

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Berghaus

Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer
Naphazolinhydrochlorid-haltigen Nasensalbe bei Patienten mit
Obstruktion der Nasenluftpassage aufgrund einer
Nasenschleimhautschwellung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
József Attila Kurucz

aus

Dresden

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Gerd Rasp
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Andreas Wollenberg
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Christine Klemens Dr. med. Thorsten Jordan
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	03.12.2009

Meiner Familie gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHFS	American Hospital Formulary Service
AR	Akustische Rhinometrie
AUC	area under the curve = Fläche unterhalb des Graphen
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca ²⁺	Kalzium
DDD	defined daily doses = Definierte Tagesdosis
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration = Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HRCTV	hochauflösende Computertomogramm Volumetrie
LD	letale Dosis
MCA	minimal cross sectional area = minimale Schnittfläche
Min.	Minuten
MLCK	Myosin light chain kinase = Myosin Leichtkettenkinase
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
OH-Gruppen	Hydroxygruppen
PC	Personal Computer
PPA	Phenylpropanolamin
s.	siehe

S.	Seite
SEM	standard error of the mean = Standardfehler
SNAQ	sino nasal assessment questionnaire
Tab.	Tabelle
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	4
1 EINLEITUNG.....	8
1.1 HISTORISCHES ZU NAPHAZOLIN.....	8
1.2 AKTUELLER STELLENWERT VON NAPHAZOLIN.....	8
1.3 FRAGESTELLUNG	9
2 MATERIALIEN UND METHODEN.....	12
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	12
2.1.1 <i>Geschlecht</i>	12
2.1.2 <i>Alter</i>	12
2.2 AUFBAU UND ABLAUF DER STUDIE.....	12
2.3 EINSCHLUSSKRITERIEN.....	16
2.4 AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	16
2.5 PROBANDENANGABEN	17
2.6 DIE NAPHAZOLINHYDROCHLORID-HALTIGE NASENSALBE.....	17
2.6.1 <i>Chemische Struktur und Einteilung</i>	17
2.6.2 <i>Pharmakokinetik</i>	20
2.6.3 <i>Pharmakodynamik</i>	20
2.6.4 <i>Therapeutische Wirkungen und klinischer Nutzen</i>	21
2.6.5 <i>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</i>	22
2.6.6 <i>Toxikologie</i>	24
2.6.7 <i>Therapie bei Intoxikationen mit Naphazolin</i>	26
2.6.8 <i>Vor- und Nachteile der lipidbasierten Applikation</i>	26
2.7 CHEMISCH-PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN VON XYLOMETAZOLINHYDROCHLORID.....	27
2.8 AKUSTISCHE RHINOMETRIE	27
2.8.1 <i>Prinzip und Vorteile der akustischen Rhinometrie</i>	27
2.8.2 <i>Durchführung der Messung</i>	29
2.8.3 <i>Einschränkungen der akustischen Rhinometrie</i>	30
2.9 SCHWANGERSCHAFTSTEST	30
2.10 SINO NASAL ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (SNAQ).....	30
2.11 METHODEN.....	31
2.11.1 <i>Auswerteverfahren, statistische Methoden</i>	31
2.11.2 <i>Soft- und Hardware</i>	32
3 ERGEBNISSE.....	33
3.1 ERHEBUNG DER INITIALEN MCA-WERTE	33
3.2 SNAQ-SCORE.....	33
3.3 VERGLEICH DER MCA-WERTE IM VERLAUF	33

3.4	VERGLEICH DER MCA-WERTE ZU BESTIMMTEN ZEITEN.....	37
3.5	VERGLEICH DER MESSWERTE DER ERSTEN UND ZWEITEN VISITE	38
3.6	KORRELATION ZWISCHEN DER AUSPRÄGUNG DER SYMPTOME UND DEN AR-MESSWERTEN	39
3.7	FRAGEBOGEN „SUBJEKTIVES WOHLBEFINDEN“	40
3.7.1	Frage 1: „Verstopfte Nase“.....	40
3.7.2	Frage 2: „Trockene Nasenschleimhaut“.....	43
3.7.3	Frage 3: „Schleimhautirritationen und –schmerzen“	45
3.7.4	Frage 4: „Jucken der Nasenschleimhaut“	46
3.7.5	Frage 5: „Riechminderung“.....	48
3.8	UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN	50
3.8.1	Allgemein.....	50
3.8.2	Auswirkungen auf den Blutdruck.....	51
3.8.3	Auswirkungen auf die Herzfrequenz und auf das EKG	53
3.9	COMPLIANCE/MEDIKAMENTENVERBRAUCH	54
3.10	FRAGEBOGEN „EFFEKTIVITÄT UND TOLERABILITÄT“	55
3.10.1	Einschätzung der Wirksamkeit durch Untersucher und Probanden.....	55
3.10.2	Einschätzung der Symptome durch den Untersucher	56
3.10.3	Einschätzung der Verträglichkeit durch Untersucher und Probanden.....	56
3.11	AUSWEICHMEDIKATION.....	57
3.12	SACCHARINTRANSPORTZEIT.....	57
3.13	LABOR.....	57
4	DISKUSSION	58
4.1	WIRKSAMKEIT DER NAPHAZOLIN-HALTIGEN NASENSALBE	58
4.1.1	Wirksamkeit anhand der AR-Messwerte	58
4.1.2	Wirksamkeit anhand Probanden- und Untersuchereinschätzung	61
4.1.3	Korrelation zwischen der Ausprägung der Symptome und den AR-Messwerten.....	62
4.2	SICHERHEIT	62
4.3	VERTRÄGLICHKEIT	63
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	66
6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	68
7	TABELLENVERZEICHNIS.....	69
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	70
9	LEBENS LAUF	74
10	DANKSAGUNG	75

