vergangenen sechs Monaten
- sichere Verhütung bei einer nicht-sterilisierten oder prämenopausalen weiblichen Patientin (z. B. durch die Einnahme oraler hormoneller Kontrazeptiva)

5.2.2 Ausschlusskriterien

Es galten die folgenden Ausschlusskriterien:

- Patient, welcher nicht alle o. g. Einschlusskriterien erfüllt
- unzureichendes Verständnis über die Durchführung und die möglichen Konsequenzen der klinischen Prüfung
- mangelnde Geschäftsfähigkeit und/oder mangelnde Kenntnis der deutschen Sprache
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung oder Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten drei Monate
- positiver Hautpricktest auf ganzjährig vorkommende Allergene (z. B. Hunde- oder Katzenhaare)
- vergangene, anaphylaktische Reaktionen auf Hautallergentests
- heftige allergische Symptome, die eine Teilnahme an der klinischen Prüfung unmöglich machen (z. B. während der 30-minütigen MRT-Untersuchung)
- jegliche virale oder bakterielle Infektion des oberen Respirationstraktes, akute und chronische Rhinosinusitis, medikamentöse Rhinitis, nasale Polypen, klinisch relevante anatomische Deviationen der Nase- und/oder NNH, aktive oder inaktive Tuberkulose des Respirationstraktes oder Asthma bronchiale
- bekannte Unverträglichkeit und/oder Allergie auf eines der Bestandteile von Levocetirizin
- jegliche klinisch relevante Krankheit, besonders jedes Anzeichen für eine aktive persistierende allergische Rhinitis
- chirurgischer Eingriff an der Nase und/oder an den NNH innerhalb der vergangenen sechs Monate
- chronischer Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese des Patienten

Auch vorliegende Kontraindikationen für die kernspintomografischen Untersuchungen führen zum Ausschluss der Patienten aus der klinischen Prüfung.

5.3 Gesetzliche Grundlagen

5.3.1 Patientenaufklärung und –einwilligung sowie Datenschutzerklärung

Der Patient wurde nach den §§ 40 und 41 des Arzneimittelgesetzes (AMG) über die Studienmedikation, die Studiendauer, den zeitlichen Studienablauf einschließlich der

stattfindenden klinischen Untersuchungen sowie über die möglichen Risiken und Gefahren aufgeklärt [2].

Er wurde über das Bestehen einer Versicherung (inklusive Wegeunfallversicherung) für die gesamte Studiendauer informiert. Weiterhin wurde dem Patienten mitgeteilt, dass er sich nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung (mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Notfällen) unterziehen darf. Der Patient wurde vom Prüfarzt ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung freiwillig erfolgt und er sein schriftliches Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen darf, ohne dass für ihn Nachteile in der medizinischen Behandlung daraus entstehen.

Der Patient erklärte sich mit der Weitergabe der im Rahmen der klinischen Prüfung erhobenen personenbezogenen Daten an den Auftraggeber der klinischen Prüfung, die zuständigen Überwachungsbehörden, die Ethikkommission (EK) sowie an die zuständige Bundesoberbehörde (BOB) einverstanden.

5.3.2 Ethikkommission

Zur Wahrung der Patientenrechte und zum Schutz des Patienten (Wahrung der ethischen Grundsätze) wurde diese klinische Prüfung der zuständigen EK (hier: EK der Ärztekammer Nordrhein) zur Begutachtung vorgelegt. Ein positives Votum vom 27.10.2009 lag vor. Die klinische Prüfung wurde gemäß den Bestimmungen der aktuellen AMG-Novelle sowie der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki und in Übereinstimmung mit der aktuellen GCP-Richtlinie durchgeführt [1, 2].

5.3.3 Bundesoberbehörde

Der zuständigen BOB (hier: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) mussten die notwendigen Unterlagen ebenfalls zur Begutachtung vorgelegt werden. Das BfArM erteilte am 16.11.2009 seine Zustimmung für die Durchführung dieser klinischen Prüfung.

5.3.4 Patientenversicherung

Für den an der klinischen Prüfung teilnehmenden Patienten wurde nach § 40 Abs. 1 Nr. 8 und Abs. 3 des AMG eine Patientenversicherung mit zusätzlicher Wegeunfallversicherung abgeschlossen [2].

5.4 Studienaufbau und zeitlicher Studienablauf

An **Tag -7** (Visite 1) gab der Patient zunächst sein schriftliches Einverständnis und unterschrieb die Datenschutzerklärung. Die Einschluss- sowie Ausschlusskriterien wurden

mittels Anamnese und Hals-Nasen-Ohren (HNO)-ärztlicher Routinediagnostik (Rhinoskopie und NE) sowie körperlicher Untersuchung überprüft. Zum Nachweis nasaler Obstruktion wurde ein NPT unter RMM- und ARM-Kontrolle durchgeführt. Weiterhin erfolgte mittels einer mehrstündigen LRM-Messung eine Beobachtung des Nasenzyklus auf Besonderheiten hin.

An **Tag 0** (Visite 2) fand nach HNO-ärztlicher und endoskopischer Untersuchung eine RMM und eine ARM statt. Im direkten Anschluss wurde eine MRT-Aufnahme angefertigt. Nach einer kurzen Erholungsphase wurde der Patient einer Allergenprovokation ausgesetzt. Etwa zehn Minuten später wurden RMM und ARM wiederholt. Nach Durchführung eines weiteren NPT schloss sich eine erneute MRT-Bildgebung an. Dem Patienten wurde ausreichend Studienmedikation ausgeteilt.

An den **Tagen 1-13** verabreichte sich der Patient jeweils abends einmal täglich eine Filmpille der Studienmedikation.

An **Tag 14** (Visite 3) fanden erneut eine HNO-ärztliche Untersuchung, NE, RMM sowie eine ARM statt. RMM und ARM wurden zweimal durchgeführt: vor und nach dem NPT. Die verbleibende Tablettenanzahl der Studienmedikation wurde durch den Prüf- arzt kontrolliert und in der Case Report Form (CRF) dokumentiert.

An den **Tagen 14-27** verabreichte sich der Patient (analog zu den Tagen 1-13) jeweils abends einmal täglich eine Filmpille der Studienmedikation.

An **Tag 28** (Visite 4) nahm der Patient abends die letzte Pille Studienmedikation ein und unterzog sich danach folgenden Untersuchungen: HNO-ärztliche Untersuchung, NE, RMM, ARM und MRT-Bildgebung. Es folgte ein NPT. Der zuvor beschriebene Untersuchungsalgorithmus (mit Ausnahme der HNO-ärztlichen Untersuchung und NE) wurde nach ca. zehn Minuten in gleicher Reihenfolge wiederholt. Ein weiterer NPT wurde nochmals vor der MRT-Bildgebung durchgeführt. Die Studienmedikation wurde abschließend durch den Prüf- arzt kontrolliert und die leeren Blister wurden eingesammelt. Zuletzt erhielt der Patient das portable Gerät für die LRM-Messung.

An **Tag 29** (Visite 5) wurde die Langzeit-Messung nach ca. 24 Stunden beendet. Im Anschluss erfolgten HNO-ärztliche Untersuchung, NE, RMM und ARM. Eine MRT-Bildgebung schloss sich an. Nach Durchführung der letzten NPTs wurden RMM, ARM und MRT-Bildgebung wiederholt.

Der Studienaufbau und zeitliche Studienablauf ist in der Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3: Studienaufbau und zeitlicher Studienablauf

	Auswahl	Behandlungszeitraum					Studienabschluss	
	Tag -7 (V 1)	Tag 0 (V 2)	Tag 1-13	Tag 14 (V 3)	Tag 15-27	Tag 28 (V 4)	Tag 29 (V 5)	
Schriftliches Einverständnis	X							
Demografische Daten	X							
Beurteilung der Ein- und Ausschlusskriterien	X							
Anamnese	X							
Körperliche Untersuchung	X	X		X		X	X	
HNO-ärztliche Untersuchung	X	X		X		X	X	
Nasale Endoskopie	X	X		X		X	X	
Rhinomanometrie	X	X		X		X	X	
Akustische Rhinometrie	X	X		X		X	X	
MRT-Bildgebung		X				X	X	
Nasaler Provokationstest	X	X		X		X	X	
Rhinomanometrie	X	X		X		X	X	
Akustische Rhinometrie	X	X		X		X	X	
Nasaler Provokationstest		X				X	X	
MRT-Bildgebung		X				X	X	
Langzeit-Rhinometrie	ca. 8 Std.					ca. 24 Std.		
Erfassen von unerwünschten Ereignissen	X	X	X	X	X	X	X	
Ausgabe und Rücknahme der Studienmedikation		X				X		
Abendliche Einnahme der Studienmedikation		X	X	X	X	X		

6. Methoden

6.1 Rhinologische Untersuchungen

Dieser Abschnitt befasst sich detailliert mit den rhinologischen Untersuchungsmethoden NE, NPT, RMM, ARM und LRM.

Die apparativen Methoden dienen der Objektivierung der nasalen Parameter des Patienten. Für die Erfassung des subjektiven Empfindens eignete sich die Evaluation der klinischen Beschwerden mittels nSSS im Rahmen der nasalen Provokationstestung, da nach Mlynski und Beule die nasalen Symptome durch die apparativen Methoden nur unzureichend abgebildet werden können [104].

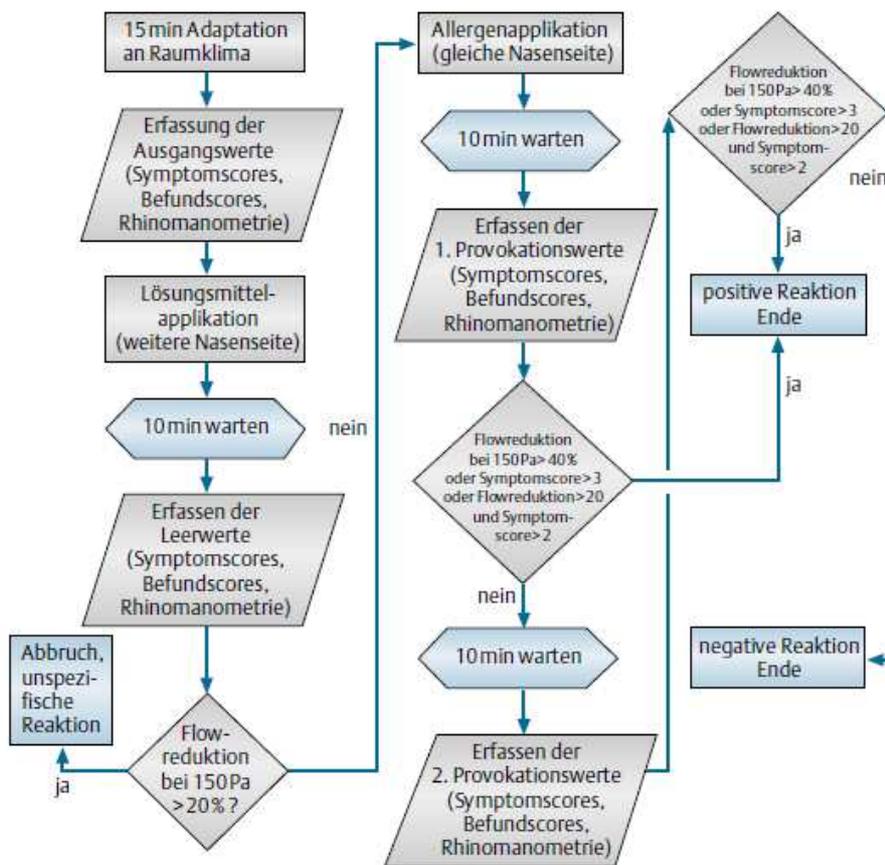
6.1.1 Nasaler Provokationstest

Wie bereits in den Einschlusskriterien gefordert, musste zum Nachweis einer Sensibilisierung auf ein saisonales Allergen der Patient einen positiven NPT in den vergangenen sechs Monaten nachweisen.

Im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie definieren Riechelmann und Kollegen den NPT als reproduzierbare Reaktion der Nasenschleimhaut auf einen inhalierbaren Stoff aus der Umwelt unter kontrollierten Bedingungen. Dazu wird ein entsprechendes Allergen auf die Nasenschleimhaut aufgebracht und die anschließende Reaktion mittels nSSS erfasst [124].

Die Durchführung des NPT in dieser klinischen Prüfung orientierte sich am Ablauf der nasalen Provokationstestung nach Riechelmann und Kollegen, welche in Abbildung 10 schematisch dargestellt ist. Zur weiterführenden Diagnostik wurde die ARM im Untersuchungsprozedere ergänzt, um Aussagen über die endonasalen Querschnittsflächen und die sich daraus ergebenden Volumina des Naseninnenraums erheben zu können [104].

Abbildung 10: Ablauf des nasalen Provokationstests nach [124]



Verschiedene nSSS standen für die Erhebung der klinischen Symptomatik zur Auswahl: Riechelmann und Kollegen schlagen vor, nasale Irritation, nasale Sekretion, nasale Obstruktion und mögliche Fernsymptome wie okuläre, otische, kutane, bronchiale und systemische Reaktionen als klinisch relevante Symptome zu erfassen [124].

Einen anderen Score zur Erhebung der nasalen Symptome verwenden de Blic und Mitarbeiter. Die Symptome Irritation, Sekretion und nasaler sowie okulärer Pruritus werden nach fehlender, milder, moderater und schwerer Ausprägung unterschieden. Abschließend wird aus den Punkten der Einzelsymptome ein Summen-Symptom-Score errechnet [48].

In Anlehnung an Riechelmann und de Blic wurden in dieser klinischen Prüfung folgende klinische Symptome evaluiert: nasale Obstruktion, nasale Sekretion, Niesanfalle und nasaler Pruritus. Die Festlegung auf das Symptom nasaler Pruritus ergab sich daher, da Riechelmann und Kollegen in ihrer Arbeit eine Vielzahl von verschiedenen Fernsymptomen (darunter auch nasaler Pruritus) berücksichtigen. De Blic sowie Mitarbeiter heben ebenfalls den nasalen Juckreiz als wichtiges allergisches Symptom hervor [48, 124].

Eine Übersicht der Symptome und deren dazugehörige ordinale Bewertung werden in der Tabelle 4 veranschaulicht. Die maximal zu erreichende Punktzahl im nSSS beträgt zwölf Punkte.

Tabelle 4: Bewertungsskala für den NPT

Symptom	Bewertung	Ordinalskala
Nasale Obstruktion	__	0 – keine, 1 – leicht, 2 – mäßig, 3 – stark
Nasale Sekretion	__	0 – keine, 1 – leicht, 2 – mäßig, 3 – stark
Niesanfalle	__	0 – keine, 1 – leicht, 2 – mäßig, 3 – stark
Juckreiz	__	0 – keine, 1 – leicht, 2 – mäßig, 3 – stark
Summen-Score	__ __	

Um den Untersuchungsbefund des NPT objektivieren zu können, wurden die rhinologischen Standardverfahren RMM und ARM als apparative Untersuchungsmethoden eingesetzt [104].

Der nasale Volumenfluss sowie der transnasale Differenzdruck wurden mittels RMM gemessen [102, 104]. Die Geometrie des nasalen Strömungskanal bzw. die endonasale Querschnittsfläche wurde durch die ARM [104, 162] erfasst.

Als Allergenlösung für den NPT diene der Provokationstest ALK-lyophilisiert SQ 108 (Birke) der Firma ALK Abello Arzneimittel GmbH in der Allergenkonzentration 100.000 SQ-E/ml. Diese Provokationslösung wird als standardisiertes Allergenpräparat zur Provokation bronchialer, nasaler und konjunktivaler Reaktionen in der spezifischen Allergendiagnostik eingesetzt [11].

Ein bis zwei Sprühstöße Provokationslösung wurden in jedes Nasenloch appliziert, um untere und mittlere Nasenmuschel gleichmäßig zu benetzen.

Neben der anamnestischen Erhebung der allergiespezifischen Symptome und der HNO-ärztlichen Untersuchung fand eine NE durch den HNO-Arzt statt, um den Naseninnenraum und eine etwaige Nasenschleimhautreaktion fundiert beobachten zu können [124].

6.1.2 Nasale Endoskopie

Unter der NE versteht man das Einführen eines Endoskops in die Nasenhaupthöhle und die Nasengänge zur weitwinkligen und vergrößernden Betrachtung der Nase und des Nasenrachenraumes. Man unterscheidet zwischen starren Endoskopen (Durchmesser 4 mm für Erwachsene und 2,8 mm für Kinder) mit verschiedenen Abwinkelungen der Sehachse (z. B. 0, 30, 70 und 120 Grad) und flexiblen Fiberendoskopen, welche eine erweiternde Inspektion des gesamten Rachenraumes, einschließlich des Kehlkopfes, ermöglichen. Die rhinoendoskopische Untersuchung erfolgt am sitzenden Patienten [23, 121].

Bei der nasalen endoskopischen Untersuchung sind vor allem Deviationen der Nasenscheidewand, Zustand der Schleimhäute, Sekretfluss sowie Neubildungen oder Nasenpolypen von Interesse [19].

Für die endoskopische Untersuchung in dieser klinischen Prüfung wurde ein Nasendoskop der Firma Karl Storz mit einer 30° Winkeloptik verwendet.

Zur Durchführung: Das Endoskop wird zunächst in den Nasenrachenraum zur Inspektion von Tubenostium, Torus tubarius, Rachenhinterwand und des Daches des Nasopharynx eingeführt. Als nächster Schritt wird der mittlere Nasengang betrachtet, indem die Optik in Richtung des Kopfes der mittleren Nasenmuschel vorgeschoben wird. Abschließend kann versucht werden, durch Überwindung der Engstelle zwischen Processus uncinatus und mittlerer Nasenmuschel die ostiomeatale Einheit zu betrachten [121].

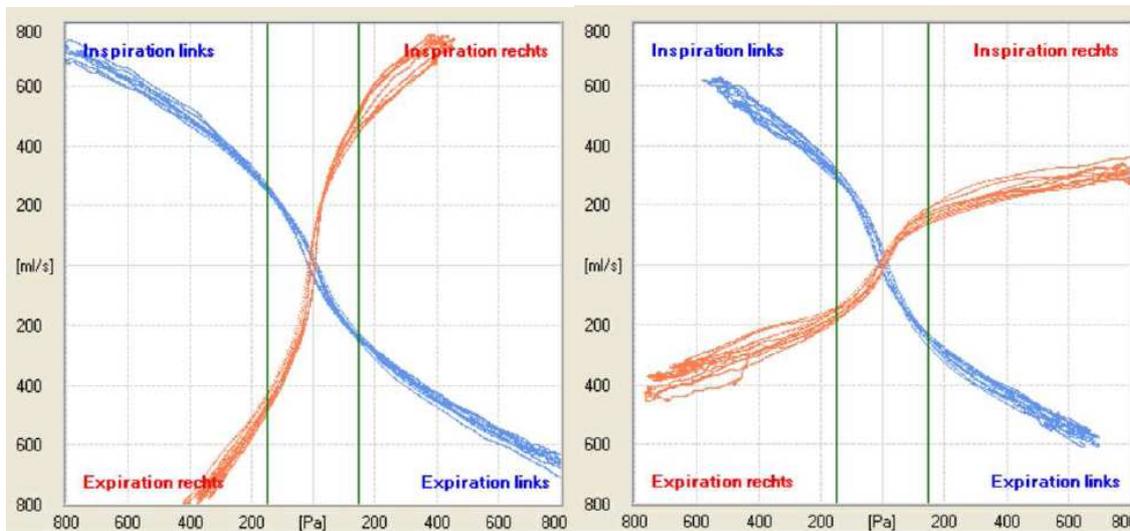
6.1.3 Rhinomanometrie

Mlynski und Beule beschreiben die RMM als objektive, atemsynchrone Messung der Atemgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der narinochoanal Druckdifferenz. Die Druckdifferenz ergibt sich aus dem Druck vor dem Naseneingang (entspricht dem Druck in der Atemmaske) und dem Referenzdruck hinter der Nase (entspricht dem Choanaldruck oder Nasenrachenraumdruck) [42, 104].