1 Einleitung

1.1 Historisches zu Naphazolin

Im Jahre 1941 wurde das erste Mal in der wissenschaftlichen Literatur über „Pharmakologische Untersuchungen über eine neue Substanz mit anämisierender Wirkung auf den Schleimhäuten“ [1] berichtet. Damals wurde die Gruppe der neu entdeckten Imidazolinderivate als eventuelle alternative Wirkstoffgruppe zu den Phenylalkylaminen wie Ephedrin gehandelt, die anno zur Dekongestion der Schleimhäute dienten. Zu dieser neuen Wirkstoffgruppe gehört auch Naphazolin-Nitrat, bereits zu der Zeit als Privin® zugelassen. *Meier* untersuchte in der oben erwähnten Veröffentlichung die Wirksamkeit dieser Substanz, indem er die Konjunktiva von Kaninchen mit dem Wirkstoff behandelte und das Ergebnis visuell kontrollierte.

1.2 Aktueller Stellenwert von Naphazolin

Heutzutage sind topisch und meistens in wässriger Lösung applizierte α -Sympathomimetika, zu denen auch Naphazolin gehört, eine der in Deutschland am häufigsten verwendeten Wirkstoffgruppen. 2004 betrug ihr Anteil unter den verordneten Rhinologika mit 170 Millionen DDD (defined daily doses, definierte Tagesdosis) etwa 60% [2]. Da viele schleimhautabschwellende Sympathomimetika zu den nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln gehören, ist anzunehmen, dass ihre tatsächliche Anwendung noch häufiger ist. Als lokale Rhinologika haben sich bisher nasal applizierte α -Sympathomimetika wie Oxymetazolin (Nasivin®), Xylometazolin (Otriven®), Tetryzolin (Tyzine®) und Naphazolin (Piniol®, SIOZWO®) sehr gut bewährt. Die meisten Präparate sind als Nasenspray, Nasentropfen oder als Salbe im Handel. Ihre abschwellende Wirkung auf die Nasenschleimhaut wird von Patienten besonders geschätzt, weil die bei allen Formen der Rhinitis auftretende, durch die Schleimhautschwellung bedingte Obstruktion der Nasenluftpassage und die damit verbundene „verstopfte Nase“ mit Behinderung der Nasenatmung als überaus unangenehm empfunden wird und durch diese Wirkstoffgruppe beseitigt werden kann.

Bei der Schwellung der Nasenschleimhaut sind abschwellende Maßnahmen und Pharmaka nicht nur deswegen indiziert, weil dadurch eine subjektive und objektive Minderung der Symptomatik, insbesondere der verengten Nasenluftpassage erreicht wird und dadurch der Leidensdruck der Patienten abnimmt. Gleichzeitig kann die Nasenhöhle ihre wichtigen respiratorischen Aufgaben wie Aufwärmen, Säubern und Anfeuchten der

Inspirationsluft [3] wieder wahrnehmen, darüber hinaus sollte die wichtige Funktion bei der Stimmformung nicht vergessen werden [4]. Zusätzlich soll durch die Erweiterung der Ostien der Nasennebenhöhlen eine möglichst gute Ventilation der *Sinus paranasales* erreicht werden, und der natürliche Selbstreinigungsmechanismus der Nebenhöhlen wird wieder hergestellt. Schließlich kann man versuchen, ein Zuschwellen der Ostien der *Tuba Eustachii* zu verhindern und so den Mittelohrbelüftungsmechanismus aufrechtzuerhalten. So wird bei Sicherstellung der Belüftung beziehungsweise erfolgreicher Reventilation möglichst vieler luftgefüllter Räume im Schädel einerseits einer (zusätzlichen) Infektion des Respirationstraktes vorgebeugt, andererseits haben andere Pharmaka wie nasal applizierte Kortikosteroide die Möglichkeit, an die nun besser ventilierten Bereiche zu gelangen.

1.3 Fragestellung

Wir haben zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Naphazolinhydrochlorid-haltigen Nasensalbe SIOZWO® eine randomisierte, doppelblinde und mit Placebo kontrollierte klinische-Phase-IV-Studie durchgeführt. Es wurden 48 Probanden mit akuter oder allergischer Rhinosinusitis nach eingehender Anamnese und Untersuchung in die Studie eingeschlossen und der Verum- bzw. der Placebogruppe zugeordnet.

Die Schwierigkeit für den behandelnden Arzt besteht bei allen Rhinitisformen darin, die Symptomatik, die der Patient zum größten Teil nur äußerst subjektiv beschreiben kann, objektiv zu erfassen und somit wichtige Informationen zur Diagnosestellung und zur Therapie zu gewinnen. Es stellte sich die Frage, wie man den Grad der nasalen Obstruktion objektivieren sollte. Funktionelle Tests zur Beurteilung der Nasenatmung gibt es zwar schon lange (z. B. Glätzelpatte, Artikulation), und auch andere Methoden wie die Spirometrie über die Nasenluftwege [5, 6], die Rhinoskopie [7], die Body-Plethysmographie [8, 9] oder die Rhinomanometrie [5, 10, 11, 12], doch liefern diese keine exakten und vor allem nur bedingt reproduzierbare Ergebnisse.

Zur Lösung dieser Problematik hat sich die von Jackson im Jahre 1977 vorgestellte [13] akustische Rhinometrie (AR) angeboten. Aus der damaligen experimentellen Phase hat sie sich in den letzten drei Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt. In Zusammenarbeit mit Hilberg hat Jackson im Jahre 1989 festgestellt, dass die auf Ultraschallwellenreflexion basierende Methode im Vergleich zur Rhinomanometrie besser abschnitt und dass die Ergebnisse mit den durch Computertomographie oder Wasserverdrängungstests gewonnenen Daten sehr stark korrelieren [14].

Danach wurde die akustische Rhinometrie immer häufiger zur Beurteilung der Morphologie der Nasenhöhle eingesetzt und weiter präzisiert. So auch um die allergische Rhinitis [15,16, 17], den Schweregrad der Obstruktion bei Kindern mit Nasenpolypen [18], die Reaktion der Nasenschleimhaut auf Provokation [19], den Nasenzyklus [20, 21] und diverse anatomische Besonderheiten und den Operationserfolg [22, 23, 24, 25] zu untersuchen. Darüberhinaus wurde die Reliabilität der akustischen Rhinometrie von Numminen [26] bestätigt. Er hat die Messergebnisse mit mittels HRCTV (hochauflösende CT-Volumetrie) gewonnenen Ergebnissen verglichen. Aber auch in anderen Arbeiten wurde die Zuverlässigkeit überprüft [27, 28] und das Auflösungsvermögen bestimmt [29].

Heute ist die akustische Rhinometrie zusammen mit der modernen computertomographischen Bestimmung die anerkannteste Methode zur Ausmessung der Geometrie der Cavitas nasi und ihrer Strukturen. Bedenkt man den wesentlich geringeren technischen Aufwand, die größere Unabhängigkeit von der Patientencompliance und die fehlende Strahlenbelastung gegenüber der Computertomographie, ist sehr gut nachvollziehbar, dass sich die akustische Rhinometrie nicht nur in der Forschung, sondern auch in der Klinik und zum Teil in den hals-nasen-ohrenärztlichen Praxen etabliert hat.

Wir haben zur Objektivierung der Nasenschleimhautschwellung die akustische Rhinometrie eingesetzt. Zur Beurteilung der subjektiven Beschwerden haben die Probanden einen aus fünf Fragen bestehenden Fragebogen ausgefüllt.

Als einen wesentlichen Punkt wollten wir die Wirksamkeit der Naphazolin-haltigen Nasensalbe überprüfen. Wir haben folgende Nullhypothese aufgestellt: Zwischen der Verum- und der Placebosalbe gibt es keinen Wirkungsunterschied. Die Alternativhypothese lautete folglich: Die Verumsalbe wirkt besser als die Placebosalbe. Dies wollten wir mit Hilfe der oben erwähnten AR beweisen, indem wir die MCA (minimal cross-sectional area, minimale Schnittfläche) nach der Applikation der Studienmedikation in der ersten Visite über 90 Minuten verfolgten und in der zweiten Visite nochmals den MCA gemessen haben. Diese Werte kann man gegen die Zeit auftragen, die AUC (area under the curve, die integrierte Fläche unterhalb des Graphen) berechnen und somit die beiden Gruppen vergleichen. Auch die subjektive Einschätzung der Probanden an Hand eines Fragebogens haben wir in die Bewertung miteinbezogen.

Weiterhin waren für uns Sicherheit und Verträglichkeit der Nasensalbe von Interesse. Dazu haben die Probanden ein eigens vorbereitetes Tagebuch mit Fragen zu ihrem Wohlbefinden geführt, in dem sie auch eventuelle Nebenwirkungen festhielten. Die

vermeintlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in der zweiten Visite vom Untersucher auf Plausibilität geprüft.