Die rhinomanometrische Untersuchung wurde mit dem Rhinometriesystem „RHINO-SYS“ der Firma Otopront, einem Komplettsystem für die Funktionsdiagnostik der Nasenatmung, durchgeführt. Die Messung des nasalen Volumenflusses erfolgt über eine Atemmaske mit integrierter Messdüse. Zur Messung des Choanal- bzw. des Nasenrachenraumdruckes auf der einen Nasenseite wird die jeweils andere Nasenseite mit einem klebbaren Nasenadapter luftdicht abgedichtet. Dadurch wird sie zu einer verlängerten Messsonde, welche bis in den Nasenrachenraum reicht. Die ermittelten Messwerte werden in den Einheiten ml/s für den nasalen Volumenfluss und Pa für den Druck angegeben. Die Messwerte werden anschließend mittels spezieller Computersoftware grafisch dargestellt. Das International Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway hat Standards für die grafische Darstellung rhinomanometrischer Atemkurven aufgestellt, welche durch das Rhinometriesystem „RHINO-SYS“ ebenfalls berücksichtigt werden. Im 1. Quadranten wird die Inspiration der rechten Nasenseite, im 2. Quadranten die der linken Nasenseite, im 3. Quadranten die Expiration der rechten Nasenseite und im 4. Quadranten schließlich die der linken Nasenseite dargestellt [41, 42]. Die Abbildung 11 veranschaulicht den vereinbarten grafischen Standard rhinomanometrischer Untersuchungsergebnisse (links vor und

rechts nach Allergenprovokation). Die Angabe des nasalen Flusses erfolgt dabei standardisiert bei einer Druckdifferenz von 150 Pa [41].

Abbildung 11: Darstellung der RMM-Messungen vor und nach Allergenprovokation



Der Volumenfluss bei 150 Pa variiert bei gesunden Patienten zwischen 500 und 700 ml/s. Die gemessenen Werte können somit seitengetrent Auskunft über die Nasenatmung geben [23].

Die Bewertung des nasalen Obstruktionsgrades für eine Nasenseite ist in Anlehnung an Mlynski und Beule in der Tabelle 5 dargestellt [104].

Tabelle 5: Beurteilung des Obstruktionsgrades für eine Nasenseite bei der RMM

Obstruktionsgrad	Volumenfluss [cm ³ /s] bei 150 Pa
Nicht obstruktiv	> 500
Geringgradig obstruktiv	300 – 500
Mittelgradig obstruktiv	180 – 300
Hochgradig obstruktiv	< 180

6.1.4 Akustische Rhinometrie

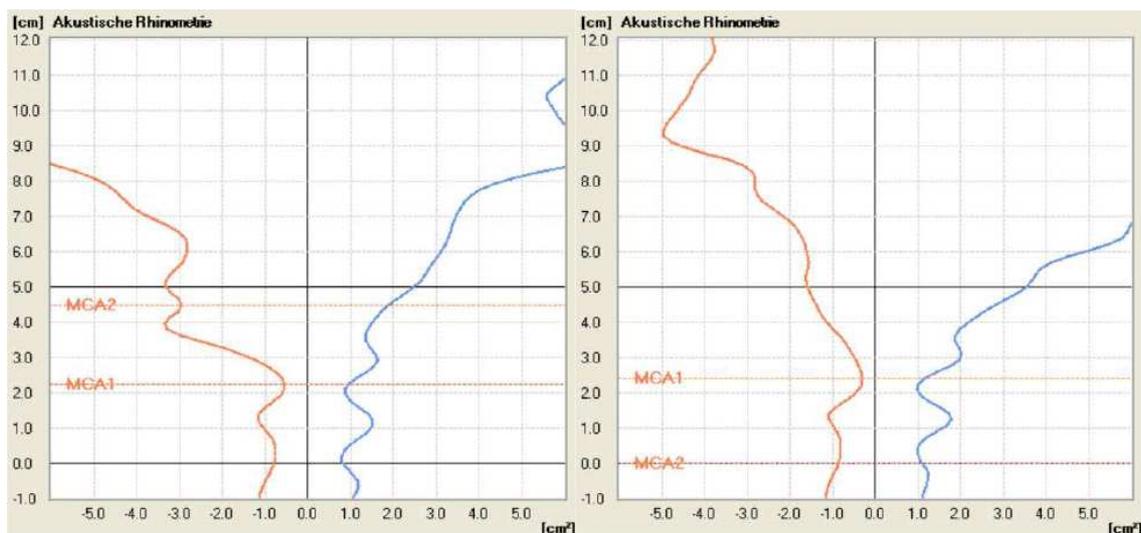
In ihrem Artikel „Diagnostik der respiratorischen Funktion der Nase“ beschreiben Mlynski und Beule die ARM als computergestützte Analyse von Reflexionen, welche durch ein nasal appliziertes Schallsignal erzeugt und durch die Geometrie des Naseninnenraums spezifisch verändert werden [104].

Zur Größenbestimmung der endonasalen Querschnittsflächen wurde ebenfalls das Rhinometriesystem „RHINO-SYS“ der Firma Otopront verwendet. Über ein langes Rohr mit aufsteckbarem Nasenadapter, welches luftdicht an ein Nasenloch des Patienten angelegt wird, werden Schallwellen (als Klickgeräusch für den Patienten wahrnehmbar) in die Nase appliziert und die reflektierten Wellen mithilfe eines Mikrophons aufgezeichnet. Mittels der Software „Rhino-acoustic“ der Firma Otopront wurde die Größe

der Querschnittsflächen des Naseninnenraumes bestimmt und die sich daraus ergebenden Volumina errechnet. Die Berechnung ergibt sich folgendermaßen:

Die Größe der endonasalen Querschnittsflächen wird aus den Änderungen der Amplituden des Schalls in Abhängigkeit von der Distanz zum äußeren Nasenloch ermittelt [104]. Die Querschnittsflächen werden an zwei Stellen bestimmt: Einerseits die minimale Querschnittsfläche innerhalb der Tiefe 0 bis 22 mm (dargestellt als MCA 1) und andererseits innerhalb der Tiefe 22 bis 50 mm (dargestellt als MCA 2). Die entsprechenden Volumina werden auf Basis von MCA 1 und 2 errechnet [42, 104]. In Abbildung 12 sind exemplarisch ARM-Untersuchungsergebnisse vor (rechts) und nach (links) Allergenprovokation grafisch dargestellt. Die ARM-Kurven zeigen im Verlauf zwei typische Engstellen: Die erste Engstelle entspricht dem Isthmus nasi und wird daher als Isthmus-Zacke bezeichnet. Die zweite Engstelle, bedingt durch den Kopf der unteren Nasenmuschel und die Intumescentia septi, wird Concha-Senke genannt.

Abbildung 12: Darstellung der ARM-Messungen vor und nach Allergenprovokation



Das Ergebnis der ARM ist die zweidimensionale Darstellung des nasalen Strömungskanals mit Angabe der endonasalen Querschnittsflächen und der sich daraus resultierenden Volumina des Naseninnenraumes. Mlynski und Beule sehen das Ziel der ARM darin, Änderungen des Schwellungszustandes der Nasenschleimhaut, z. B. beim NPT, objektivieren zu können [104].

Einheitliche Referenzwerte zur Beurteilung der endonasalen Volumina liegen bisher in der aktuellen medizinischen Literatur nicht vor. Straszek und Mitarbeiter kommen in ihrer klinischen Untersuchung zu dem Ergebnis, dass das intranasale Volumen bei $5,44 \pm 0,23 \text{ cm}^3$ liegt. Dieser Wert bezieht sich allerdings auf den erwachsenen Patienten im Bereich von MCA 2 nach einer Behandlung mit abschwellenden Nasentropfen [139]. In einer anderen klinischen Prüfung von Trindale und ihrer Arbeitsgruppe wird der ent-

sprechende Referenzwert mit $4,02 \pm 0,41 \text{ cm}^3$ angegeben. Hierbei ist aber zu beachten, dass dieser Referenzwert ausschließlich für männliche, nicht vorbehandelte erwachsene Patienten gilt [146].

6.1.5 Langzeit-Rhinometrie

Die LRM oder Langzeit-Rhinoflowmetrie erfasst den Nasenzyklus und seine spezifischen Störungen. Somit ist es möglich, pathologische Schwellungen der Nasenschleimhaut unter physiologischen Alltagsbedingungen der Patienten über einen längeren Zeitraum zu untersuchen [67, 104].

Man unterscheidet die Begriffe „Arbeitsphase“ und „Ruhephase“ voneinander. In der Arbeitsphase schwillt die Nasenschleimhaut ab, das relative Atemvolumen steigt an und ermöglicht so die Erwärmung der eingeatmeten Luft. In der Ruhephase dagegen schwillt die Nasenschleimhaut an, das relative Atemvolumen sinkt ab und feuchtet so die langsam einströmende Atemluft an [91].

Eine typische Indikation für die Durchführung einer LRM-Messung liegt vor, wenn eine Diskrepanz zwischen der vom Patienten beklagten Beschwerdesymptomatik und den Befunden der NE, RMM und ARM zu beobachten ist [67, 104].

Die Aufzeichnung des Nasenzyklus fand mit dem „Rhino-move“, als Bestandteil des Rhinometriesystems „RHINO-SYS“ der Firma Otopront, statt.

Das Ergebnis der LRM ist der relative Atemvolumenfluss in der rechten bzw. linken Nasenseite über die Zeit sowie die Angabe der Herzfrequenz (Hf) Atemfrequenz (Af) und des Atemminutenvolumens (AMV) [104]. In der Abbildung 20 im Ergebnisteil dieser Arbeit ist beispielsweise eine LRM-Messung grafisch veranschaulicht.

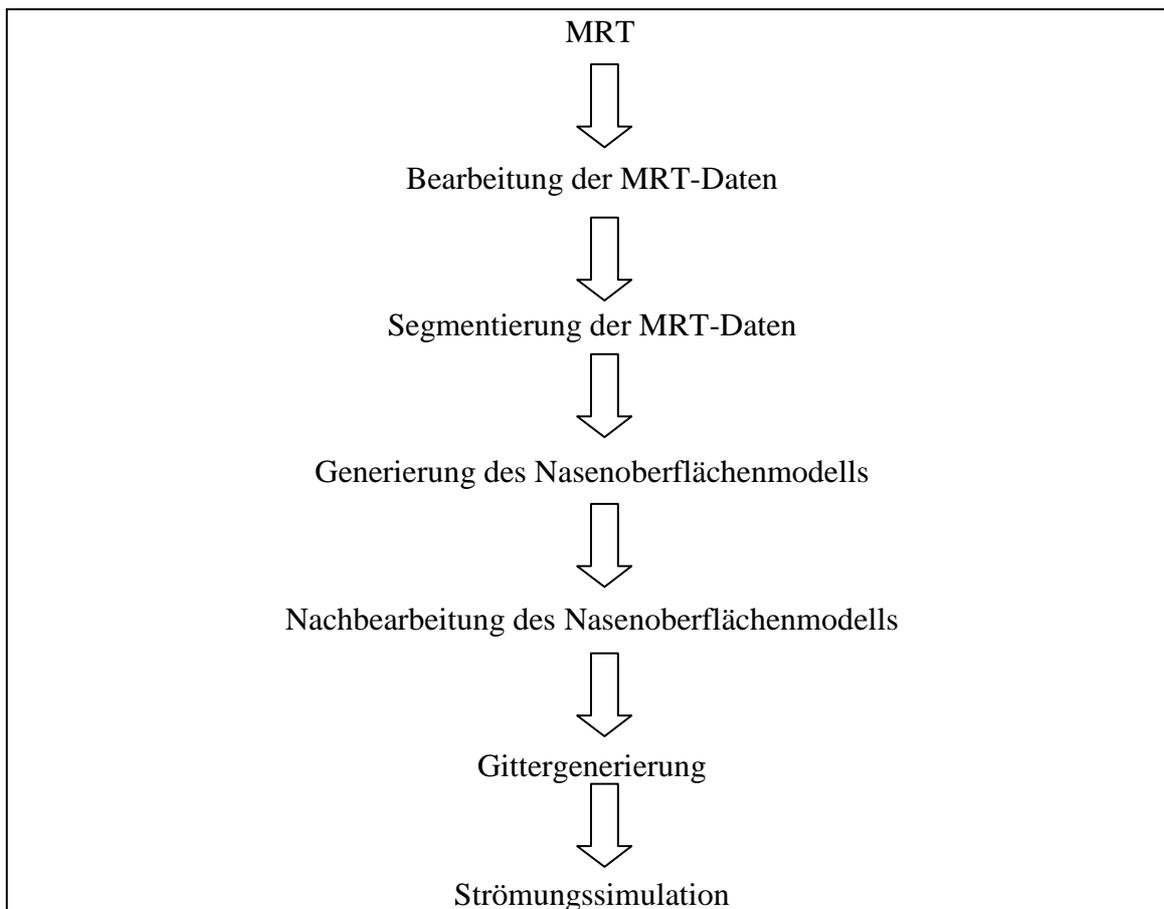
6.2 Nasale Strömungsberechnung

Für die Analyse der Nasenströmung mithilfe von Simulationen wird in erster Linie eine Oberflächenrekonstruktion der relevanten anatomischen Strukturen der Nasenhöhle benötigt. Diese Strukturen werden als sogenannte Region of Interest (ROI) bezeichnet. Diese ROIs werden aus hoch aufgelösten zweidimensionalen MRT-Aufnahmen extrahiert.

Die einzelnen Schritte der 3-D Visualisierung der nasalen Strömung gestalteten sich wie folgt: Zuerst wurden magnetresonanztomografische Aufnahmen des Kopfes des Patienten mittels linearer Interpolation (Bildbearbeitungsverfahren) in ihrer Auflösung ergänzt. In einem zweiten Schritt wurde ein zweigliedriger Segmentierungsansatz (semi-automatisches „Seeded Region Growing“ und anschließende manuelle Nachbearbeitung

der Segmentierung) zur Detektion der ROIs gewählt. Das Ziel der Segmentierung ist die Erzeugung inhaltlich zusammenhängender Regionen bzw. Segmente [75]. Unter dem Begriff „Region“ bzw. „Segment“ verstehen Dohmen und Kollegen eine direkt zusammenhängende Pixelmenge auf Basis ähnlicher Grauwerte [52]. Aus den detektierten Segmenten wurde anschließend ein Nasenoberflächenmodell errechnet. Dieser Arbeitsschritt beinhaltete sowohl die Modellierung der Nasenoberfläche als auch die Glättung durch Oberflächengenerierung entstandener entarteter Dreiecke. Die Strömung wurde anhand der am AIA entwickelten LBM berechnet, in welcher ein kartesisches Volumennetz wendet wurde. Die Lösung der Lattice-Boltzmann Gleichung [21, 72] führte im Anschluss an die Momentenbildung auf der Lösung der Erhaltungsgleichungen eines reibungsbefafteten Fluids [90, 122]. Das über die Geschwindigkeit und den Druck definierte Strömungsfeld wurde abschließend im Nasenoberflächenmodell als Volumenfluss nach Größe, Richtung und Rotation dreidimensional dargestellt [56]. Die Abbildung 13 verdeutlicht die einzelnen Arbeitsschritte der nasalen Strömungsberechnung.

Abbildung 13: Einzelne Arbeitsschritte der nasalen Strömungsberechnung nach [98]



6.2.1 Magnetresonanztomografie

Reiser und Kollegen beschreiben die MRT, auch als Kernspintomografie bezeichnet, als ein bildgebendes „Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern in einer frei wählbaren Raumebene ohne die Verwendung von Röntgenstrahlen“ [123]. Die Anfertigung dieser Schnittbilder ermöglicht es, Weichteilstrukturen des Körpers und deren Morphologie (wie z. B. den Schwellungszustand der Nasenschleimhaut) beurteilen zu können [51].

Die MRT basiert auf einem sehr starken Magnetfeld (in dieser klinischen Prüfung 1,5 Tesla). Das Magnetfeld bewirkt, dass die Wasserstoffkerne bzw. Protonen angeregt werden. Dies entspricht dem sogenannten Anregungsimpuls. Die Drehachsen der Wasserstoffkerne innerhalb des Körpers richten sich dadurch entweder parallel oder antiparallel zum Magnetfeld aus. Bei Wegfall des Anregungsimpulses orientieren sich die Drehachsen wieder entlang ihres eigenen Magnetfeldes. Das Signal, welches bei der Rückkehr der Wasserstoffkerne in ihre ursprüngliche Position entsteht, wird registriert und in ein digitales Bild (Angabe als Grauwert) umgerechnet. Der Gehalt an Wasserstoffkernen sowie die speziellen chemischen und physikalischen Eigenschaften des Gewebes beeinflussen die Signalstärke [51].

Kontraindikationen für kernspintomografische Aufnahmen sind magnetisierbare Metallteile im Körper der Patienten (z. B. frische Gefäßclips, Metallsplitter, einige Herzklappentypen), welche durch Dislokation eine Verletzungsgefahr darstellen können. Das Magnetfeld kann sowohl zu einer Funktionsstörung elektrischer Implantate (z. B. Herzschrittmacher, Chochlea-Implantate, Insulin-Pumpe) als auch zu einer Erhöhung der Körpertemperatur von bis zu drei Grad führen [51, 121].

6.2.2 Bearbeitung der magnetresonanztomografischen Daten

Erschwerend für die exakte Identifizierung der Grenzen zwischen Schleimhaut, Sekret und Luft in der Nasenhaupthöhle ist der Umstand, dass keine Normwerte für die Signale bestimmter Gewebetypen in der MRT-Darstellung existieren. Die Bildbeurteilung basiert allein auf dem Kontraktunterschied zwischen den einzelnen Gewebearten.

Aufgrund dieser Differenzierungsschwierigkeit ist eine Bearbeitung der MRT-Daten unabdingbar. Abhängig von der Auflösung der angefertigten MRT-Bilder, kann eine lineare Interpolation zur Verfeinerung des Datensatzes durchgeführt werden. Dieses Verfahren findet im Allgemeinen bei nicht-isotropischer (unterschiedliche Auflösungen in x-, y- und z-Richtung) Auflösung Anwendung, um ein nahezu äquidistantes Gitter zu konstruieren [156].

Um bei der anschließenden semiautomatischen Segmentierung eine Ausdehnung der Regionen aus der Nasenhaupthöhle hinaus zu verhindern, werden Quader als Begrenzungen an den Nasenlöchern und im Nasenrachenraum platziert.

6.2.3 Segmentierung der magnetresonanztomografischen Daten

Das Ziel der Segmentierung ist die Unterscheidung des Volumens der Nasenhaupthöhle von den umliegenden anatomischen Strukturen. Hierbei findet der semiautomatische Segmentierungsansatz „Seeded Region Growing“ von Adams und Bischof Anwendung [5]. Dazu wird manuell ein Ausgangspunkt im Volumendatensatz der Nasenhaupthöhle festgelegt. Weiter werden ein niedriger und ein hoher Schwellenwert definiert, welche das Intervall, welches Luft beschreibt, eindeutig identifizieren [156]. Ausgehend von dem Voxel (3D-Datenpunkt), in welchem sich der Ausgangspunkt befindet, wird durch einen rekursiven Algorithmus geprüft, ob sich ein benachbarter Grauwert zwischen den festgelegten Intervallgrenzen befindet. Als Ergebnis werden die Werte 0 für falsch und 1 für wahr in den MRT-Datensatz platziert [156].

Trotz des Einsatzes dieses semiautomatischen Segmentierungsverfahrens ist es erforderlich, dass ein erfahrender HNO-Arzt bzw. Radiologe die genaue anatomische Abgrenzung der Nasenhaupthöhle identifiziert und die durch semiautomatische Segmentierung nicht berücksichtigten Voxels der ROI manuell hinzugefügt. Dabei können die Ärzte unter Verwendung des Computerprogramms Osirix® (spezielle Software zur Darstellung und Bearbeitung radiologischer DICOM-Bilddaten) die MRT-Bilder zweidimensional betrachten und mittels eines Grafiktablets die ROIs unter Berücksichtigung der anatomischen Strukturen der Nase bearbeiten.

Das Ergebnis der semiautomatischen Segmentierung ist zunächst ein binäres Bild, in welchem alle Voxel in dem zuvor festgelegten Schwellenwertintervall als „wahr“ markiert sind. Fehlende 3-D Datenpunkte werden mittels manueller Nachbearbeitung ergänzt. Das endgültige Ergebnis ist die Abgrenzung des inneren Volumens der Nasenhaupthöhle von Nasenschleimhaut und Sekret.

6.2.4 Generierung des Nasenoberflächenmodells

Aus dem erzeugten binären Bild wird durch den „Marching Cubes“ Algorithmus ein Oberflächenmodell der Nase generiert [101]. Die Beschreibung dieses Modells bzw. dieser Geometrie erfolgt üblicherweise im STL (surface tessellation language) - Datenformat. Unter STL-Datensätze versteht man die standardisierte Beschreibung von Oberflächen mittels zusammengesetzter Dreiecke [96].

6.2.5 Nachbearbeitung des Nasenoberflächenmodells

Der Nachteil des von Lorensen und Cline entwickelten „Marching Cubes“ Algorithmus ist die Erzeugung einer sehr unebenen Oberfläche. Dies äußert sich z. B. in starken Kanten und entarteten Dreiecken. Unter entarteten Dreiecken versteht man Dreiecke, bei denen alle drei Ecken auf einer Geraden liegen oder zwei Eckpunkte gleich sind.

Um diese Artefakte zu minimieren, wird eine Glättung der Oberfläche mittels einer „Windowed Sinc Function“ durchgeführt [144]. Diese Funktion ermöglicht die Entfernung von Anteilen des Nasenoberflächenmodells, was schließlich zu einer Glättung der Nasenoberfläche führt [156].

Die Platzhalter, welche in der Bearbeitung des MRT-Datensatzes positioniert worden sind, werden nun verwendet, um die Ein- und Ausströmrandflächen (entspricht den Nasenlöchern und dem Nasenrachenraum) aus der Nasengeometrie „herauszuschneiden“ [156]. Hierbei findet ein weiterer Algorithmus von Taubin und Kollegen Anwendung. Es werden schrittweise Datenpunkte in Richtung der Mitte der Nasenlöcher bzw. des Nasenrachenraumes eingefügt, sodass glatte Randflächen entstehen, welche den erforderlichen Ein- und Ausströmpunkten entsprechen [143]. Ziel dieses Verfahrens ist es somit, geeignete Randbedingungen für die spätere Strömungssimulation festzulegen.

6.2.6 Gittergenerierung

Mithilfe eines Gittergenerators wird ein kartesisches Gitter auf die zuvor extrahierte Nasengeometrie generiert. Dieser Arbeitsschritt findet in Anlehnung an die Methode von Hartmann und Kollegen statt [76]. Zunächst wird ein Würfel konstruiert, welcher die komplette Nasengeometrie umschließt. In einem zweiten Schritt wird dieser Würfel verfeinert, indem weitere acht Würfel in den zuvor konstruierten Würfel eingefügt werden (Octree-Struktur). Zur Detektion derjenigen Würfel, die sich außerhalb der Nasenhaupthöhle befinden, wird ein Ray-Intersection-Test verwendet. Bei diesem Test werden von den Zelleckpunkten ausgehend in alle sechs Richtungen Strahlen ausgesendet und anschließend ein Schnitttest mit den Dreiecken der Nasengeometrie durchgeführt, um die in Frage kommende Schnittmenge zu bestimmen, sodass ein erstes die Nasenhaupthöhle minimal-umfassendes Gitter entsteht [26]. Das nun entstandene minimal-umfassende Gitter wird durch das Einfügen weiterer Würfel bis zu einem finalen Level unterteilt, bis dieses Gitter exakt der Nasenhaupthöhengeometrie entspricht.

6.2.7 Strömungssimulation

Die Simulation der nasalen Strömung wird durch die Beschreibung von Rand- sowie Ein- und Ausströmbedingungen eindeutig definiert. Zur Festlegung der Bedingungen

auf der Oberfläche werden die Interpolationsverfahren nach Finck und Kollegen sowie Firdaouss und Lallemand verwendet [57, 58]. Dabei werden alle Zellen, die eine Schnittmenge mit der Nasengeometrie besitzen, unter Anwendung des „Separating Axis Theorem“ identifiziert. Das „Separating Axis Theorem“ ermöglicht eine Überlappungsanalyse zwischen den Dreiecken der Nasenoberfläche und der Würfelgeometrie des kartesischen Gitters [7]. Die gefundenen Zellen werden als sogenannte Wandzellen bezeichnet.

Die Ein- und Ausströmzellen werden analog mit dem „Separating Axis Theorem“ detektiert [156].

Nachdem nun die Randbedingungen für die Strömungssimulation definiert worden sind, kann am Einströmrand bzw. den Nasenlöchern ein konstanter Volumenfluss von 125 ml/s pro Nasenloch festgelegt werden. Die Geschwindigkeitsverteilung in den Nasenlöchern wird auf Basis einer parabelförmigen Funktion berechnet, die aus der exakten Lösung der Navier-Stokes Gleichungen im Rahmen der LBM für ausgebildete, laminare Rohrströmungen resultiert [55, 56]. Daraus ergibt sich in der Mitte des Nasenloches die größte Geschwindigkeit, die dann in Richtung der Ränder (Nasenwände) abfällt und schließlich an der Nasenwand den Wert 0 erreicht. Im Bereich des Nasenrachenraumes befindet sich der Ausströmrand. Hier wird das Druckniveau fest vorgeschrieben, sodass insgesamt mit dem Druck, dem Volumenfluss und dem Nasenoberflächenmodell alle notwendigen Parameter vorliegen, welche für eine dreidimensionale Simulation erforderlich sind. Auf Basis dieser Informationen kann ein stabiles Strömungsfeld erzeugt werden [6]. Der Volumenfluss in der Nasenhaupthöhle wird schließlich nach Größe, Richtung und Rotation in Form von Strömungslinien dreidimensional dargestellt [156].

7. Ergebnisse

7.1. Studiendurchführung

Nach zustimmender Bewertung sowohl der EK als auch der BOB wurde eine 37-jährige Patientin in die klinische Prüfung eingeschlossen, welche typische Symptome einer minimal persistierenden AR aufwies. Sie leidet seit sechs Jahren an einer SAR, ausgelöst durch die Allergene Birke, Erle und Haselnuss. Die Patientin erfüllte alle Einschlusskriterien. Die Untersuchungen fanden in den Räumlichkeiten der HNO-Praxis Dr. med. Norbert Pasch sowie der radiologischen Gemeinschaftspraxis im Kapuzinerkarree bei Professor Dr. med. Berthold Wein in Aachen statt. Fünf Visiten waren laut genehmigten Prüfplan an den Tagen -7, 0, 14, 28 und 29 durchzuführen. Aufgrund des Jahreswechsels von 2009 auf 2010 erfolgte die Vorstellung zu den Visiten 4 und 5 eine Woche später als ursprünglich geplant. Über die komplette Studienzeit (36 Tage) verabreichte sich die Patientin einmal täglich eine Filmtablette Levocetirizin 5 mg in den frühen Abendstunden.

7.2 Nasaler Provokationstest

Die Erhebung des nSSS erfolgte an allen fünf Visiten. Als Allergenlösung wurde an Tag -7 (Visite 1) die Birkenpollenprovokationslösung der Firma Roxall in der Konzentration 5.000 BU/ml verwendet [126]. An den anderen Untersuchungstagen diente der Provokationstest ALK-lyophilisiert SQ 108 (Birke) der Firma ALK Abello Arzneimittel in der Allergenkonzentration 100.000 SQ-E/ml als Allergenlösung [11].

An Tag 0 (Visite 2) zeigte die Patientin vor Allergenexposition keine klinischen Anzeichen einer AR. Der nSSS summierte sich folglich auf null. Nach Durchführung des NPT wurde die Patientin erneut nach ihren Symptomen durch den Prüfarzt befragt. Der nSSS erreichte daraufhin sechs von maximal zwölf Punkten. Die Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse des nSSS sowohl vor als auch nach dem NPT während des Studienzeitraums.

Tabelle 6: Ergebnisse des nSSS

Tag	Obstruktion		Sekretion		Niesanfälle		Juckreiz		nSSS	
	vor NPT	nach NPT	vor NPT	nach NPT	vor NPT	nach NPT	vor NPT	nach NPT	vor NPT	nach NPT
Tag -7	0	2	0	1	0	0	0	3	0	6
Tag 0	0	2	0	1	0	0	0	3	0	6
Tag 14	1	3	1	2	0	2	0	2	2	7
Tag 35	0	2	1	2	0	0	0	1	1	5
Tag 36	0	2	0	1	0	0	0	1	0	4

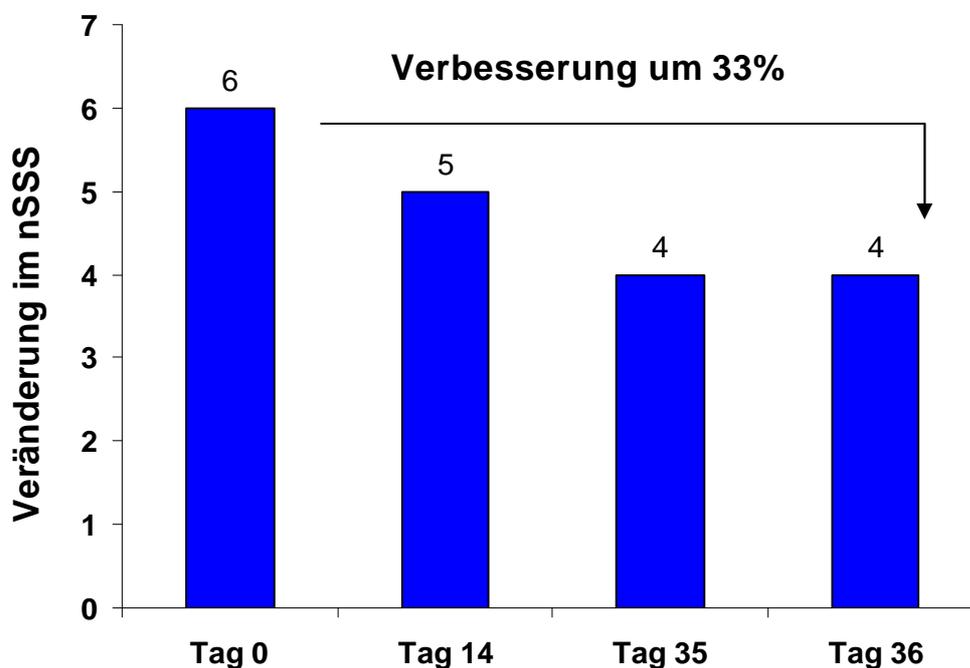
(0 für keine, 1 für leichte, 2 für mäßige und 3 für starke Symptome)

Die Ergebnisse des NPT an Tag -7 (Visite 1) und Tag 0 (Visite 2) waren in allen Symptomausprägungen identisch.

Das Symptom „Niesanfalle“ trat über die gesamte Studiendauer nicht auf, mit Ausnahme an Tag 14 (Visite 3). Der nSSS riss an diesem Tag ebenfalls mit einem Wert von sieben Punkten aus, maßgeblich durch die Symptome nasale Obstruktion, nasale Sekretion und Niesanfalle verursacht.

Vergleicht man die nSSS nach Allergenprovokation miteinander, zeigt sich eine Verbesserung der nasalen Symptomatik um 33 % nach 35-tägiger Einnahme von Levocetirizin. Diese Verbesserung ist in der Abbildung 14 dargestellt.

Abbildung 14: Veränderung des nSSS nach Allergenprovokation



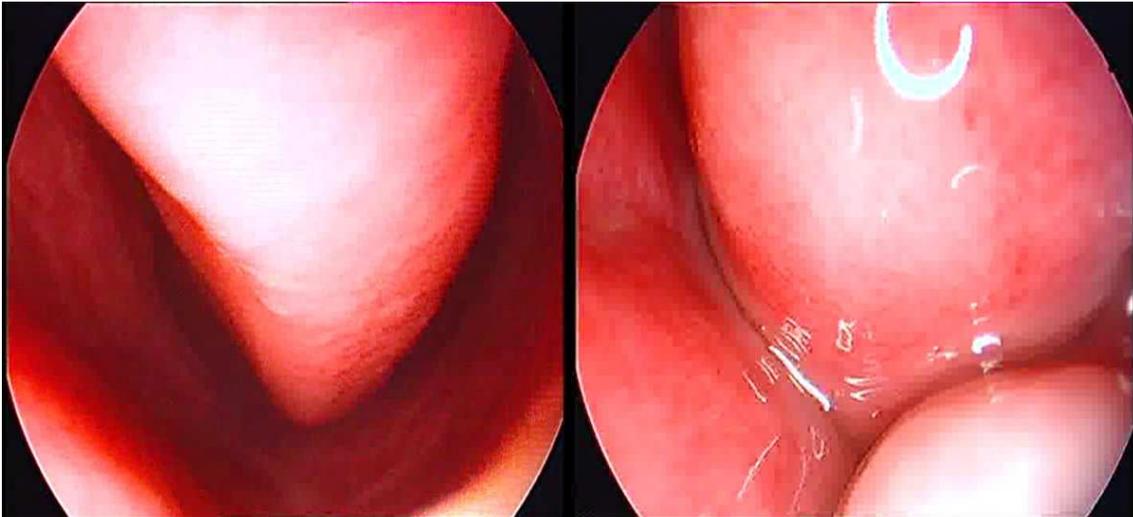
7.3 Nasale Endoskopie

Die NE wurde an allen Untersuchungstagen vor Allergenprovokation durchgeführt, um den HNO-Status der Patientin zu erheben, sowie deren Eignung für die anschließenden apparativen Untersuchungsverfahren RMM, ARM und LRM zu überprüfen. Die körperliche und HNO-artzliche Untersuchung ergänzten die Befunderhebung.

An Tag -7 (Visite 1) diagnostizierte der untersuchende HNO-Arzt eine leichtgradige s-förmige Septumdeviation nach rechts bei der Patientin. Diese Verkrümmung wurde durch den Prüfarzt als nicht klinisch relevant bewertet. Somit lag kein Verstoß gegenüber dem Prüfprotokoll vor. Die übrigen Untersuchungsergebnisse stellten sich unauffällig dar.

Die Abbildung 15 verdeutlicht den Unterschied zwischen abgeschwollener (links) und geschwollener Nasenschleimhaut (rechts) nach Allergenprovokation am Beispiel der linken Nasenseite während der nasalen endoskopischen Untersuchung an Tag 14 (Visite 3) der klinischen Prüfung.

Abbildung 15: Abgeschwollene vs. geschwollene Nasenschleimhaut nach Allergenprovokation



7.4 Rhinomanometrie

Die RMM wurde sowohl vor als auch nach Allergenprovokation mit Baumpollen an allen Untersuchungstagen durchgeführt. Die Abbildung Nr. 16 zeigt die Patientin bei der Durchführung der RMM bzw. ARM.

Abbildung 16: Patientin während der RMM bzw. ARM



(Veröffentlichung mit Einverständnis der Patientin)

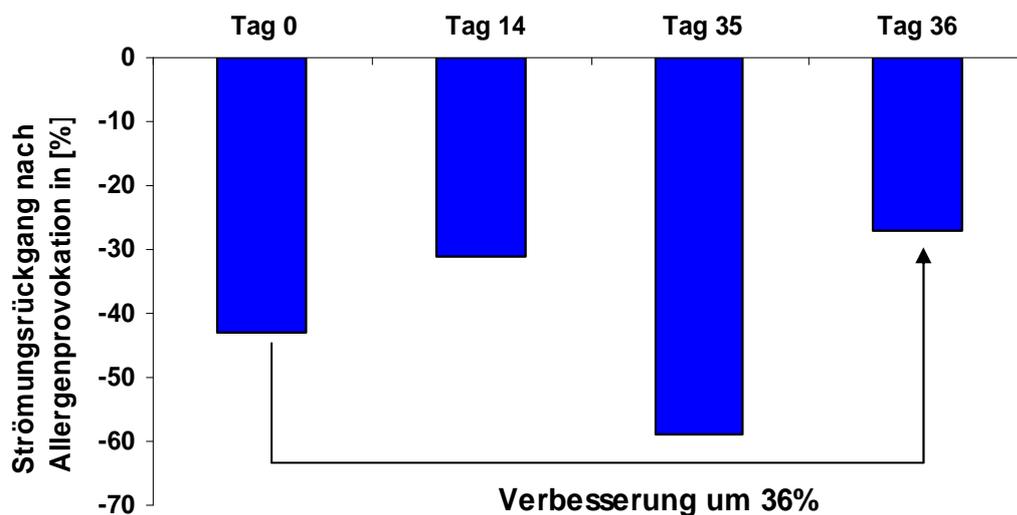
An Tag 0 (Visite 2) wurde bei der Patientin ein nasaler Volumenfluss von 722 ml/s als Ausgangswert gemessen. Nach Allergenexposition reduzierte sich der nasale Volumenfluss auf 414 ml/s. Dies entsprach einem Rückgang um ca. 43 %. Die Tabelle 7 fasst alle Messwerte zusammen. Sie beinhaltet sowohl den nasalen Volumenfluss vor als auch nach nasaler Provokationstestung über einen Zeitraum von 35 Tagen medikamentöser Behandlung mit Levocetirizin. Die Volumenflüsse sind standardisiert bei einer Druckdifferenz von 150 Pa angegeben.

Tabelle 7: Ergebnisse der RMM

Tag	Volumenfluss [ml/s]		Rückgang [%] (gerundet)
	vor NPT	nach NPT	
Tag -7	769	623	-19
Tag 0	722	414	-43
Tag 14	657	454	-31
Tag 35	596	247	-59
Tag 36	563	409	-27

Vergleicht man die Messergebnisse von Tag 0 (Visite 2) und Tag 36 (Visite 5) miteinander, kommt man zu dem Ergebnis, dass die medikamentöse Behandlung mit Levocetirizin über einen Zeitraum von 35 Tagen eine Verbesserung des nasalen Volumenflusses um ca. 36 % nach Allergenprovokation bewirkt. Diese Verbesserung ist in der Abbildung 17 veranschaulicht.

Abbildung 17: Veränderung des nasalen Volumenflusses nach Allergenprovokation



7.5 Akustische Rhinometrie

Die ARM wurde analog zur RMM sowohl vor als auch nach Allergenprovokation mit Baumpollen an allen Untersuchungstagen durchgeführt.