Zusammengefasst wollten wir in dieser Studie folgende Fragen klären:

1. Wie verändert sich die minimale Schnittfläche (MCA) der Nasenhöhle über 90 Minuten nach Anwendung der Naphazolinhydrochlorid-haltigen Nasensalbe?
2. Wie verändert sich die minimale Schnittfläche über die Therapiedauer von 5 Tagen im Vergleich zum Ausgangswert?
3. Wie verändert sich das subjektive Wohlbefinden der Probanden während der Studie (Vergleich vor Studienmedikation, 60 Minuten post applicationem und bei der zweiten Visite)?
4. Welche Korrelation besteht zwischen der subjektiven Bewertung der Probanden bezüglich ihrer Symptome (festgestellt mittels verbalen Skalen, wie z. B. Luftdurchgängigkeit der Nase) und den Messwerten der AR?
5. Wird die Ausweichmedikation angewendet? Wann und wie oft?
6. Wird die Nasenschleimhaut der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe häufiger geschädigt (objektiviert durch den Saccharintransport-Test)?
7. Welche unerwünschten Wirkungen treten auf?
8. Wie schätzen die Probanden und die Untersucher die Wirksamkeit und die Verträglichkeit des Medikamentes ein?

2 Materialien und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Geschlecht

Insgesamt wurden 48 Probanden in die Studie eingeschlossen, davon 23 (48 %) männlich und 25 (52 %) weiblich. In der Verumgruppe lag der Anteil der männlichen Probanden bei 14 (60.9 %), der weiblichen Probanden bei 9 (39.1 %). In der Placebogruppe waren 9 (36.0 %) männlich, 16 (64.0 %) weiblich.

2.1.2 Alter

Das mittlere Alter lag bei 27.7 Jahren (SEM: ± 0.9 Jahre) bei einer Standardabweichung von 6 und beim Median von 27. Der jüngste Proband war 19, der älteste 43 Jahre alt. Die Spannweite des Alters betrug 24 Jahre. Die Altersverteilung in der Verum- und Placebogruppe sah folgendermaßen aus: der Mittelwert lag bei 30.3 (± 1.4) bzw. 25.2 (± 0.7) Jahren, die Standardabweichung bei 6.9 bzw. 3.7 und der Median bei 29 bzw. 25. Das Minimum lag bei beiden Gruppen bei 19, das Maximum bei 43 bzw. 34 Jahren. Die Spannweite betrug somit 24 bzw. 15 Jahre.

2.2 Aufbau und Ablauf der Studie

Wir haben zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Naphazolinhydrochlorid-haltigen Nasensalbe eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, mit Placebo kontrollierte, klinische-Phase-IV-Studie bei Probanden mit akuter oder allergischer Rhinosinusitis durchgeführt. Das Flussdiagramm in Abbildung 1 gibt einen ersten Überblick über den Aufbau und Ablauf der Studie.

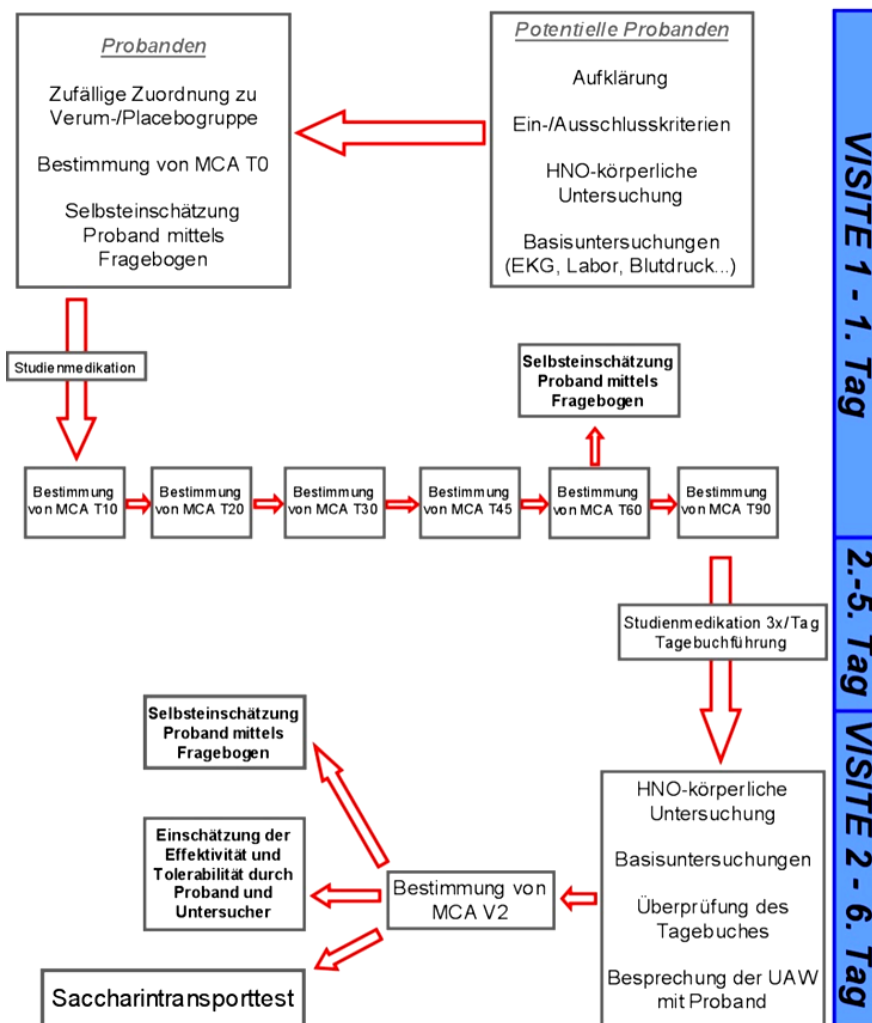


Abb. 1: Aufbau und Ablauf der Studie.