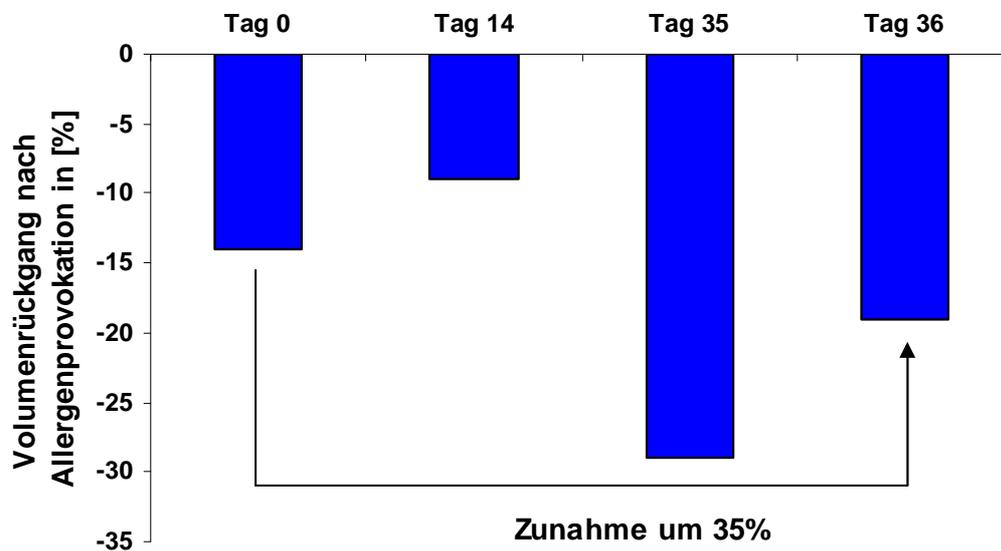
An Tag 0 (Visite 2) wurde ein Gesamt-Nasenvolumen von 14,5 cm³ als Ausgangswert gemessen. Nach Provokation mit Allergenlösung reduzierte sich das Volumen auf 12,5 cm³. Dies entsprach einem Rückgang um ca. 14 %. Die Grundlage für die Berechnung des Gesamt-Nasenvolumens ist die endonasale Querschnittsfläche in einer Tiefe von 0 bis 50 mm. In Tabelle 8 sind alle Messwerte vor und nach Allergenprovokation sowie der prozentuale Rückgang des Gesamt-Nasenvolumens angegeben.

Tabelle 8: Ergebnisse der ARM

Tag	Gesamt-Nasenvolumen [cm ³]		Rückgang [%] (gerundet)
	vor NPT	nach NPT	
Tag -7	10,8	9,6	-11
Tag 0	14,5	12,5	-14
Tag 14	15,7	14,3	-9
Tag 35	17,1	12,1	-29
Tag 36	16,0	13,0	-19

Vergleicht man die Messergebnisse der ARM über den gesamten Studienzeitraum miteinander, kommt man zu dem Ergebnis, dass trotz der Einnahme von Levocetirizin das Gesamt-Nasenvolumen nach Allergenprovokation um ca. 35 % abnimmt. Dieser Rückgang ist in der Abbildung 18 grafisch dargestellt.

Abbildung 18: Veränderung des Gesamt-Nasenvolumens nach Allergenprovokation



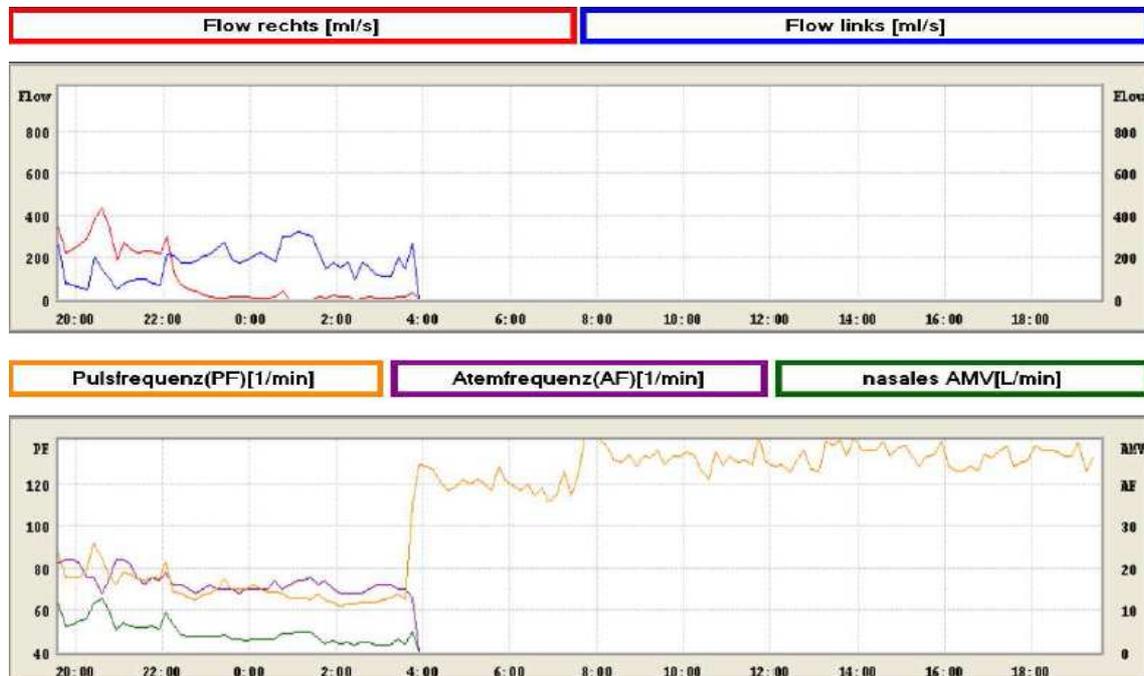
7.6 Langzeit-Rhinometrie

Die LRM-Messung fand sowohl an den Tagen -7 (Visite 1) als auch von Tag 35 (Visite 4) bis Tag 36 (Visite 5) der klinischen Prüfung statt.

An Tag -7 (Visite 1) wurde der Nasenzyklus der Patientin testweise für einen Zeitraum von ca. acht Stunden (20.00 Uhr bis 04.00 Uhr) beobachtet. Auffällig war, dass sich bis

ca. 22.00 Uhr das AMV hauptsächlich durch die Atmung durch die rechte Nasenseite erzeugt wird. Nachdem die Patientin eingeschlafen war, atmete sie nahezu vollständig durch die linke Nasenseite. Das durchschnittliche nasale AMV lag bei ca. 5 l/min. Die LRM-Messung ist grafisch in der Abbildung 19 veranschaulicht.

Abbildung 19: Darstellung der LRM-Messung an Tag -7



Die zweite Aufzeichnung des Nasenzyklus erfolgte von Tag 35 (Visite 4) bis Tag 36 (Visite 5) der klinischen Prüfung. Die Dauer der LRM-Messung betrug ca. 22 Stunden (21.00 Uhr bis 19.00 Uhr). Hierbei war zu beobachten, dass sowohl die rechte als auch linke Nasenseite unterschiedlich große Beiträge zum nasalen AMV leisteten. Insbesondere in der Schlafphase der Patientin (23.30 Uhr bis 08.00 Uhr) wurde deutlich, dass während die eine Nasenseite nahezu vollständig zugeschwollen war, die andere Nasenseite für die Atemarbeit verantwortlich war. Während der Wachphase (08.00 Uhr bis 19.00 Uhr) war zwar noch eine zyklische Nasenatmung zu erkennen, beide Nasenseiten schwollen jedoch in ihren Ruhephasen nur unvollständig zu. Der Schwellungszustand der rechten Nasenseite stellte sich über den Tag ausgeprägter dar, d. h. die Dauer der Ruhephasen war länger. Die linke Nasenseite zeichnete sich dagegen durch kürzere Ruhephasen bei längeren Arbeitsphasen aus. Das linke relative Atemvolumen erreichte in der Arbeitsphase höhere Werte als die rechte Nasenseite. Das mittlere nasale AMV betrug ebenfalls ca. 5 l/min.

In Abbildung 20 sind die relativen nasalen Atemvolumina sowie die Hf, die Af als auch das AMV über die Zeitachse grafisch dargestellt.

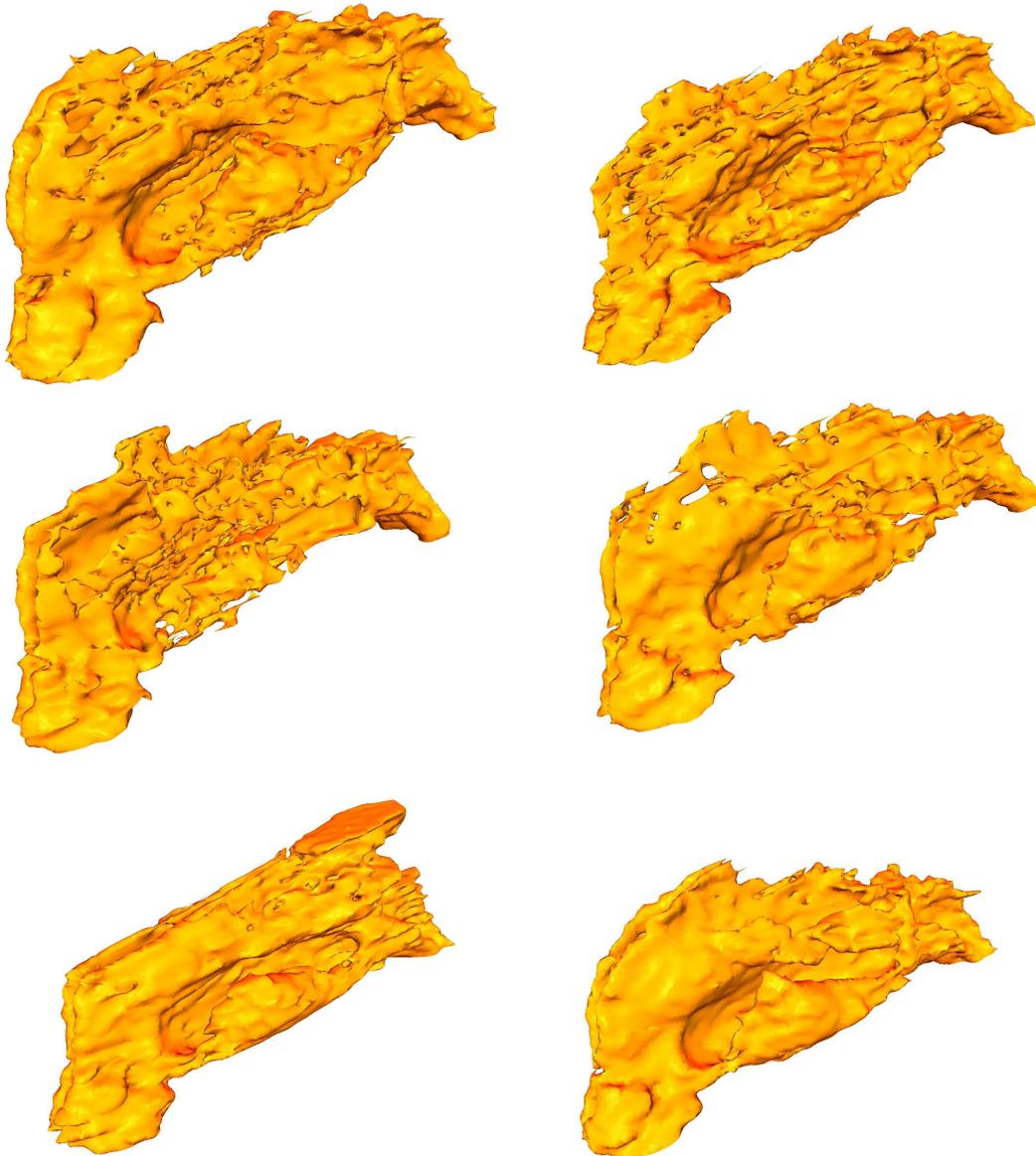
Abbildung 20: Darstellung der LRM-Messung von Tag 35 bis Tag 36



7.7 Nasale Strömungsberechnung

Die kernspintomografischen Untersuchungen als Grundlage für die nasale Strömungsberechnung wurden sowohl vor als auch nach Allergenprovokation an den Tagen 0, 35 sowie 36 (Visite 2, 4 und 5) durchgeführt. Diese Aufnahmen wurden sowohl in axialer Richtung als T2-TSE-Sequenz (40 Schichten mit einer Schichtdicke von 2 mm) als auch in T1-FFE-Sequenz (100 Schichten mit einer Schichtdicke von 1,6 mm und einem Schichtabstand von 0,8 mm) gefahren. Als Grundlage für die Segmentierung wurden die T1-gewichteten Aufnahmen aufgrund ihrer höheren räumlichen Auflösung verwendet. Eine weitere Bearbeitung der MRT-Datensätze mithilfe der linearen Interpolation war nicht mehr notwendig. Die Segmentierung konnte daher unter Verwendung des Computerprogramms Osirix® in der deutschen Version 3.7.1 durchgeführt werden. Im nächsten Schritt wurden die Nasenoberflächenmodelle generiert. Die sechs Nasengeometrien wurden in dieser klinischen Prüfung jeweils als Vis2v, Vis4v, Vis5v, bzw. Vis2n, Vis4n und Vis5n bezeichnet. Vis2v steht beispielsweise für das Nasenoberflächenmodell an Tag 0 (Visite 2) vor Baumpollenexposition. Die übrigen Bezeichnungen sind analog aufgebaut. Die sechs Nasengeometrien (oben Vis2v/n, mitte Vis4v/n, unten Vis5v/n) sind in der Abbildung 21 zusammengefasst.

Abbildung 21: Nasenoberflächengeometrien



Die Genauigkeit dieser Nasenoberflächenmodelle wird einerseits durch die Anzahl der Dreiecke, und andererseits durch deren minimale, maximale sowie durchschnittliche Kantenlängen (d_{\min} / d_{\max} / d) beschrieben. Die entsprechenden Werte sind in der Tabelle 9 aufgelistet.

Tabelle 9: Genauigkeit der Geometriebeschreibung

Geometrie	Anzahl der Dreiecke	d_{\min} [mm]	d_{\max} [mm]	d [mm]
Vis2v	93.392	0,00219	1,633	0,7586
Vis2n	93.723	0,00288	1,629	0,7533
Vis4v	73.585	0,00150	1,620	0,7796
Vis4n	69.351	0,00141	1,711	0,7835
Vis5v	89.292	0,00197	1,694	0,7679
Vis5n	88.448	0,00214	1,612	0,7715

Ausgehend von diesen Datensätzen wurde für jede einzelne Nasengeometrie ein kartesisches Gitter erzeugt. Die Auflösung dieser Gitter ergibt sich aus Tabelle 10.

Tabelle 10: Gitterauflösung

Geometrie	Anzahl der Zellen
Vis2v	26.142.477
Vis2n	23.887.917
Vis4v	20.533.475
Vis4n	18.065.488
Vis5v	29.450.906
Vis5n	23.803.758

Als abschließender Schritt erfolgte die nasale Strömungssimulation. Für die Strömungsmodelle galt die Annahme einer stationären Strömung mit einem Volumenfluss von $V = 125$ ml/s pro Nasenloch.

Die in Abbildung 21 dargestellten Nasengeometrien unterschieden sich deutlich ihrer Darstellung. In der Geometrie Vis5v fehlt der obere Teil der Nasenhöhle. Ein weiterer Vergleich ergab zudem, dass die Unterschiede zwischen Vis2v und Vis2n sowie zwischen Vis4v und Vis4n stärker ausgeprägt waren als zwischen Vis5v und Vis5n.

Neben den Nasengeometrien gaben auch die Strömungslinien Auskunft über die Qualität der nasalen Durchströmung und sind in den Abbildungen 22-27. Die Strömungslinien verlaufen dabei jeweils vom linken (links) und rechten (rechts) Nasenloch ausgehend durch die Nasenhöhle in Richtung Pharynx.

Abbildung 22: Strömungslinien (Vis2v)

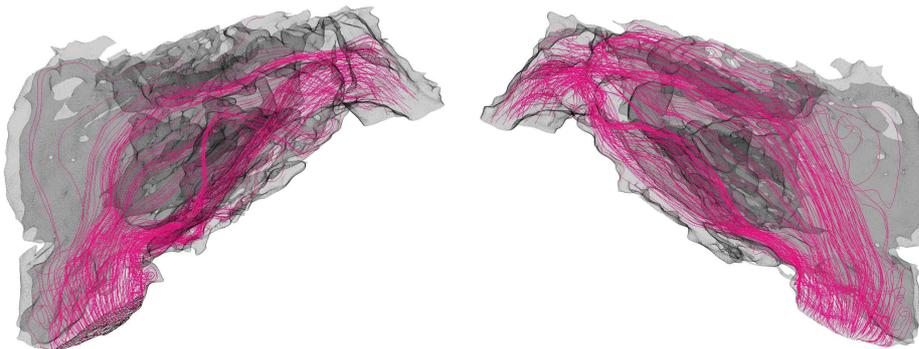


Abbildung 23: Strömungslinien (Vis2n)

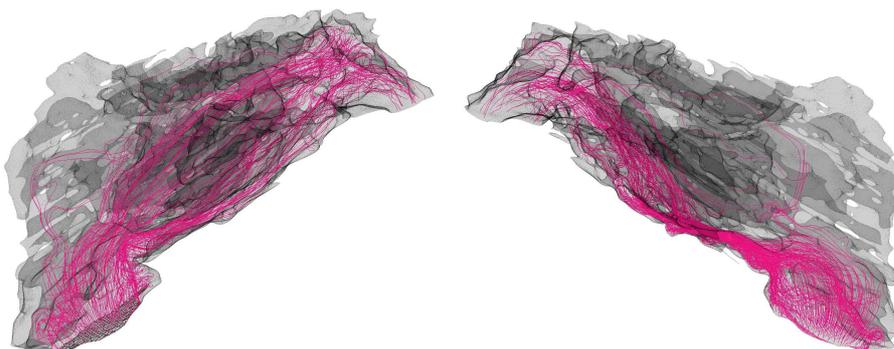
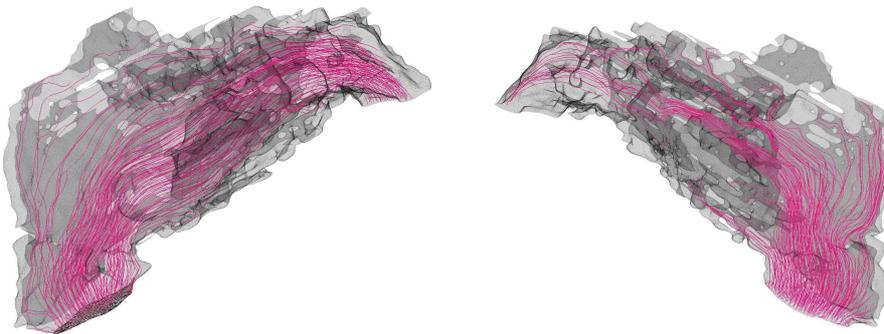
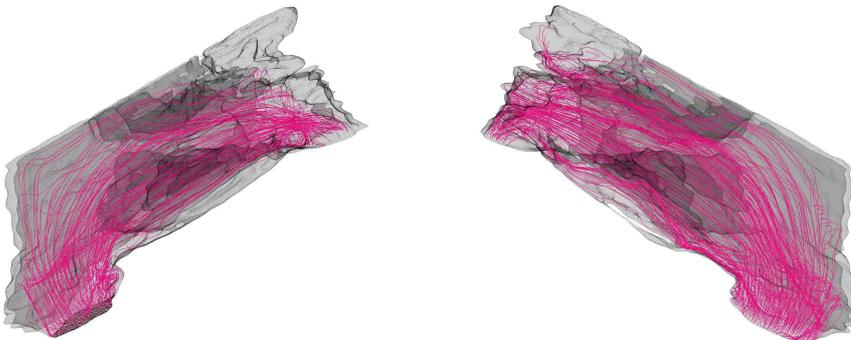
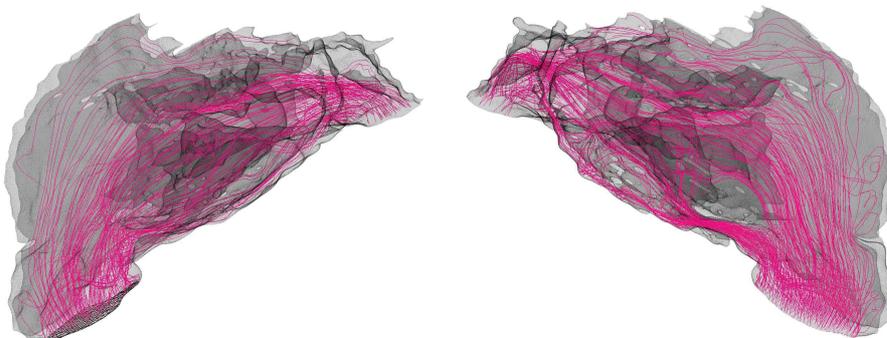