Potentielle Probanden wurden zuerst über Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt. Danach wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Um die Studientauglichkeit zu beurteilen, wurde den Probanden venöses Blut abgenommen, Puls und Blutdruck wurden gemessen, es wurde ein EKG geschrieben und die Nasenanatomie mittels Nasenspiegelung untersucht. Über die EKG-Extremitätenableitungen haben wir einen Reizbildungs- und Reizleitungsdefekt ausgeschlossen. Bei der Hämatologie wurden folgende Parameter gemessen: Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten und Differenzialblutbild (wenn Leukozyten von Norm abweichend). Weiterhin haben uns

interessiert: Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, GOT, GPT, Natrium, Kalium, Kalzium, Bilirubin, Triglyzeride und Gesamtcholesterin.

Wurde einer der Einschlusskriterien nicht erfüllt, wurde der Proband nicht in die Studie eingeschlossen, ebenso beim Vorliegen von mindestens einer der Ausschlusskriterien. Anschließend wurden die Probanden darüber aufgeklärt, dass sie während der gesamten Studiendauer keinen Alkohol und keine koffein- oder xanthinhaltige Nahrungsmittel konsumieren dürfen. Der Zigarettenkonsum war auf 10 Zigaretten pro Tag begrenzt, Zigarren und Pfeife waren nicht erlaubt.

In der ersten Visite lieferte die akustische Rhinometrie zunächst die MCA-Ausgangswerte der Nasenhöhle. Dadurch haben wir die initial vorliegende nasale Obstruktion objektiviert, die subjektive Beurteilung durch den Probanden erfolgte durch den folgenden Fragebogen:

<u>Frage</u>	<u>Antwortmöglichkeiten</u>	<u>Punkte</u>
1 Wie schätzen Sie Ihre Nasenatmung ein?	„sehr gut“ bis „sehr schlecht“	0 bis 4
2 Fühlt sich die Nasenschleimhaut trocken an?	„nein“ bis „schlimm“	0 bis 3
3 Schmerzen/Irritationen in der Nase?	„nein“ bis „schlimm“	0 bis 3
4 Jucken in der Nase?	„nein“ bis „schlimm“	0 bis 3
5 Riechen Sie schlechter als sonst?	„nein“ bis „schlimm“	0 bis 3

Tab. 1: Fragebogen: Subjektive Einschätzung der Probanden, wie ausgeprägt ihre Symptome sind. Diese Einschätzung ist im Flussdiagramm (s. Abb. 1, S. 13) unter „Selbsteinschätzung Proband mittels Fragebogen“ zu finden.

Die Studienmedikation wurde vor Therapiebeginn auf zwei Stellen hinter dem Komma gewogen, um später den Verbrauch berechnen zu können. Anschließend wurde jeder Proband angewiesen, wie er die Studienmedikation anzuwenden hat: Auf einen Holzspatel wird ein 1 cm langer Streifen aus der Tube gedrückt, dieser wird mit dem kleinen Finger aufgenommen und auf einer Seite auf die Nasenschleimhaut aufgetragen und durch kurze, ruckartige Inspiration durch die Nase noch etwas weiter choanenwärts transportiert, ohne dass die Salbe in den Naso- oder gar Oropharynx gelangt. Auf der anderen Nasenseite wird entsprechend verfahren.

10, 20, 30, 45, 60 und 90 Minuten post applicationem erfolgten weitere AR-Messungen. Zusätzlich wurden die Probanden nach der 60-Minuten-Messung zu ihrem Wohlbefinden befragt. Während der gesamten Visite blieben die Probanden im Untersuchungsbereich, körperliche Anstrengung war untersagt. Nach der letzten Messung

wurde die Studienmedikation, die Ausweichmedikation (nach vorherigem Wiegen), der Holzspatel und das Probandentagebuch – mit dem die Probanden in der Zeit zwischen den Messungen vertraut gemacht wurden – ausgehändigt.

Nach der erfolgreichen ersten Visite – entspricht dem ersten Tag der Studie – wurde die Studienmedikation von den Probanden vier Tage lang drei Mal täglich in einem Abstand von mindestens vier Stunden in der oben beschriebenen Weise auf die Nasenschleimhaut aufgetragen. Am sechsten Tag der Studie wurde das Studienmedikament nicht mehr appliziert. Am Ende eines jeden Tages wurden die Fragen im Probandentagebuch beantwortet. Unerwünschte Nebenwirkungen, die Anwendung der Ausweichmedikation und jegliche Einnahme von anderen Pharmaka wurden protokolliert.

Als Ausweichmedikation haben wir den Probanden SIOZWO® Akut Nasenspray mitgegeben, den sie bei unerträglicher Symptomatik einsetzen durften. Jede Applikation wurde von den Probanden im Probandentagebuch protokolliert und der Verbrauch durch das Wiegen des Nasensprays in der ersten und zweiten Visite auf Plausibilität geprüft.