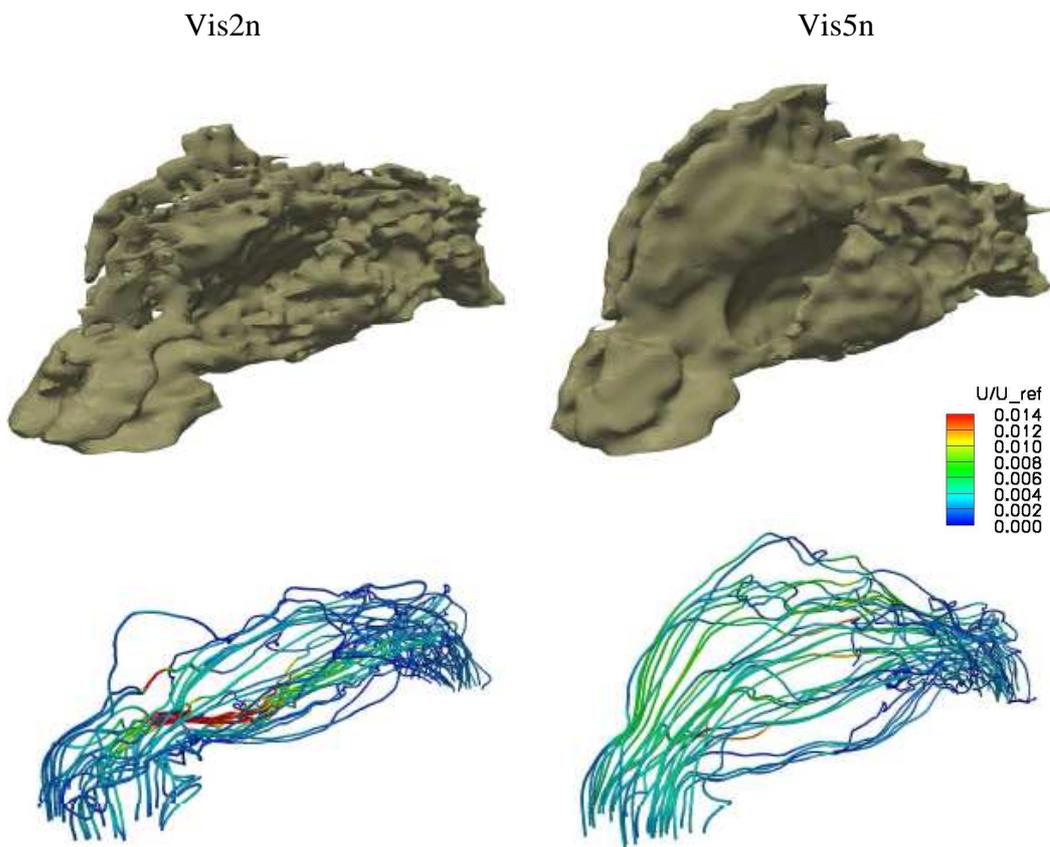
Abbildung 24: Strömungslinien (Vis4v)**Abbildung 25: Strömungslinien (Vis4n)****Abbildung 26: Strömungslinien (Vis5v)****Abbildung 27: Strömungslinien (Vis5n)**

Insbesondere wurde erkennbar, dass etwa bei der Geometrie Vis2v ein erheblich größerer Massenanteil durch den mittleren Strömungskanal strömte als beim Vergleichsfall Vis2n nach Allergenprovokation. Eine ähnliche Tendenz wurde auch beim Vergleich

zwischen Vis4v und Vis4n deutlich. Beim Vergleich zwischen Vis5v und Vis5n war dieser Unterschied kaum noch zu erkennen. In beiden Fällen strömte Luft sowohl durch den unteren als auch durch den mittleren Strömungskanal. In allen Fällen jedoch wurde fast keine Nasenströmung durch die oberen Teile des Strömungskanals registriert.

In der Abbildung 28 sind die Nasengeometrien (oben) und Geschwindigkeitsverteilungen (unten) von Tag 0 (Visite 2) und Tag 36 (Visite 5) nach Allergenprovokation gegenübergestellt. Die Nasengeometrie von Vis2n erscheint im Gegensatz zu der von Vis5n kleiner und stark verklüftet. Bei den Geschwindigkeitsverteilungen ist zu erkennen, dass bei Vis2n deutlich höhere Geschwindigkeiten im mittleren Nasengang auftraten als bei Vis5n. Bei Vis5n war dagegen ein auf alle drei Nasengänge gleichmäßig verteilter Volumenfluss mit nahezu identischen Strömungsgeschwindigkeiten zu beobachten.

Abbildung 28: Gegenüberstellung von Vis2n und Vis5n nach Allergenprovokation



8. Diskussion

Mittels NPT konnte an allen Untersuchungstagen eine allergische Reaktion der Patientin auf Baumpollen im nSSS nachgewiesen werden. Die Durchführung des NPT an Tag -7 (Visite 1) diente lediglich der Überprüfung der geforderten Einschlusskriterien. Es wurde eine ältere, bereits geöffnete Provokationslösung eines anderen Herstellers (Birkenpollenprovokationslösung der Firma Roxall in der Konzentration 5.000 BU/ml) für die Allergenprovokation verwendet. Daher sollten die Messergebnisse von Tag -7 (Visite 1) unter dem Aspekt der Reliabilität keine Berücksichtigung in der Diskussion finden. Die sieben Punkte im nSSS und das erstmalige Auftreten von Niesanfällen an Tag 14 (Visite 3) könnten sich dadurch erklären, dass die Patientin an einer Erkältung litt und sich somit der Schweregrad der nasalen Symptome nach Allergenprovokation ausgeprägter darstellte. Der Prüfarzt bestätigte im Rahmen der körperlichen und HNO-ärztlichen Untersuchung der Patientin die Diagnose eines viralen, grippalen Infektes der oberen Atemwege mit den typischen Symptomen einer Rhinitis in milder bis starker Ausprägung. Daher fließt das Symptom „Niesanfälle“, ausgelöst durch die Erkrankung der Patientin, nicht in den nSSS an Tag 14 (Visite 3) mit ein.

Die beobachtete Verbesserung im nSSS um 33 % nach 35-tägiger Einnahme von Levocetirizin stimmt mit der aktuellen medizinischen Literatur und dem derzeitigen Wissensstand über Levocetirizin überein. Die erste große und langfristige klinische Prüfung, welche die Verbesserung im nSSS durch die Einnahme von Levocetirizin belegte, war die sogenannte XPERTTM-Studie (Xyzal® in Persistent Rhinitis Trial) von de Vos und Bachert. In dieser sechsmonatigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten und multizentrischen Studie an 551 Patienten wurde eine signifikante Verbesserung des nSSS über einen Zeitraum von einer Woche bis zu sechs Monaten durch die tägliche Einnahme von 5 mg Levocetirizin beobachtet. Die Verbesserung im nSSS betrug bei Levocetirizin -3,54 bzw. bei Placebo -2,40 Punkte. Dies ergab eine Differenz von 1,14 Punkten bei einem p-Wert von $< 0,001$. Es wurde dabei ein nSSS, bestehend aus insgesamt fünf Symptomen, erhoben: nasale Obstruktion, nasale Sekretion, Niesanfälle sowie nasaler und okulärer Pruritus. Die maximal zu erreichende Punktzahl im nSSS betrug 15 Punkte [15, 49]. Singh-Franco und Mitarbeiter bestätigten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2009 die Beobachtungen von de Vos und Bachert: Die tägliche Behandlung mit 5 mg Levocetirizin bewirkte eine effektive Reduzierung der nasalen Beschwerden (Differenz von 1,87 Punkten gegenüber Placebo bei einem p-Wert von $< 0,01$) bei Patienten mit SAR, PAR und CIU [136]. Demnach

bestätigte auch diese klinische Prüfung, dass Levocetirizin bei an SAR leidenden Patienten eine geeignete und wirkungsvolle Therapieoption darstellt.

Levocetirizin verschaffte der Patientin nicht nur eine kurzfristige Linderung der Allergiesymptomatik, sondern schützte sie nachhaltig über die gesamte Studiendauer von 36 Tagen. In zwei anderen wissenschaftlichen Arbeiten wird ebenfalls die Wirkdauer von Levocetirizin untersucht. Mullol und Kollegen kamen in ihrem Journalartikel zu der Schlussfolgerung, dass Levocetirizin bei Patienten mit PAR sowohl eine rasche als auch eine beständige, bis zu sechs Monate andauernde Verbesserung der allergischen Symptome bewirkte [106]. Patou und Kollegen spezifizierten in ihrer Arbeit „Pathophysiology of nasal obstruction and metaanalysis of early and late effects of levocetirizine“ die Frage über die Wirkdauer von Levocetirizin dahin gehend, dass sie Kurzzeit- sowie Langzeiteffekte von Levocetirizin auf die nasale Obstruktion untersuchten. Erste Auswirkungen des antiobstruktiven Effekts von Levocetirizin waren bereits zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme zu beobachten. Die Langzeiteffekte von Levocetirizin waren sogar über den kompletten sechswöchigen Behandlungszeitraum messbar [116]. Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wurden die Langzeiteffekte von Levocetirizin über einen nahezu vergleichbaren Zeitraum von fünf Wochen nachgewiesen.

Die Ergebnisse der nasalen Provokationstestung im Rahmen dieser klinischen Prüfung sind somit weitestgehend übereinstimmend mit den oben beschriebenen klinischen Beobachtungen zahlreicher medizinischer Experten. Die Verbesserung der nasalen Symptome im nSSS stellte sich allerdings nicht ganz so ausgeprägt dar, wie beispielsweise in den Veröffentlichungen von de Blic und Potter beschrieben [48, 119].

Bezug nehmend auf die Beurteilungskriterien von Mlynski und Beule konnte mittels RMM an keinem der Untersuchungstage eine nasale Obstruktion vor Allergenprovokation gemessen werden, da alle nasalen Volumenflüsse über 500 ml/s betragen. Gleiches galt auch für Tag -7 (Visite 1) nach Allergenprovokation. An den Tagen 0, 14 und 36 (Visite 2, 3 und 5) war dagegen eine geringgradige nasale Obstruktion nach NPT zu beobachten. An Tag 35 (Visite 4) nach Testung stellte der Prüfarzt eine mittelgradige nasale Obstruktion bei der Patientin fest [104].

Die Reduktion des nasalen Volumenflusses nach Allergenprovokation an Tag -7 (Visite 1) um ca. 19 % entspricht nach Riechelmann und Kollegen keiner nasalen Blockade [124]. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass eine ältere, bereits geöffnete Provokationslösung eines anderen Herstellers (Birkenpollenprovokationslösung der

Firma Roxall in der Konzentration 5.000 BU/ml) verwendet wurde. Dieses Messergebnis sollte daher in seiner Aussagekraft relativiert betrachtet und für die anschließende Diskussion nicht berücksichtigt werden.

Die heftige allergische Reaktion an Tag 35 (Visite 4) im Rahmen des NPT war trotz der regelmäßigen Einnahme von Levocetirizin nicht zu erwarten. Eine mögliche Erklärung bieten Riechelmann und Kollegen an. Sie weisen in ihrem Positionspapier zur Durchführung des NPT bei Erkrankungen der oberen Atemwege auf typische Anwendungsfehler hin. Die zu kurze Adaptation des Patienten an das Raumklima vor der nasalen Testung oder die Kontamination des Untersuchungsraumes, z. B. durch „Probesprühstöße“ bei Pumpsprays gegen eine Kompresse oder unter dem Abzug, können die Ergebnisse der nasalen Provokationstestung erheblich beeinflussen. Weitere Gründe für falsch-positive Ergebnisse können Nasenzyklusphänomene, nasale Hyperreaktivität, falsch temperierte Allergenlösungen oder die Exposition mit Schleimhaut reizenden Stoffen sein [124].

Die erzielte Verbesserung des nasalen Volumenflusses um 36 % nach Allergenexposition deckt sich mit Studienergebnissen der aktuellen medizinischen Literatur. Die italienische Forschergruppe um Ciprandi und Mitarbeiter kam in ihrer prospektiven, doppelblinden, placebo-kontrollierten und randomisierten klinischen Prüfung an Patienten mit PAR zu einem ähnlichen Ergebnis. Die vierwöchige Einnahme von 5 mg Levocetirizin bewirkte eine Verbesserung des nasalen Volumenflusses um ca. 29 % in der RMM bei einem p-Wert von kleiner 0,001 [39]. In einer früheren Pilotstudie von Ciprandi und Mitarbeiter an Patienten mit SAR führte die zweiwöchige Behandlung mit Levocetirizin in der rhinomanometrischen Untersuchung ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung des nasalen Volumenflusses bei einem p-Wert von 0,038 [38]. Allerdings gibt es zu bedenken, dass die Allergenauftragung im Rahmen des NPT auf die Nasenschleimhaut in dieser klinischen Prüfung nicht standardisiert für eine Nasenseite durchgeführt wurde. Es wurden teilweise beide Nasenseiten gleichzeitig provoziert. Diese Vorgehensweise widerspricht den Empfehlungen von Riechelmann und Kollegen. Sie raten in ihrem Positionspapier dazu, grundsätzlich die weitere Nasenseite mit Allergenen zu provozieren. Die nicht provozierte Nasenseite sollte ebenfalls rhinomanometrisch erfasst werden, um eventuelle Fehlbeurteilungen durch Nasenzyklusphänomene sicher ausschließen zu können. Sie führen weiter aus, dass der NPT auch mit einer beidseitigen Allergenapplikation (wie in mehreren anderen europäischen Ländern üblich) durchgeführt werden kann. Allerdings existiert für diese Durchführung

keine standardisierte Vorgehensweise [124]. Es bleibt somit festzuhalten, dass die von Riechelmann und Kollegen beschriebene Vorgehensweise in dieser klinischen Prüfung keine Anwendung gefunden hat. Dies führt natürlich dazu, dass die RMM-Ergebnisse in ihrer alleinigen Aussagekraft eingeschränkt zu betrachten sind. Mlynski und Beule äußern ebenfalls ihre Skepsis über die RMM als Untersuchungsverfahren. Sie weisen darauf hin, dass generell der Wert der RMM für die Rhinologie als begrenzt angesehen werden muss, da die rhinomanometrische Untersuchung sowohl in der präoperativen Diagnostik als auch zur postoperativen Erfolgskontrolle ungeeignet erscheint. Sie wird lediglich in den Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie“ als „für Einzelfälle nützlich“ bezeichnet [104].

Trotz der nicht standardisierten Vorgehensweise bei der Durchführung des NPT sowie der eingeschränkten Aussagekraft der RMM als Untersuchungsverfahren konnte der antiobstruktive Effekt von Levocetirizin auf die Nasenschleimhaut durch die RMM in dieser klinischen Prüfung bestätigt werden.

Das Fehlen von allgemeingültigen Beurteilungskriterien erschwert es erheblich, auf Grundlage der ARM eine Aussage darüber zu treffen, ob die Einnahme von 5 mg Levocetirizin über einen Zeitraum von 35 Tagen einen abschwellenden Effekt auf die Nasenschleimhaut besitzt.

Legt man beispielsweise die Annahme zugrunde, dass der prozentuale Rückgang des Gesamt-Volumens der Nase mit zunehmender Dauer der Medikamenteneinnahme kleiner werden sollte, trifft diese Annahme bei der eingeschlossenen Patientin nicht zu. Das Nasen-Gesamtvolumen steigt von Tag 0 (Visite 2) zu Tag 36 (Visite 5) um 5 %-Punkte an. Dieser Anstieg ist nicht mit der antiobstruktiven Wirkung von Levocetirizin in Einklang zu bringen. Daher ist möglicherweise die Verwendung der ARM als standardisiertes Messverfahren zur Beurteilung des nasalen Obstruktionsgrades sehr kritisch zu sehen.

Deruaz und Mitarbeiter bestätigten ebenfalls in ihrer klinischen Prüfung an 25 Gräserpollen-Allergikern aus dem Jahr 2004, dass sich durch die ARM keine signifikante Verbesserung der nasalen Obstruktionssymptomatik durch die Einnahme von Levocetirizin gegenüber Placebo nachweisen lässt. Die durchschnittliche MCA betrug 0,71 bei einem p-Wert von 0,09 [50].

Mlynski und Beule untersuchten zwar nicht die klinische Wirksamkeit von Levocetirizin mithilfe der ARM, grenzen aber die Aussagekraft der ARM als standardisiertes Un-

tersuchungsverfahren stark ein. Sie berichten, dass bei der Diagnostik der nasalen Obstruktion mittels ARM lediglich die Lokalisation und das Ausmaß, nicht aber die Form der Engstellen beschrieben werden kann. Die Septumdeviation (als Diagnose bei der eingeschlossenen Patientin bekannt) verdeutlicht exemplarisch, dass nicht nur die Größe, sondern auch die Form der Querschnittsfläche entscheidend für die Strömungsmechanik sein kann. Weiter weisen diese Autoren auf die Durchführungshinweise des „International Committee on Objective Assessment of the Upper Airways“ zur ARM hin, um eine möglichst hohe Genauigkeit und Reliabilität der ARM-Messergebnisse zu erzielen [104]. Clement und Kollegen zählen in dieser Veröffentlichung u. a. folgende Orientierungspunkte auf: Training der Untersucher, Kalibrierung der Messgeräte mit einer „künstlichen“ Nase, Vermeidung von umweltbedingten Einflussfaktoren (wie z. B. Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Umgebungsgeräusche) sowie das richtige Anlegen des Nasenadapters ohne die Form des Nasenvorhofes zu verändern [42]. Sie beziehen sich dabei überwiegend auf frühere Empfehlungen von Hilberg und Pedersen [78]. Bereits Malm und Kollegen erkannten vor dreizehn Jahren die Einschränkung der ARM in ihrer diagnostischen Aussagekraft. In ihren Leitlinien „Guidelines for nasal provocations with aspect on nasal patency, airflow, and airflow resistance“ kamen sie zu der Schlussfolgerung, dass die ARM zur Erhebung des Schwellungszustandes der Nasenschleimhaut für die klinischen Routine ungeeignet ist [102]. Diese Schlussfolgerung basiert u. a. auf einer Arbeit der kanadischen Forschergruppe um Roithmann. Diese kam in einer klinischen Prüfung an 14 Patienten zu dem Ergebnis, dass die Varianz der gemessenen Gesamt-Nasenvolumina vor Provokationstestung zwischen 4 und 9 % betrug. Damit konnte die Reliabilität der Messergebnisse in aufeinanderfolgenden Messungen (Minute auf Minute, Stunde auf Stunde sowie Tag auf Tag) nur unzureichend bestätigt werden [125].

Ein weiterer Vorbehalt gegenüber der ARM ist, dass sie eine schwankende Korrelation mit anderen Untersuchungsverfahren wie z. B. dem nSSS, der VAS oder der RMM besitzt.

Diese fehlende Übereinstimmung wurde in der vorliegenden klinischen Prüfung besonders an Tag 36 (Visite 5) nach Allergenprovokation deutlich. An diesem Untersuchungstag zeigten die Messergebnisse von nSSS und RMM einen geringeren Rückgang nach Allergenprovokation im Gegensatz zur ARM-Messung, in welcher trotz der Levocetirizin-Einnahme einen größeren Rückgang des Gesamt-Nasenvolumens nach Allergenprovokation verzeichnet wurde. Diese Beobachtung ist allerdings in der medi-

zinischen Literatur nicht neu. Eine aktuelle Arbeit aus dem Jahr 2012 von den finnischen Forschern Haavisto und Sipilä an 30 Patienten zeigte, dass die Messwerte von ARM, RMM und VAS vor und nach Septumchirurgie nicht miteinander korrelierten. Nur die Verbesserungen in ARM und RMM waren über den gesamten Studienzeitraum von zehn Jahren statistisch signifikant, aber nicht die Veränderungen in der VAS [69]. Auch Castrano und Mitarbeiter konnten in ihrer prospektiven, kontrollierten klinischen Prüfung an 67 Patienten keine Korrelation zwischen den Messergebnissen der ARM und den subjektiv berichteten Beschwerden der Patienten (mithilfe einer VAS erhoben) nachweisen. Die Ergebnisse zeigten sowohl vor (Verumgruppe: $r = 0,14$ bei $p = 0,2$ und Kontrollgruppe: $r = -0,13$ bei $p = 0,3$) als auch nach Allergenprovokation (Verumgruppe: $r = 0,001$ bei $p = 0,9$ und Kontrollgruppe: $r = 0,09$ bei $p = 0,04$) keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Erst bei einer Reduzierung des Gesamt-Nasenvolumens von mehr als 40 % konnte eine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,62$ bei einem p -Wert $< 0,01$ aufgezeigt werden [31]. Vier Jahre zuvor untersuchten Keck und Kollegen ebenfalls den Zusammenhang zwischen RMM- und ARM-Befunden bei an PAR leidenden Patienten. Sie konnten ihre Messergebnisse nicht in Korrelation zueinander setzen [87].

Allerdings sind auch zahlreiche Arbeiten in der medizinischen Literatur zu finden, welche eine signifikante Korrelation zwischen RMM und ARM nachweisen [66, 127, 141, 161]. Ein geeignetes Beispiel dafür ist die klinische Prüfung von Zhang und Kollegen an 316 Allergikern aus dem Jahr 2008. Die eingeschlossenen Patienten litten vor allem an dem Symptom der nasalen Blockade. Sie kamen schließlich zu dem Ergebnis, dass zwischen den Messergebnissen der RMM und ARM eine signifikante Korrelation bestand. Diese galt sowohl für die unbehandelten (Korrelationskoeffizient $r = -0,43$ bei $p < 0,001$) als auch für die mit Dekongestiva behandelten Nasen (Korrelationskoeffizient $r = -0,37$ bei $p < 0,001$) [161].

Die abschließende Beantwortung der Frage nach einer signifikanten Korrelation zwischen den Ergebnissen der ARM und anderen rhinologischen Untersuchungsverfahren ist daher nach derzeitigem Wissensstand nicht möglich.

Auch in dieser klinischen Prüfung präsentierte sich die ARM als eingeschränkt geeignetes Untersuchungsverfahren, welches nur teilweise mit den Ergebnissen der anderen Untersuchungsverfahren korrelierte. Die ARM erlaubt somit keine repräsentativen Aussagen über die Änderungen des Schwellungszustandes der Nasenschleimhaut. Professor Grevers begründet dies in seinem Lehrbuch „Hals-Nasen-Ohren-

Heilkunde“ u. a. damit, dass die ARM ausschließlich statische Parameter misst und im Unterschied zur RMM keine Aussage zur nasalen Durchströmung zulässt [121]. Malm und Kollegen beurteilen die ARM zu Recht als möglicherweise Erfolg versprechendes Untersuchungsverfahren mit noch großem und offenem Verbesserungspotenzial [102].

Die erste Aufzeichnung des Nasenzyklus über ca. acht Stunden diente lediglich dazu, die Praktikabilität und Aussagefähigkeit der LRM-Messung zu untersuchen und erlaubt aufgrund des zeitlich begrenzten Untersuchungszeitraums keine detaillierten Aussagen über den Nasenzyklus. Vermutlich stellte der Zeitraum von 22.00 bis 04.00 Uhr einen halben Nasenzyklus dar, in welchem die rechte Nasenseite fast vollständig während ihrer Ruhephase zugeschwollen war.

Die zweite Messung gab den Nasenzyklus der Patientin über einen Zeitraum von ca. 22 Stunden wieder. Auf dieser Grundlage konnte die zyklische Nasenatmung sowohl im Schlaf als auch bei verschiedenen Tagesaktivitäten der Patientin umfassend beurteilt werden.

Unter Berücksichtigung der Krankenvorgeschichte der Patientin (leichtgradige s-förmige Septumdeviation nach rechts) würden Mlynski und Beule den vorliegenden Nasenzyklus als gestört bezeichnen. Sie würden ihre Aussage damit begründen, dass einerseits ein klarer zyklischer Wechsel der Nasenatmung ausschließlich in der Nacht vorlag, und andererseits unter körperlicher Belastung zwar beide Nasenseiten abschwollen, wobei wegen der Septumdeviation nach rechts aber die nasale Durchströmung der rechten Nasenseite im Vergleich zu links geringer war [104]. Auch Grützenmacher und Kollegen untersuchten in ihrer Übersichtsarbeit das Krankheitsbild einer leichtgradigen Septumdeviation nach rechts im Rahmen von LRM-Messungen. Sie stellten dabei fest, dass die Dauer der Ruhephasen der linken Nasenseite (durch Anschwellen der entsprechenden Nasenschleimhaut) deutlich kürzer war als die der verengten rechten Nasenseite. Das relative Atemvolumen der nicht obstruktiven linken Nasenseite war ebenfalls über die gesamte Messdauer größer [67].

Bezug nehmend auf die o. g. Untersuchungsbefunde konnte die Diagnose einer leichtgradigen Nasenscheidewandverkrümmung nach rechts bei der Patientin in der LRM-Messung bestätigt werden. Es ist allerdings kritisch anzumerken, dass die LRM in dieser klinischen Prüfung ausschließlich experimentellen Charakter besaß und somit keine Rückschlüsse auf den antiobstruktiven Effekt von Levocetirizin zulässt. Leider ist es vor Therapiebeginn versäumt worden, eine LRM-Untersuchung als Vergleichsmessung

durchzuführen. Auch in der medizinischen Literatur sind keine wissenschaftlichen Arbeiten zu finden, welche den Nasenzyklus in einer Langzeitmessung unter der therapeutischen Anwendung mit Levocetirizin untersucht.

Der klinische Nutzen der LRM ist unter den medizinischen Experten ebenfalls fraglich. Lang und Kollegen kamen in einer ihrer ersten Arbeiten zu der Schlussfolgerung, dass der Nasenzyklus ausreichend durch die Kombination von RMM und ARM untersucht werden kann [91]. In einem zwei Jahre später veröffentlichten Artikel bezeichnete die gleiche Expertengruppe die LRM hingegen lediglich als eine nützliche Ergänzung zu den etablierten rhinologischen Untersuchungsverfahren RMM und ARM. Sie kann zum Beispiel Anwendung finden, um zusätzliche Hinweise für oder gegen eine rhinochirurgische Intervention zu erhalten [67]. Eine genaue Positionierung der LRM in der „Diagnostiklandschaft“ der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bleibt daher weiterhin offen.

Der Unterschied zwischen den Strömungslinien (*siehe Abbildungen 22-27*) belegt, dass mithilfe der nasalen Strömungssimulation eine Reaktion der Nasenschleimhaut in Sinne einer Obstruktion nach Allergenprovokation nachgewiesen werden konnte. Weiter war festzustellen, dass die nasale Obstruktion über den gesamten Studienzeitraum von 36 Tagen in ihrer Ausprägung schwächer wurde. Diese Beobachtung konnte auf den anti-obstruktiven Effekt von Levocetirizin zurückgeführt werden. Abbildung 28 veranschaulicht diese Verbesserung nach Allergenprovokation einerseits in den Nasengeometrien (oben), und andererseits in den Geschwindigkeitsverteilungen (unten).

Das Fehlen des oberen Anteils der Nasenhöhle in Vis5v (*siehe Abbildung 21*) muss nicht als prinzipieller Nachteil gesehen werden, da sich bei allen nasalen Strömungssimulationen zeigte, dass dieser Teil ohnehin kaum oder gar nicht durchströmt wurde.

Der Vergleich zwischen den Nasengeometrien an Tag 35 (Visite 4) vor und nach Allergenprovokation (*siehe Abbildung 21*) zeigt, dass trotz antiallergischer Therapie mit Levocetirizin eine massive Anschwellung der Nasenschleimhaut nach Allergenprovokation zu beobachten war. Dies führte folglich zu einer darstellbaren Minderung des Volumenflusses in Sinne einer nasalen Obstruktion. Diese Beobachtung war übereinstimmend mit den Ergebnissen der RMM und ARM an diesem Untersuchungstag. Mögliche Gründe für diese heftige allergische Reaktion trotz der prophylaktischen Einnahme eines Antihistaminikums wurden bereits im Rahmen der Diskussion der RMM-Ergebnisse ausführlich erläutert.

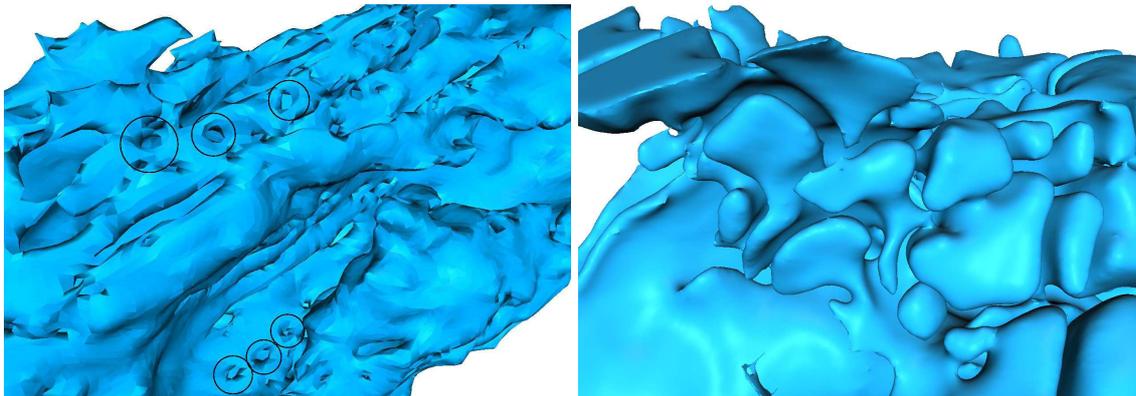
Generell ist bei dieser klinischen Prüfung zu berücksichtigen, dass die Berechnungen für die nasale Strömungssimulation auf STL-Datensätzen basieren, welche aus kernspintomografischen Aufnahmen extrahiert wurden. Typische Werte für STL-Daten auf Basis von computertomografischen Aufnahmen sind in der Tabelle 11 den MRT-basierten STL-Daten gegenübergestellt [6].

Tabelle 11: STL-Datensätze: MRT- vs. CT-basiert

Geometrie	Anzahl der Dreiecke	d_{\min} [mm]	d_{\max} [mm]	d [mm]
Vis2v	93.392	0,002190	1,633	0,7586
CT-basiertes Beispiel	2.500.000	0,000125	0,47	0,22

Die aus Computertomografie (CT)-Daten stammenden Geometriebeschreibungen sind deutlich feiner aufgelöst als die aus den MRT-Daten extrahierten Datensätze. In der vergrößerten Darstellung in der Abbildung 29 wird in den schwarzen Kreisen (links: MRT) deutlich sichtbar, dass diese Geometrien stark zerklüftet erscheinen. Dieses Phänomen ist bei den auf CT-Daten basierenden Geometrien (rechts: CT) aufgrund ihrer höheren räumlichen Auflösung nicht zu erkennen [6].

Abbildung 29: Detailvergrößerung der STL-Geometrien aus [6]



Eine wissenschaftliche Reflexion der nasalen Strömungsberechnung als Untersuchungsmethode auf Basis der medizinischen Fachliteratur gestaltet sich äußerst schwierig. Die vorliegende klinische Prüfung ist die bisher weltweit einzige experimentelle Arbeit, welche den antiobstruktiven Effekt von Levocetirizin auf den Schwellungszustand der Nasenschleimhaut im Rahmen einer dreidimensionalen Strömungssimulation untersucht hat.

Die bisherigen Anwendungen der CFD beschränkten sich auf die Demonstration physiologischer und pathophysiologischer Strömungsverhältnisse in der Nase. Ein geeignetes Beispiel für die dreidimensionale Visualisierung der physiologischen Strömungsverhältnisse in der Nase ist die Arbeit von Ishikawa und Kollegen aus dem Jahr 2006. Sie untersuchten auf Basis von computertomografischen Aufnahmen Unterschiede zwischen der Ein- und Ausatmung durch die Nase. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass wäh-

rend der Einatmung der nasale Volumenfluss und dessen Verwirbelungsgrad im mittleren Nasengang wesentlich stärker ausgeprägt waren als während der Ausatemungsphase [80]. Tan und Mitarbeiter beobachteten in ihrer klinischen Prüfung ein vergleichbares nasales Strömungsverhalten. Während der Einatemungsphase traten Verwirbelungen vor allem im vorderen Anteil und auf dem Boden der Nasenhaupthöhle auf. Während der Ausatemungsphase wurden dagegen keinerlei Verwirbelungen gemessen [142].

Auch pathophysiologische Veränderungen in der Nase wie Septumdeviation und -perforation [32, 61, 94, 100, 140], Nasenmuschelhypertrophie [34, 68, 95], Nasenbeinbrüche [33] sowie ihre Auswirkungen können mithilfe der CFD-Technologie veranschaulicht werden. In der kontrollierten klinischen Prüfung von Sun und Kollegen wurden z. B. Patienten mit Nasenseptumdeviationen mit Patienten ohne anatomische Veränderungen verglichen. Sun und Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass man mithilfe der nasalen Strömungssimulation in der Lage ist, die durch abnormale Anatomie entstehenden Unterschiede im nasalen Volumenfluss sichtbar zu machen [140]. Der chinesische Wissenschaftler Liu demonstrierte in seiner Arbeit ebenfalls den Einfluss verschiedener Formen der Septumdeviation auf die nasale Strömungs-

Charakteristika Ein aktueller Schwerpunkt der CFD ist die präoperative Planung und postoperative Erfolgskontrolle auf dem Gebiet der Rhinochirurgie. Bereits im Jahr 2000 untersuchten Bockholt und Kollegen den möglichen Nutzen nasaler Strömungssimulationen auf dem Gebiet der Rhinochirurgie. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass durch die präoperative Erstellung eines dreidimensionalen Modells der Nasenhöhle mittels CT-/ MRT-Schnittbildern die Planung eines chirurgischen Eingriffes optimiert und somit möglicherweise der Operationserfolg für die Patienten verbessert werden kann [22]. In der klinischen Prüfung von Xiong und Mitarbeiter wurde ebenfalls der Einsatz der CFD im Rahmen der präoperativen Planung sowie postoperativen Erfolgskontrolle getestet. Durch Visualisierung des nasalen Volumenflusses vor und nach einem virtuellen endoskopischen Eingriff konnte der postoperative Outcome der Patienten simuliert werden [160]. Weitere Forschergruppen bestätigten die Eignung der CFD, um das postoperative Ergebnis chirurgischer Eingriffen (Gaumennahterweiterung [81], Turbinektomie [34, 158], Septumplastik [110]) modellhaft für die Operateure und Patienten sichtbar zu machen.

Das neueste Einsatzgebiet der CFD stellt die Sichtbarmachung von Medikamentenwirkungen auf die Nasenschleimhaut dar. Die Arbeitsgruppe von Garlapti untersuchte in ihrer klinischen Prüfung die Effektivität der Applikation von Nasensprays auf die

Nasenschleimhaut. Auf Basis von magnetresonanztomografischen Aufnahmen konnte nachgewiesen werden, dass der Einsatz von intranasal applizierten Medikamenten wie z. B. Nasensprays am wirkungsvollsten ist, wenn der Patient während der Applikation aktiv einatmet [62]. Chen und Kollegen untersuchten ebenfalls die Wirkung von Nasensprays mittels CFD-Technologie. Im nasalen Strömungsmodell ihres chinesischen Patienten zeigte sich, dass nach funktioneller endoskopischer Nasennebenhöhlen-Chirurgie ein moderater Volumenfluss sowie ein Partikeldurchmesser von ca. 10^{-5} m die Verteilung nasal applizierter Medikamente entscheidend verbessert [35].

Eine zu dieser klinischen Prüfung vergleichbare Untersuchung wurde bereits in der Arbeitsgruppe von Universitätsprofessor Dr. med. Dipl.-Ing. Mösges und Mitarbeiter in Zusammenhang mit einem nasalen Steroid durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war die Visualisierung der Verbesserung des nasalen Flows unter der 14-tägigen Behandlung mit Mometason-Furoat (Nasonex®) mittels CFD-Technologie. Es zeigte sich, dass der antiobstruktive Effekt von Mometason-Furoat auf den Schwellungszustand der Nasenschleimhaut durch die nasale Strömungssimulation nachgewiesen werden konnte. Die Untersuchungsergebnisse der parallel durchgeführten RMM und ARM bestätigten die Verbesserung der nasalen Durchströmung. Im Rahmen der RMM wurde zur Beginn der klinischen Prüfung ein Abfall der nasalen Flows um 49 % beobachtet. Nach 14-tägiger Therapie mit Mometason-Furoat betrug dieser Abfall nur noch 19 %. Bei der ARM verzeichnete man über den gesamten Studienzeitraum eine 12 %-ige Zunahme des endonasalen Volumens nach Allergenprovokation [20].

Der bereits in der medizinischen Literatur beschriebene antiobstruktive Effekt von Levocetirizin auf den Schwellungszustand der Nasenschleimhaut [13, 88, 116] kann auch durch die nasale Strömungssimulation in dieser klinischen Prüfung nachgewiesen werden. Dieser Effekt wird unabhängig durch nSSS und RMM bestätigt. Die Ergebnisse der ARM lassen leider keine validen Aussagen zu. Die antiobstruktive Wirkung von Levocetirizin lässt sich noch 24 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme nachweisen.

9. Schlussfolgerung

Das Ziel dieser klinischen Prüfung war es, den antiobstruktiven Effekt von Levocetirizin auf den Schwellungszustand der Nasenschleimhaut unter Allergenexposition nicht nur mittels nSSS, RMM und ARM nachzuweisen, sondern auch dreidimensional im nasalen Strömungsmodell zu bestätigen.

Dieses Ziel ist erreicht worden. Mit Ausnahme der nicht zu erklärenden, heftigen allergischen Reaktion an Tag 35 (Visite 4) nach Allergenprovokation sowie der Ergebnisse der ARM, wird der antiobstruktive Effekt von Levocetirizin über die komplette Studiendauer von 36 Tagen bestätigt.

Es ist bemerkenswert, dass sich die unerwartete heftige allergische Reaktion an Tag 35 (Visite 4) nach NPT nicht im nSSS niederschlägt. Der grippale virale Infekt der Patientin an Tag 14 (Visite 3) dagegen lässt sich nur im nSSS erkennen, aber nicht in den apparativen Untersuchungsmethoden RMM und ARM. Bei beiden Untersuchungsverfahren würde man eine stärkere allergische Reaktion nach Allergenprovokation in den Messwerten erwarten. Es liegt dabei die Vermutung nahe, dass subjektiv empfundene Symptome nicht immer mit objektiv gemessenen Parametern übereinstimmen. Dieses Phänomen wurde schon im Jahr 2005 von der englischen Forschergruppe um Clarke beobachtet. Sie untersuchten in ihrer klinischen Prüfung den Zusammenhang zwischen subjektiv empfundener nasaler Verstopfung und objektiven rhinomanometrischen Untersuchungsergebnissen an über 60 Patienten. Sie konnten keine signifikante Korrelation zwischen der subjektiven Patienteneinschätzung und den Ergebnissen der Untersuchungsverfahren aufzeigen [40]. Baraniuk erklärt diese fehlende Übereinstimmung in seinem systematischen Review aus dem Jahr 2011 damit, dass die nasale Obstruktion als Symptom der AR einen ambivalenten Charakter besitzt. Einerseits umschreibt sie den Ausdruck „fullness“. Darunter versteht man im deutschen Sprachgebrauch subjektive Symptome der Patienten, welche mit einer geringeren nasalen Durchströmung assoziiert sind, wie z. B. das Gefühl einer verstopften Nase. Andererseits beinhaltet die nasale Obstruktion auch den Ausdruck „congestion“. Dieser wird in der medizinischen Literatur definitionsgemäß dazu verwendet, um in objektiven Messverfahren wie der RMM und der ARM die quantitative Abnahme des nasalen Volumenflusses anzugeben. Beide Ausdrücke machen zwar die nasale Obstruktion als ein Symptom der AR aus, müssen aber nicht unbedingt miteinander übereinstimmen [17].