Die zweite Visite erfolgte in fünf Tagen. Studien- und Ausweichmedikation wurden gewogen, der Verbrauch an beiden berechnet. Das Probandentagebuch wurde auf Vollständigkeit geprüft. Gegebenenfalls wurden die unerwünschten Wirkungen mit dem Probanden besprochen und ins Studienprotokoll eingetragen. Es wurde eine AR-Messung durchgeführt, Blutdruck und Puls erfasst, wieder Blut abgenommen und ein zweites EKG geschrieben.

Schließlich haben wir eine eventuelle morphologische Schleimhautschädigung visuell und eine eventuelle funktionelle Schädigung durch den Saccharintest nach Sisson [30] beurteilt. Dabei platzierte der Untersucher ca. 5 mg an Saccharin in den unteren Nasengang der weniger geschwollenen Nasenseite. Die Probanden wurden angewiesen, sitzen zu bleiben, regelmäßig zu schlucken und sich zu melden, wenn sie etwas Süßes schmecken. Die Zeit angefangen von der Applikation bis zur Registrierung des Süßstoffes wurde gemessen. In dieser Zeit sollten die Probanden weder husten noch schnäuzen. Bis zu einer Dauer von 20 Minuten wurde der Test als normal (keine oder nur unwesentliche Schädigung der mukoziliären Clearance), zwischen 20 und 30 Minuten als verlängert und ab 30 Minuten aufwärts als pathologisch beurteilt. Im letzten Fall wurde das Ergebnis durch Platzieren von etwas Saccharin auf die Zunge verifiziert, um eine Schädigung des Geschmacksinns auszuschließen.

2.3 Einschlusskriterien

1. Männliche oder weibliche Probanden zwischen 18 und 45 Jahren.
2. Weibliche Probanden durften an der Studie nur nach Ausschluss einer Schwangerschaft (HCG-Test) und gleichzeitiger hormoneller Kontrazeption teilnehmen.
3. Probanden mit akuter oder allergischer Rhinosinusitis. Die Probanden mussten im SNAQ-Score (sino nasal assessment questionnaire [31]) mindestens 31 Punkte erreichen.
4. Probanden, die nach Aufklärung über die Studie freiwillig ihre Einverständniserklärung gegeben haben.

2.4 Ausschlusskriterien

1. Alter <18 oder >45 Jahre.
2. Schwangerschaft oder Stillen.
3. Vorangehende (bis zu vier Wochen) oder kontinuierliche Einnahme von Kortikosteroiden oder NSAR.
4. Bekannte Überempfindlichkeit auf der Studienmedikation verwandten Pharmaka.
5. Nierenerkrankungen, einschließlich renovaskuläre okklusive Erkrankung, Nephrektomie und/oder Nierentransplantierte, Serum-Kreatinin über 160 $\mu\text{mol/l}$ = 1,8 mg/dl.
6. Schrittmacher, kardiale Erkrankungen, arterieller Hypertonus.
7. Patienten mit konsumierender Erkrankungen/Neoplasie in der medizinischen Vorgeschichte, Autoimmunerkrankungen, Bindegewbserkrankungen, Psoriasis oder ausgeprägte Allergien (ausser allergischer Rhinitis).
8. Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, einschließlich Immunsuppression oder Neutropenie.
9. Schwerwiegende anatomische Deformitäten der Nase und der Nasennebenhöhlen, nasale Polyposis.
10. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den letzten 30 Tagen.
11. Erkrankungen, welche die Anwendung der diagnostischen Methoden ausschließen.
12. Depression, Einnahme von Antidepressiva.
13. Patienten, die die Einverständniserklärung nicht unterschreiben wollen oder können, die mit den Untersuchern nicht adäquat kommunizieren oder die über den gesamten Studienverlauf nicht zufrieden stellend an der Studie teilnehmen können.

14. Weiterhin die Einnahme von folgenden Medikamenten:

Sympathomimetika, Medikamente pflanzlicher Herkunft mit sympathomimetischer Wirkung, Kortikosteroide und ACE-Hemmer.

2.5 Probandenangaben

Die Probanden mussten ihren Namen, Geburtstag, ihr Geschlecht und ihre ethnische Zugehörigkeit, Vor- und aktuelle Erkrankungen sowie eventuelle Operationen angeben. Danach wurde eine Medikamentenanamnese durchgeführt. Medikamente, die nicht in die Gruppe der Ausschlusskriterien gehörten, wurden als Begleitmedikation während der Studie weiter eingenommen. Bei weiblichen Probanden wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Zusätzlich wurden sie darüber aufgeklärt, dass sie während der gesamten Studiendauer eine hormonelle Kontrazeption anwenden müssen. Frauen, die diese ablehnten, mussten eine Erklärung unterschreiben, dass sie über eventuelle Risiken aufgeklärt wurden und dass sie während der Studienzeit keinen Geschlechtsverkehr haben werden.