Verschiedene andere Autoren konnten allerdings vor den Ergebnissen von Clarke und seiner Forschergruppe sowie Baraniuk Teilzusammenhänge zwischen subjektiv emp-

fundenen und objektiv gemessenen Symptomen belegen. Sie kamen einerseits zu dem Ergebnis, dass zwischen dem am stärksten empfundenen Symptom in einer Nasenseite und dem dort gemessenen nasalen Strömungswiderstand eine Korrelation bestand [111, 137]. Die andere Beobachtung war, dass die Symptomschwere und die Höhe des gemessenen nasalen Strömungswiderstandes miteinander korrelierten [108, 111, 115, 129, 138, 157]. In dem Artikel „New parameters in 4-phase-rhinomanometry, relations between objective findings and the sensation of obstruction. A statistical evaluation of 1.580 cases“ konnten Vogt und Kollegen schließlich durch statistische Transformation der rhinomanometrischen Untersuchungsergebnisse eine Übereinstimmung zwischen subjektiv empfundenen und objektiv gemessenen Beschwerden nachweisen [150].

Für die hier beschriebene klinische Prüfung bleibt somit festzuhalten, dass eine Übereinstimmung zwischen subjektiv empfundenen und objektiv gemessenen Symptomen nur an den Untersuchungstagen Tag 0 (Visite 2) und Tag 36 (Visite 5) zu beobachten war.

Die vorliegende Untersuchung stellt die erste klinische Prüfung weltweit dar, welche die Therapie der nasalen Obstruktion mit einem Antihistaminikum auf Basis von MRT gestützten Strömungssimulationen beschreibt. Problematisch können allerdings die zugrundeliegenden MRT-Aufnahmen sein. Trotz der exzellenten Kontrastierung zwischen Knochenstrukturen und Weichteilgewebe [155] werden Luft und Knochen aufgrund ihres fehlenden oder geringen Flüssigkeitsanteils mit fast ähnlichen Grauwerten im kernspintomografischen Bild wiedergegeben. Dies erschwert erheblich die Unterscheidung der Nasenhaupthöhle von ihren begrenzenden anatomischen Strukturen im Rahmen des Segmentierungsprozesses. CT-Aufnahmen wären trotz ihres unbestreitbaren Vorteils (höhere räumliche Auflösung und damit einfachere Unterscheidung zwischen den verschiedenen Gewebetypen) nicht vorzuziehen, da durch die Strahlenbelastung die Gesundheit der Patientin unnötig gefährdet würde.

Weitere kritische Punkte sind im Studiendesign dieser klinischen Prüfung zu finden. Dies betrifft einerseits die Patientenzahl, und andererseits den Zeitpunkt der Durchführung der klinischen Prüfung. Das Studiendesign sah nur den Einschluss eines einzigen Patienten in die klinische Prüfung vor. Auf Basis dieser Einzelbetrachtung ist es nicht möglich, die antiobstruktive Wirkung von Levocetirizin mittels nasaler Strömungssimulation signifikant nachzuweisen. Die Untersuchungsergebnisse von nSSS

und RMM bestätigen zwar, dass die nasale Strömungssimulation ein geeignetes Verfahren ist, um den in der medizinischen Literatur unumstrittenen antiobstruktiven Effekt von Levocetirizin nachzuweisen, aber eine Studienpopulation von $n = 1$ erlaubt keine repräsentativen Aussagen über die Gesamtbevölkerung zu treffen.

Auch der Zeitpunkt der klinischen Prüfung außerhalb der Pollensaison ist kritisch zu hinterfragen. Obwohl der NPT ein etabliertes und kontrolliertes Untersuchungsverfahren darstellt [102], um Symptome der AR zu simulieren, konstruiert das Studienprotokoll (vier NPTs in fünf Wochen) nicht die gleichen Rahmenbedingungen wie eine reale Pollensaison. In diesem Fall wäre die Patientin dem inflammatorischen Einfluss der Allergene kontinuierlich über mehrere Wochen oder Monate ausgesetzt. Akerlund und Kollegen bestätigten in ihrem Artikel, dass die Reagibilität der Nasenschleimhaut nicht gleichwertig im NPT simuliert werden kann, wie durch eine beständige natürliche Allergenbelastung in der Pollensaison [8].

Obwohl die nasale Strömungssimulation einigen Einschränkungen unterliegt, stellt sie ohne Zweifel ein nicht-invasives, mess- und reproduzierbares sowie ein präzises, verlässliches und objektives Untersuchungsinstrument dar, um Therapieerfolge in der Behandlung der AR sichtbar und nachvollziehbar zu machen. Die nasale Strömungssimulation kann dabei auch als Ausgangspunkt für rhinochirurgische Interventionen dienen [22, 81, 105, 110, 158, 160], um bei Patienten mit Nasenatmungsbehinderungen eine physiologische Nasenatmung wiederherzustellen, ihre Belastbarkeit im Alltag zu steigern und somit spürbar ihre LQ zu verbessern.

10. Zusammenfassung

Hintergründe

Das Ziel dieser klinischen Prüfung war die 3-D Visualisierung des antiobstruktiven Effektes von Levocetirizin auf den Schwellungszustand der Nasenschleimhaut unter Allergenexposition. Es fanden nicht nur rhinologische Standardverfahren wie der nasale Summen-Symptom-Score, die Rhinomanometrie und die akustische Rhinometrie Anwendung, sondern auch ergänzende Untersuchungen wie die Langzeit-Rhinometrie und die Magnetresonanztomografie.

Methoden

Eine geeignete Patientin mit positiver Anamnese einer allergischen Rhinitis (bestätigt durch Hautpricktest und nasalem Provokationstest) wurde während eines symptomfreien Zeitraums nach der Pollensaison in die klinische Prüfung eingeschlossen. Die Patientin entwickelte typische Symptome einer allergischen Rhinitis nach Provokation mit Baumpollen. Die nasalen Provokationstestungen fanden sowohl vor medikamentöser Behandlung mit 5 mg Levocetirizin zur Nacht als auch nach zwei sowie nach fünf Wochen Studiendauer statt.

Hochauflösende Magnetresonanzaufnahmen dienten dazu, die Geometrie der Nasenhöhle vor und nach nasaler Provokationstestung zu erfassen und als Oberflächenmodell darzustellen. Basierend auf diesem Oberflächenmodell wurde der nasale Volumenfluss unter Verwendung eines computergestützten oberflächenbasierten dynamischen Strömungsmodells (Computational Fluid Dynamics) berechnet und dreidimensional dargestellt.

Ergebnisse

Nach 35 Tagen medikamentöser Behandlung mit Levocetirizin zeigten sich im Vergleich zur unbehandelten allergischen Rhinitis am Tag 0 sowohl eine 33 %-ige Verbesserung im nasalen Summen-Symptom-Score als auch eine 36 %-ige Verbesserung im nasalen Volumenfluss nach Allergenprovokation. Die 3-D Visualisierung bestätigte, dass die antiallergische Therapie den Auswirkungen nasaler Allergenprovokation auf die Nasenströmung entgegenwirkte und so der nasale Volumenfluss normalisiert werden konnte.

Schlussfolgerung

Die nasale Strömungssimulation stellt ein nicht-invasives, mess- und reproduzierbares sowie ein präzises, verlässliches und objektives Untersuchungsinstrument dar. Es belegt in Kombination mit anderen Untersuchungsverfahren, dass die tägliche Einnahme von 5 mg Levocetirizin die nasale Durchströmung verbessert und somit die notwendigen Voraussetzungen für die wichtigen Funktionen der Nase sichergestellt werden. Dies führt insgesamt zu einer Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität der Patienten mit allergischer Rhinitis. Die lange Wirkdauer von Levocetirizin führt auch noch 24 Stunden nach der Einnahme zu einer deutlichen Reduktion der allergischen Symptome.

11. Literaturverzeichnis

1. Declaration of Helsinki. In: *59th General Assembly*, edited by Association WM. Seoul, Korea: 2008.
2. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln. In: *15 Novelle*, edited by Deutscher Bundestag. Berlin: 2009.
3. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 49: 1-34, 1994.
4. *Rote Liste - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte)* Frankfurt, Deutschland: Rote Liste Service GmbH, 2010.
5. **Adams R, and Bischof L.** Seeded region growing. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on* 16: 641-647, 1994.
6. **AIA Aerodynamische Ingenieurgesellschaft mbH** Abschlussbericht zur Studie "Simulation der Nasendurchströmung" 2010.
7. **Akenine-Möller T.** Fast 3D triangle-box overlap testing. ACM, 2005, p. 8-es.
8. **Akerlund A, Andersson M, Leflein J, Lildholdt T, and Mygind N.** Clinical trial design, nasal allergen challenge models, and considerations of relevance to pediatrics, nasal polyposis, and different classes of medication. *J Allergy Clin Immunol* 115: 460-482, 2005.
9. **Albegger K.** Current pathophysiologic aspects of allergic rhinitis I. *HNO* 38: 305-308, 1990.
10. **Albegger K.** Current pathophysiologic aspects of allergic rhinitis II. *HNO* 38: 389-395, 1990.
11. **ALK Abello.** ALK-lyophilisiert SQ Provokationstest SQ 108 Birke - Gebrauchs-und Fachinformation. Wedel: 2008.
12. **Andre RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, and Nolst Trenite GJ.** Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol* 34: 518-525, 2009.
13. **Bachert C.** A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 31: 921-944, 2009.
14. **Bachert C, Borchard U, Wedi B, Klimek L, Rasp G, Riechelmann H, Schultze-Werninghaus G, Wahn U, and Ring J.** Allergic rhinoconjunctivitis. Guidelines of the DGAI in association with the DDG. *J Dtsch Dermatol Ges* 4: 264-275, 2006.
15. **Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Klimek L, Mullol J, Van Cauwenberge PB, and Van Hamme G.** Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 114: 838-844, 2004.
16. **Bachert C, Lange B, and Virchow JC.** *Asthma und allergische Rhinitis*. Georg Thieme Verlag, 2005.
17. **Baraniuk JN.** Subjective nasal fullness and objective congestion. *Proc Am Thorac Soc* 8: 62-69, 2011.
18. **Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, Pipkorn U, Galli SJ, and Lichtenstein LM.** Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. *J Allergy Clin Immunol* 81: 580-589, 1988.
19. **Berghaus A, Rettinger G, and Böhme G.** *Lehrbuch: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Stuttgart, Deutschland: Hippokrates-Verl., 1996.
20. **Bernhöft I.** Visualisierung der Verbesserung des nasalen Flows unter Behandlung mit einem nasalen Steroid Köln: Universität zu Köln, 2011.

21. **Bhatnagar PL, Gross EP, and Krook M.** A Model for Collision Processes in Gases. I. Small Amplitude Processes in Charged and Neutral One-Component Systems. *Physical Review* 94: 511-525, 1954.
22. **Bockholt U, Mlynski G, Muller W, and Voss G.** Rhinosurgical therapy planning via endonasal airflow simulation. *Comput Aided Surg* 5: 175-179, 2000.
23. **Boenninghaus H-G, and Lenarz T.** *Lehrbuch: HNO*. Springer, 2007.
24. **Boev R, Song D, Bedenbaugh A, and Haeusler JM.** Improving SAR symptoms with levocetirizine: evaluating active and placebo effects in pollen challenge vs. natural exposure studies. *Curr Med Res Opin* 27: 107-114, 2011.
25. **Bommas-Ebert U, Teubner P, and Voß R.** *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie*. Thieme, 2006.
26. **Bonet J, and Peraire J.** An alternating digital tree (ADT) algorithm for 3D geometric searching and intersection problems. *International Journal for Numerical Methods in Engineering* 31: 1-17, 1991.
27. **Bonini S.** Allergic conjunctivitis: the forgotten disease. *Chem Immunol Allergy* 91: 110-120, 2006.
28. **Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, and Williams D.** 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, 2008.
29. **Bousquet J, Van Cauwenberge P, and Khaltaev N.** Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108: 147-334, 2001.
30. **Canonica GW, Fumagalli F, Guerra L, Baiardini I, Compalati E, Rogkakou A, Massacane P, Gamalero C, Riccio AM, Scordamaglia A, and Passalacqua G.** Levocetirizine in persistent allergic rhinitis: continuous or on-demand use? A pilot study. *Curr Med Res Opin* 24: 2829-2839, 2008.
31. **Castano R, Trudeau C, and Ghezzi H.** Correlation between acoustic rhinometry and subjective nasal patency during nasal challenge test in subjects with suspected occupational rhinitis; a prospective controlled study. *Clin Otolaryngol* 35: 462-467, 2010.
32. **Chen XB, Lee HP, Chong VF, and Wang de Y.** Assessment of septal deviation effects on nasal air flow: a computational fluid dynamics model. *Laryngoscope* 119: 1730-1736, 2009.
33. **Chen XB, Lee HP, Chong VF, and Wang de Y.** Assessments of nasal bone fracture effects on nasal airflow: A computational fluid dynamics study. *Am J Rhinol Allergy* 25: e39-43, 2011.

34. **Chen XB, Lee HP, Chong VF, and Wang de Y.** Impact of inferior turbinate hypertrophy on the aerodynamic pattern and physiological functions of the turbulent airflow - a CFD simulation model. *Rhinology* 48: 163-168, 2010.
35. **Chen XB, Lee HP, Chong VF, and Wang DY.** Drug delivery in the nasal cavity after functional endoscopic sinus surgery: a computational fluid dynamics study. *J Laryngol Otol* 126: 487-494, 2012.
36. **Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M, and Canonica GW.** Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 96: 971-979, 1995.
37. **Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca M, Passalacqua G, Pallesstrini E, and Canonica GW.** Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life? *Allergy* 60: 882-887, 2005.
38. **Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, and Tosca MA.** Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 34: 958-964, 2004.
39. **Ciprandi G, Cirillo IG, Vizzaccaro A, and Tosca MA.** Levocetirizine improves nasal symptoms and airflow in patients with persistent allergic rhinitis: a pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 37: 25-29, 2005.
40. **Clarke JD, Hopkins ML, and Eccles R.** Evidence for correlation of objective and subjective measures of nasal airflow in patients with common cold. *Clin Otolaryngol* 30: 35-38, 2005.
41. **Clement PA.** Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 22: 151-155, 1984.
42. **Clement PA, and Gordts F.** Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* 43: 169-179, 2005.
43. **Connell JT.** Quantitative intranasal pollen challenge. II. Effect of daily pollen challenge, environmental pollen exposure, and placebo challenge on the nasal membrane. *J Allergy* 41: 123-139, 1968.
44. **Connell JT.** Quantitative intranasal pollen challenges. 3. The priming effect in allergic rhinitis. *J Allergy* 43: 33-44, 1969.
45. **Coombs R, and Gell P.** The classification of allergic reactions underlying disease. *Clinical aspects of immunology* 317: 1963.
46. **Craig TJ, Sherkat A, and Safaee S.** Congestion and sleep impairment in allergic rhinitis. *Current allergy and asthma reports* 10: 113-121, 2010.
47. **Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, and Ratz JD.** Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int J Clin Pract* 58: 109-118, 2004.
48. **de Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, and Pujazon MC.** Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol* 16: 267-275, 2005.
49. **De Vos C, and Bachert C.** Business and science: a partnership for the benefit of allergic patients. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 6: 25-29, 2006.
50. **Deruaz C, Leimgruber A, Berney M, Pradervand E, and Spertini F.** Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 113: 669-676, 2004.
51. **Deutsche Röntgengesellschaft.** Magnetresonanztomographie (MRT) <http://www.drg.de/patienteninformationen/glossar/182-magnetresonanztomografie-mrt>. [19. April 2012].

52. **Dohmen M, and Oberschelp W.** Mathematische Methoden für Bildverarbeitung und Computergraphik. *Schriften zur Informatik und angewandten Mathematik, insbesondere Informatik* 149: 1991.
53. **Doyle WJ, Skoner DP, Seroky JT, and Fireman P.** Reproducibility of the effects of intranasal ragweed challenges in allergic subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 74: 171-176, 1995.
54. **Dubuske LM.** Levocetirizine: The latest treatment option for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 28: 724-734, 2007.
55. **Eitel-Amor G, Meinke M, and Schröder W.** A Lattice-Boltzmann Method with Hierarchically Refined Meshes. *Computers & Fluids* 75: 127-139, 2013.
56. **Eitel G, Freitas R, Lintermann A, Meinke M, and Schröder W.** Numerical Simulation of Nasal Cavity Flow Based on a Lattice-Boltzmann Method. *New Results in Numerical and Experimental Fluid Mechanics VII* 513-520, 2010.
57. **Finck M, Hänel D, and Wlokas I.** Simulation of nasal flow by lattice Boltzmann methods. *Computers in Biology and Medicine* 37: 739-749, 2007.
58. **Firdaouss M, and Lallemand P.** Momentum transfer of a Boltzmann-lattice fluid with boundaries. *Physics of Fluids* 13: 3452, 2001.
59. **Frossard N, Strolin-Benedetti M, Purohit A, and Pauli G.** Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br J Clin Pharmacol* 65: 172-179, 2008.
60. **Gandon JM, and Allain H.** Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 54: 51-58, 2002.
61. **Garcia GJ, Rhee JS, Senior BA, and Kimbell JS.** Septal deviation and nasal resistance: an investigation using virtual surgery and computational fluid dynamics. *Am J Rhinol Allergy* 24: e46-53, 2010.
62. **Garlapati RR, Lee HP, Chong FH, and Wang de Y.** Indicators for the correct usage of intranasal medications: A computational fluid dynamics study. *Laryngoscope* 119: 1975-1982, 2009.
63. **Gillard M, Van der Perren C, Moguilevsky N, Massingham R, and Chatelain P.** Major role for the carboxylic function of cetirizine and levocetirizine in their binding characteristics to human H1-histamine-receptors. *Inflamm Res* 51 Suppl 1: S79-80, 2002.
64. **Gillman S, Gillard M, and Strolin Benedetti M.** The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines. *Allergy Asthma Proc* 30: 366-376, 2009.
65. **Greiner AN, and Meltzer EO.** Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 118: 985-998, 2006.
66. **Grutzenmacher S, Lang C, and Mlynski G.** The combination of acoustic rhinometry, rhinoresistometry and flow simulation in noses before and after turbinate surgery: a model study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 65: 341-347, 2003.
67. **Grutzenmacher S, Lang C, Mlynski R, Mlynski B, and Mlynski G.** Long-term rhinoflowmetry: a new method for functional rhinologic diagnostics. *Am J Rhinol* 19: 53-57, 2005.
68. **Guo Y, Zhang Y, Chen G, Liu S, Lu X, Zhu M, Cai C, and Chen X.** [A computational fluid dynamics study of inner flow through nasal cavity with unilateral hypertrophic inferior turbinate]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 23: 773-777, 2009.
69. **Haavisto LE, and I. SJ.** Acoustic rhinometry, rhinomanometry and visual analogue scale before and after septal surgery; a prospective ten-year follow up [Original Manuscript]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/coa.12043/pdf>.

70. **Hair PI, and Scott LJ.** Levocetirizine: a review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies. *Drugs* 66: 973-996, 2006.
71. **Hampel F, Ratner P, and Haeusler JM.** Safety and tolerability of levocetirizine dihydrochloride in infants and children with allergic rhinitis or chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 31: 290-295, 2010.
72. **Hänel D.** Einführung in die kinetische Theorie der Gase und Lattice-Boltzmann-Methoden. 2004.
73. **Hansel F.** Clinical and histopathologic studies of the nose and sinuses in allergy. *J Allergy* 1: 43-70, 1924.
74. **Hansen J, Klimek L, and Hormann K.** Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly: safety issues with oral antihistamines. *Drugs Aging* 22: 289-296, 2005.
75. **Haralick RM, and Shapiro LG.** Image segmentation techniques. *Computer vision, graphics, and image processing* 29: 100-132, 1985.
76. **Hartmann D, Meinke M, and Schröder W.** An adaptive multilevel multigrid formulation for Cartesian hierarchical grid methods. *Computers & Fluids* 37: 1103-1125, 2008.
77. **Hasala H, Janka-Junttila M, Moilanen E, and Kankaanranta H.** Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils. *Allergy Asthma Proc* 28: 582-591, 2007.
78. **Hilberg O, and Pedersen OF.** Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl* 16: 3-17, 2000.
79. **Hiraki N, Suzuki H, Udaka T, and Shiomori T.** Snoring, daytime sleepiness, and nasal obstruction with or without allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 1254-1257, 2008.
80. **Ishikawa S, Nakayama T, Watanabe M, and Matsuzawa T.** Visualization of flow resistance in physiological nasal respiration: analysis of velocity and vorticities using numerical simulation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 1203-1209, 2006.
81. **Iwasaki T, Saitoh I, Takemoto Y, Inada E, Kanomi R, Hayasaki H, and Yamasaki Y.** Improvement of nasal airway ventilation after rapid maxillary expansion evaluated with computational fluid dynamics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 141: 269-278, 2012.
82. **Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, and Wuthrich B.** A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 56: 813-824, 2001.
83. **Juniper EF, and Guyatt GH.** Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 21: 77-83, 1991.
84. **Juniper EF, Guyatt GH, and Dolovich J.** Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 93: 413-423, 1994.
85. **Kapp A, and Pichler WJ.** Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study. *Int J Dermatol* 45: 469-474, 2006.
86. **Karow T, and Lang-Roth R.** Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie - Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. Pulheim, Deutschland: Karow, 2010.
87. **Keck T, Wiesmiller K, Lindemann J, and Rozsasi A.** Acoustic rhinometry in nasal provocation test in perennial allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263: 910-916, 2006.

88. **Klimek L.** Potential of levocetirizine in the relief of nasal congestion. *Int J Clin Pract* 59: 721-729, 2005.
89. **Klimek L, Saloga J, Mann W, and Knop J.** *Allergische Rhinitis - Einführung in Diagnostik und Therapie.* Stuttgart: Schattauer, 1998.
90. **Kundu P, and Cohen I.** Fluid Mechanics. Elsevier Academic Press, 2004.
91. **Lang C, Grutzenmacher S, Mlynski B, Plontke S, and Mlynski G.** Investigating the nasal cycle using endoscopy, rhinoresistometry, and acoustic rhinometry. *Laryngoscope* 113: 284-289, 2003.
92. **Lanier B.** Allergic rhinitis: selective comparisons of the pharmaceutical options for management. *Allergy Asthma Proc* 28: 16-19, 2007.
93. **Layton D, Wilton L, Boshier A, Cornelius V, Harris S, and Shakir SA.** Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 29: 897-909, 2006.
94. **Lee HP, Garlapati RR, Chong VF, and Wang DY.** Effects of septal perforation on nasal airflow: computer simulation study. *J Laryngol Otol* 124: 48-54, 2010.
95. **Lee HP, Poh HJ, Chong FH, and Wang de Y.** Changes of airflow pattern in inferior turbinate hypertrophy: a computational fluid dynamics model. *Am J Rhinol Allergy* 23: 153-158, 2009.
96. **LeoMess GmbH.** Was sind STL-Daten? www.leomess.com. [19. April 2012].
97. **Leynadier F, Mees K, Arendt C, and Pinelli ME.** Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 55: 305-312, 2001.
98. **Lintermann A.** Surface Reconstruction of the Human Nasal Cavity from CT-Data for Fluid Mechanical Analysis of Breathing Problems (Diploma thesis). Aachen: 2008.
99. **Lintermann A, Meinke M, and Schröder W.** Investigations of human nasal cavity flows based on a Lattice-Boltzmann method. In: *High Performance Computing on Vector Systems 2011* Springer, 2012, p. 143-158.
100. **Liu T, Han D, Wang J, Tan J, Zang H, Wang T, Li Y, and Cui S.** Effects of septal deviation on the airflow characteristics: using computational fluid dynamics models. *Acta Otolaryngol* 132: 290-298, 2012.
101. **Lorensen WE, and Cline HE.** Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. *ACM Siggraph Computer Graphics* 21: 163-169, 1987.
102. **Malm L, Gerth van Wijk R, and Bachert C.** Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology* 38: 1-6, 2000.
103. **Meltzer EO, Caballero F, Fromer LM, Krouse JH, and Scadding G.** Treatment of congestion in upper respiratory diseases. *Int J Gen Med* 3: 69-91, 2010.
104. **Mlynski G, and Beule A.** Diagnostic methods of nasal respiratory function. *HNO* 56: 81-99, 2008.
105. **Mosges R, Buchner B, Kleiner M, Freitas R, Horschler I, and Schroder W.** Computational fluid dynamics analysis of nasal flow. *B-ENT* 6: 161-165, 2010.
106. **Mullol J, Bachert C, and Bousquet J.** Management of persistent allergic rhinitis: evidence-based treatment with levocetirizine. *Ther Clin Risk Manag* 1: 265-271, 2005.
107. **Naclerio RM, Creticos PS, Norman PS, and Lichtenstein LM.** Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 134: 1102, 1986.

108. **Naito K, Kondo Y, Ohoka E, Komori M, Takeuchi M, and Iwata S.** New aerodynamic aspects of nasal patency. *Rhinology* 33: 26-29, 1995.
109. **Nettis E, Colanardi MC, Barra L, Ferrannini A, Vacca A, and Tursi A.** Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 154: 533-538, 2006.
110. **Ozlugedik S, Nakiboglu G, Sert C, Elhan A, Tonuk E, Akyar S, and Tekdemir I.** Numerical study of the aerodynamic effects of septoplasty and partial lateral turbinectomy. *Laryngoscope* 118: 330-334, 2008.
111. **Pallanch JF.** Nasal resistance: a comparison of the methods used for obtaining normal values and a comparison of proposed models of the transnasal pressure-flow curves University of Minnesota., 1984.
112. **Pampura AN, Papadopoulos NG, Spicak V, and Kurzawa R.** Evidence for Clinical Safety, Efficacy, and Parent and Physician Perceptions of Levocetirizine for the Treatment of Children with Allergic Disease. *Int Arch Allergy Immunol* 155: 367-378, 2011.
113. **Passalacqua G, and Canonica GW.** A review of the evidence from comparative studies of levocetirizine and desloratadine for the symptoms of allergic rhinitis. *Clin Ther* 27: 979-992, 2005.
114. **Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Massacane P, Rogkakou A, Zanella C, Baena-Cagnani R, and Canonica GW.** Comparison of the effects in the nose and skin of a single dose of desloratadine and levocetirizine over 24 hours. *Int Arch Allergy Immunol* 135: 143-147, 2004.
115. **Pastorello EA, Riario-Sforza GG, Incorvaia C, Segala M, Fumagalli M, and Gandini R.** Comparison of rhinomanometry, symptom score, and inflammatory cell counts in assessing the nasal late-phase reaction to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 93: 85-92, 1994.
116. **Patou J, De Smedt H, van Cauwenberge P, and Bachert C.** Pathophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of levocetirizine. *Clin Exp Allergy* 36: 972-981, 2006.
117. **Pflum DA, Wilkinson HS, Tanoury GJ, Kessler DW, Kraus HB, Senanayake CH, and Wald SA.** A large-scale synthesis of enantiomerically pure cetirizine dihydrochloride using preparative chiral HPLC. *Organic Process Research & Development* 5: 110-115, 2001.
118. **Potter PC.** Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95: 175-180, 2005.
119. **Potter PC.** Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites. *Allergy* 58: 893-899, 2003.
120. **Prenner BM, and Schenkel E.** Allergic rhinitis: treatment based on patient profiles. *Am J Med* 119: 230-237, 2006.
121. **Probst R.** *Lehrbuch: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.* Thieme, 2008.
122. **Qian Y, d'Humieres D, and Lallemand P.** Lattice BGK models for Navier-Stokes equation. *EPL (Europhysics Letters)* 17: 479-484, 1992.
123. **Reiser M, Kuhn F-P, and Debus J.** *Duale Reihe - Radiologie.* Stuttgart: Thieme, 2006.
124. **Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, Hauswald B, Klimek L, Schlenker WW, Tasman AJ, and Wagenmann M.** Application of the nasal provocation test on diseases of the upper airways. Position paper of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (ENT Section) in cooperation with the Working Team for Clinical Immunology. *Laryngorhinootologie* 82: 183-188, 2003.

125. **Roithmann R, Cole P, Chapnik J, and Zamel N.** Reproducibility of Acoustic Rhinometric Measurements. *American Journal of Rhinology* 9: 263-267, 1995.
126. **ROXALL Medizin GmbH.** Birkenpollenprovokationslösung - Gebrauchs-und Fachinformation. Hamburg: 2006.
127. **Scadding GK, Darby YC, and Austin CE.** Acoustic rhinometry compared with anterior rhinomanometry in the assessment of the response to nasal allergen challenge. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 19: 451-454, 1994.
128. **Schlaud M, Atzpodien K, and Thierfelder W.** Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50: 701-710, 2007.
129. **Schumacher MJ, and Pain MC.** Nasal challenge testing in grass pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 64: 202-208, 1979.
130. **Scordamaglia F, Compalati E, Baiardini I, Scordamaglia A, and Canonica GW.** Levocetirizine in the treatment of allergic diseases. *Expert Opin Pharmacother* 10: 2367-2377, 2009.
131. **Sears MR, Burrows B, Herbison GP, Holdaway MD, and Flannery EM.** Atopy in childhood. II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 23: 949-956, 1993.
132. **Shedden A.** Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey. *Treat Respir Med* 4: 439-446, 2005.
133. **Simons FE.** Comparative pharmacology of H1 antihistamines: clinical relevance. *Am J Med* 113 Suppl 9A: 38S-46S, 2002.
134. **Simons FE.** H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 99: 261-266, 2007.
135. **Simons FE.** Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 18: 535-542, 2007.
136. **Singh-Franco D, Ghin HL, Robles GI, Borja-Hart N, and Perez A.** Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children. *Clin Ther* 31: 1664-1687, 2009.
137. **Sipila J, Suonpaa J, and Laippala P.** Sensation of nasal obstruction compared to rhinomanometric results in patients referred for septoplasty. *Rhinology* 32: 141-144, 1994.
138. **Sipila J, Suonpaa J, Silvoniemi P, and Laippala P.** Correlations between subjective sensation of nasal patency and rhinomanometry in both unilateral and total nasal assessment. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 57: 260-263, 1995.
139. **Straszek SP, Schlunssen V, Sigsgaard T, and Pedersen OF.** Reference values for acoustic rhinometry in decongested school children and adults: the most sensitive measurement for change in nasal patency. *Rhinology* 45: 36-39, 2007.
140. **Sun XZ, Tang YY, Liu YX, Zhang J, Zhang XW, and Su YF.** [Analysis of the character of self-adaptation of nasal structure in patients with nasal septum deviation]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 43: 351-354, 2008.
141. **Tai CF, Ho KY, and Hasegawa M.** Evaluating the sensation of nasal obstruction with acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Kaohsiung J Med Sci* 14: 548-553, 1998.
142. **Tan J, Han D, Wang J, Liu T, Wang T, Zang H, Li Y, and Wang X.** Numerical simulation of normal nasal cavity airflow in Chinese adult: a computational flow dynamics model. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269: 881-889, 2012.
143. **Taubin G.** A signal processing approach to fair surface design. ACM, 1995, p. 351-358.

144. **Taubin G, Zhang T, and Golub G.** Optimal surface smoothing as filter design. *Computer Vision—ECCV'96* 283-292, 1996.
145. **Thomson L, Blaylock MG, Sexton DW, Campbell A, and Walsh GM.** Cetirizine and levocetirizine inhibit eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through human dermal or lung microvascular endothelial cells. *Clin Exp Allergy* 32: 1187-1192, 2002.
146. **Trindade IE, Gomes Ade O, Sampaio-Teixeira AC, and Trindade SH.** Adult nasal volumes assessed by acoustic rhinometry. *Braz J Otorhinolaryngol* 73: 32-39, 2007.
147. **UCB.** Fachinformation Xusal 5 mg Filmtabletten. Monheim, Deutschland: 2010.
148. **UCB.** Package Insert Xyzal 5 m tablets. Smyrna, GA: 2009.
149. **Van Hoecke H, Vastesaegeer N, Dewulf L, Sys L, and van Cauwenberge P.** Classification and management of allergic rhinitis patients in general practice during pollen season. *Allergy* 61: 705-711, 2006.
150. **Vogt K, Jallowayski AA, Althaus W, Cao C, Han D, Hasse W, Hoffrichter H, Mosges R, Pallanch J, Shah-Hosseini K, Peksis K, Wernecke KD, Zhang L, and Zaporoshenko P.** 4-Phase-Rhinomanometry (4PR)--basics and practice 2010. *Rhinol Suppl* 1-50, 2010.
151. **Von Pirquet C.** Die Allergie *Munch Med Wschr* 53: 1457-1470, 1906.
152. **Walsh GM.** A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic disease. *Expert Opin Pharmacother* 9: 859-867, 2008.
153. **Walter Canonica G, Bousquet J, Van Hamme G, Bachert C, Durham SR, Klimek L, Mullol J, and Van Cauwenberge PB.** Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. *Respir Med* 100: 1706-1715, 2006.
154. **Wang JM, Rambaldi A, Biondi A, Chen ZG, Sanderson CJ, and Mantovani A.** Recombinant human interleukin 5 is a selective eosinophil chemoattractant. *Eur J Immunol* 19: 701-705, 1989.
155. **Wehrli FW, Song HK, Saha PK, and Wright AC.** Quantitative MRI for the assessment of bone structure and function. *NMR Biomed* 19: 731-764, 2006.
156. **Wein B, Mösges R, Schröder W, and Bischof C.** DFG-Abschlussbericht, Projekt-Nr. WE 2186/5 2010.
157. **Welch MJ, Meltzer EO, Orgel HA, and Kemp JP.** Assessment of the correlation of rhinometry with the symptoms and signs of allergic rhinitis in children. *Ann Allergy* 55: 577-579, 1985.
158. **Wexler D, Segal R, and Kimbell J.** Aerodynamic effects of inferior turbinate reduction: computational fluid dynamics simulation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 1102-1107, 2005.
159. **Wheeler SM, and Corey JP.** Evaluation of upper airway obstruction--an ENT perspective. *Pulm Pharmacol Ther* 21: 433-441, 2008.
160. **Xiong G, Zhan J, Zuo K, Li J, Rong L, and Xu G.** Numerical flow simulation in the post-endoscopic sinus surgery nasal cavity. *Med Biol Eng Comput* 46: 1161-1167, 2008.
161. **Zhang G, Solomon P, Rival R, Fenton RS, and Cole P.** Nasal airway volume and resistance to airflow. *Am J Rhinol* 22: 371-375, 2008.
162. **Zheng J, Wang Y, Sun W, Dong Z, and Yang Z.** Nasal cavity dimensions in the infants measured with acoustic rhinometry. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 15: 553-554, 2001.
163. **Zitt MJ.** The role of nonsedating antihistamines in asthma therapy. *Allergy Asthma Proc* 24: 239-252, 2003.

12. Vorveröffentlichungen von Ergebnissen

Veröffentlichungen:

Achilles N, Lintermann A, Schröder W, and Mösges R. Levocetirizine and its effect on nasal blockage visualized in 3-D – a case report. *B-ENT* [Eingereicht].

Achilles N, Pasch N, Lintermann A, Schröder W, and Mösges R. Computational fluid dynamics: a suitable assessment tool for demonstrating the antiobstructive effect of drugs in the therapy of allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 33: 36-42, 2013.

Kongresse:

Achilles N, Mösges R, El Hassan E, Wein B, and Schröder, W. 3-D Visualization of the Anti-Obstructive Effect of Levocetirizine. *XXII. World Allergy Congress (WAC)* [4. – 8. Dezember 2011, Cancun, Mexiko, **Mündlicher Vortrag**]

Achilles N, Mösges R, El Hassan E, and Wein B. 3-D visualization of the anti-obstructive effect of an antihistamine. *2011 Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS)* [22. – 25. Juni 2011, Berlin, Deutschland, **Mündlicher Vortrag**]

Achilles N, Mösges R, and El Hassan E. 3-D visualization of the anti-obstructive effect of levocetirizine. *30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)* [11. – 15. Juni 2011, Istanbul, Türkei, **Posterpräsentation**]

El Hassan E, Pasch N, Achilles N, and Mösges R. 3-D Visualization of the Anti-Obstructive Effect of Levocetirizine. *2010 Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI)* [11. – 16. November 2010, Phoenix (Arizona), Vereinigte Staaten von Amerika, **Mündlicher Vortrag**]

13. Anhang

13.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Knöcherner Anteil der Nase nach [121]	5
Abbildung 2: Knorpeliger Anteil der Nase nach [121].....	6
Abbildung 3: Aufbau der lateralen Nasenwand nach [23].....	7
Abbildung 4: Ostiomeatale Einheit nach [23].....	8
Abbildung 5: Nasenzyklus aus [23].....	11
Abbildung 6: Sensibilisierungsphase (Allergie vom Soforttyp) aus [89].....	16
Abbildung 7: Effektorphase (Allergie vom Soforttyp) aus [89].....	17
Abbildung 8: Therapiealgorithmus der ARIA-Leitlinie aus [28]	19
Abbildung 9: Strukturformel von Levocetirizin aus [117, 147]	22
Abbildung 10: Ablauf des nasalen Provokationstests nach [124].....	32
Abbildung 11: Darstellung der RMM-Messungen vor und nach Allergenprovokation ..	35
Abbildung 12: Darstellung der ARM-Messungen vor und nach Allergenprovokation..	36
Abbildung 13: Einzelne Arbeitsschritte der nasalen Strömungsberechnung nach [98]..	38
Abbildung 14: Veränderung des nSSS nach Allergenprovokation.....	44
Abbildung 15: Abgeschwollene vs. geschwollene Nasenschleimhaut nach Allergenprovokation	45
Abbildung 16: Patientin während der RMM bzw. ARM.....	45
Abbildung 17: Veränderung des nasalen Volumenflusses nach Allergenprovokation...	46
Abbildung 18: Veränderung des Gesamt-Nasenvolumens nach Allergenprovokation ..	47
Abbildung 19: Darstellung der LRM-Messung an Tag -7	48
Abbildung 20: Darstellung der LRM-Messung von Tag 35 bis Tag 36	49
Abbildung 21: Nasenoberflächengeometrien.....	50
Abbildung 22: Strömungslinien (Vis2v).....	51
Abbildung 23: Strömungslinien (Vis2n).....	51
Abbildung 24: Strömungslinien (Vis4v).....	52
Abbildung 25: Strömungslinien (Vis4n).....	52
Abbildung 26: Strömungslinien (Vis5v).....	52
Abbildung 27: Strömungslinien (Vis5n).....	52
Abbildung 28: Gegenüberstellung von Vis2n und Vis5n nach Allergenprovokation	53
Abbildung 29: Detailvergrößerung der STL-Geometrien aus [6].....	62

13.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der allergischen Reaktionsformen nach Coombs und Gell	13
Tabelle 2: ARIA-Klassifikation der AR	15
Tabelle 3: Studienaufbau und zeitlicher Studienablauf	30
Tabelle 4: Bewertungsskala für den NPT	33
Tabelle 5: Beurteilung des Obstruktionsgrades für eine Nasenseite bei der RMM.....	35
Tabelle 6: Ergebnisse des nSSS	43
Tabelle 7: Ergebnisse der RMM	46
Tabelle 8: Ergebnisse der ARM.....	47
Tabelle 9: Genauigkeit der Geometriebeschreibung.....	50
Tabelle 10: Gitterauflösung	51
Tabelle 11: STL-Datensätze: MRT- vs. CT-basiert.....	62

14. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.