2.6 Die Naphazolinhydrochlorid-haltige Nasensalbe

Als Studienmedikation hat jeder Proband entweder die SIOZWO[®]-Nasensalbe mit dem Wirkstoff Naphazolinhydrochlorid (Verum, 0.5g Naphazolinhydrochlorid/Gramm Salbe) oder das Scheinmedikament (Placebo) erhalten. Verum und Placebo konnten weder durch Verpackung noch durch Farbe, Form, Größe, Gewicht, Konsistenz oder Geruch unterschieden werden. Aufgrund des Doppelblindcharakters der Studie wussten weder die Probanden noch der Untersucher, ob die Studienmedikation tatsächlich den Wirkstoff enthält oder nicht. Im Folgenden wird zugunsten der Textübersichtlichkeit nur noch von Naphazolin die Rede sein. Naphazolinhydrochlorid entspricht in seinen pharmakologischen Eigenschaften und in seiner therapeutischen Anwendung denen von Naphazolin [32].

2.6.1 Chemische Struktur und Einteilung

Naphazolin (s. Abb. 2) gehört in die Gruppe der direkten Sympathomimetika mit Stimulierung der α -Adrenozeptoren. Diese Substanzen lassen sich einteilen in die Untergruppe der Phenylethylaminderivate (s. Abb. 3), die systemisch angewendet zur Behandlung hypotoner Blutdruckstörungen dienen, und in die Gruppe der 2-Arylmethyl-Imidazolinderivate (s. Abb. 4) [33]. Letztere werden lokal zur Schleimhautabschwellung bei unspezifischer und allergischer Konjunktivitis, Sinusitis und Nasopharyngitis eingesetzt. Obwohl die Pharmakodynamik von Naphazolin insbesondere im ZNS nicht in allen

Einzelheiten geklärt ist, ist aufgrund der bisherigen Erkenntnisse anzunehmen, dass es die α -Adrenozeptoren des Sympathikus direkt stimuliert und die β -Adrenozeptoren nicht oder nur leicht aktiviert [32, 34, 35]. Imidazole werden in zwei Klassen eingeteilt: Naphthylimidazole wie Naphazolin oder Tramazolin und Benzylimidazolin wie Xylometazolin (s. Abb. 6) oder Oxymetazolin.

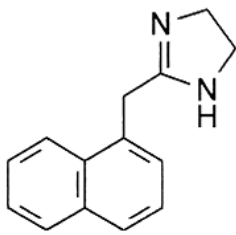


Abb. 2: Naphazolin.

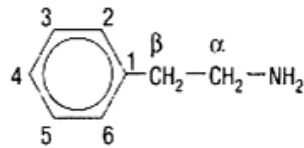


Abb. 3: Phenylethylamin.

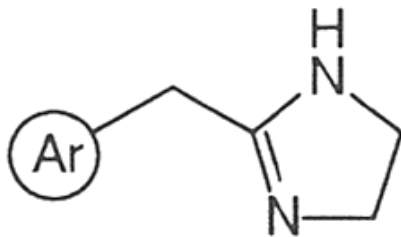


Abb. 4: 2-Arylmethyl-Imidazolin.

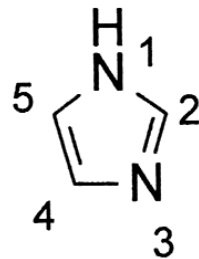


Abb. 5: Imidazol.

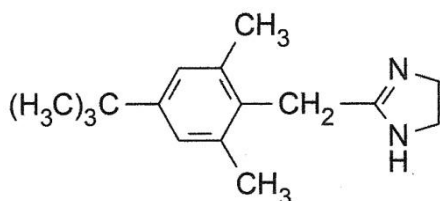


Abb. 6: Xylometazolin.

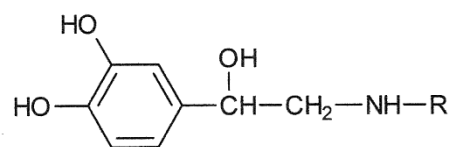


Abb. 7: Adrenalin.

Obwohl die 2-Arylmethyl-Imidazolin-Derivate (vereinfacht: Imidazolin-Derivate) mit den körpereigenen Transmittern nicht verwandt sind, soll hier kurz auf die chemische Struktur der Katecholamine eingegangen werden. Dies ermöglicht ein besseres Verständnis für die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und für die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Naphazolin.

Die Grundstruktur der Katecholamine und fast aller Sympathomimetika ist das Phenylethylamin (s. Abb. 3). Dieses reagiert selbst nicht mit adrenergen Rezeptoren, sondern ist ein indirektes Sympathomimetikum. Dieses Grundgerüst kann durch Substitution mit funktionellen Gruppen so modelliert werden, dass adrenerge Affinität, Resorption, Elimination und die zentrale Wirksamkeit verändert werden [36]:

- ⇒ OH-Gruppen am Phenylring in Position 3 und 4 steigern die adrenerge Affinität bei gleichzeitig kaum vorhandener indirekter Wirkung.
- ⇒ Bei nur einer OH-Gruppe an Position 3 stärkere indirekte Wirkung.
- ⇒ Bei nur einer OH-Gruppe an Position 4 dominante indirekte Wirkung.
- ⇒ Die Substitution der Aminogruppe erhöht die β -adrenerge Affinität (s. Isoprenalin, bei dem die Aminogruppe mit einem Isopropylrest substituiert ist).

Wird jedoch die Aminogruppe Bestandteil eines Imidazolringes (Abb. 5), entstehen sog. reine α -Sympathomimetika. Nun kann man auch die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften des Imidazolderivates Naphazolin = 4,5-Dihydro-2-(1-naphthylmethyl)-1H-imidazol (s. Abb. 2) verstehen:

- ⇒ Aminogruppe ist in den Imidazolring eingebunden: sehr geringe Affinität zu β -Adrenozeptoren.
- ⇒ Keine OH-Gruppen am Naphthylring: Zentrale Wirkungen, da lipophil.
- ⇒ Gleichzeitig gute enterale Resorption (Intoxikationen!).

Die Synthese von Naphazolinhydrochlorid erfolgt, indem man 1-Naphthylacetonitril in wasserfreiem Ethanol durch Sättigen mit Salzsäuregas zu 1-Naphthylacetimidoethylsterhydrochlorid umsetzt [32]. Diese reagiert mit Ethylendiamin zu Naphazolinhydrochlorid. Aus Letzterem kann mittels Natronlauge die Base Naphazolin freigesetzt werden.

2.6.2 Pharmakokinetik

Zur Pharmakokinetik von Naphazolin im menschlichen Organismus gibt es in der relevanten Literatur nur wenige Informationen. Die topische Bioverfügbarkeit ist anhand seines pharmakologischen Effektes nachweisbar [35]. Imidazoline sind lipophile Moleküle mit guter enteraler Resorption, die weitere Pharmakokinetik im menschlichen Organismus ist ungeklärt [35, 37]. Naphazolin wird nur lokal an Nasenschleimhaut, am Auge und zur Blutstillung bei hals-nasen-ohrenärztlichen Operationen verwendet. Eine klinisch relevante Resorption mit unerwünschten systemischen Wirkungen ist bei falscher oder überdosierter Anwendung zu erwarten [32, 35].

2.6.3 Pharmakodynamik

Alle Katecholaminrezeptoren, also auch die α -Adrenozeptoren, gehören zur Gruppe der heterodimeren G-Protein-gekoppelten Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen. Es wird zwischen α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - und β_3 -Adrenozeptoren unterschieden, wobei für die beiden α -Adrenozeptoren noch jeweils drei gewebsspezifisch exprimierte Isoformen nachweisbar sind [38, 39].

Imidazolin-Derivate wie Naphazolin stimulieren die peripheren α -Adrenozeptoren [71]. Die Mechanismen bei der Signaltransduktion ausgehend von der Interaktion eines α -Sympathomimetikums wie z. B. Naphazolin mit seinem α_1 -Adrenozeptor sind gut erforscht: Die wesentliche Rolle spielt dabei die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration von 10^{-7} auf 10^{-6} bis 10^{-5} mmol/l [40].

Die Prozesse, die dies bewirken, können in extrazelluläre und intrazelluläre eingeteilt werden [40]. Der extrazelluläre Mechanismus reguliert den späten und lang anhaltenden Ca^{2+} -Einstrom in die Zellen durch nicht-selektive Kationen- und spannungsabhängige Kalziumkanäle. Dazu kommt die frühzeitige Freisetzung von intrazellulär gespeichertem Ca^{2+} vor allem aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, wobei zwei Ionenkanäle wichtig sind:

Der erste wird durch Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP3) aktiviert, der zweite durch Ca^{2+} selbst, d. h. es handelt sich hier um die Kalzium induzierte Kalziumfreisetzung. Der dafür verantwortliche Kanal wird durch den Kalzium bindenden Ryanodinrezeptor aktiviert.

Nun kann man die Details der Signaltransduktion zum gesamten Ablauf zusammensetzen. Naphazolin bindet am α_1 -Adrenozeptor, wobei die sterische Änderung des Rezeptors ein $\text{G}_{q/11}$ -Protein aktiviert. Teile dieses Proteins aktivieren ihrerseits die Phospholipase C, wodurch aus dem Membranphospholipid Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat zwei Produkte entstehen. Das eine ist das oben erwähnte IP3, das andere ist

Diacylglycerin (letzterer aktiviert Proteinkinase C). IP₃ aktiviert die Ca²⁺ Kanäle des sarkoplasmatischen Retikulums. In Letzterem ist Ca²⁺ massiv gespeichert, und dieser Speicher entleert sich nun. Zusätzlich bindet das intrazelluläre Kalzium an die Ryanodinrezeptoren des sarkoplasmatischen Retikulums, so dass es innerhalb kürzester Zeit zur massiven intrazellulären Ca²⁺-Erhöhung kommt. Zusammen mit dem Protein Calmodulin vermag Ca²⁺ die Myosinkinase (MLCK oder Myosin-light-chain-kinase) zu aktivieren, was über eine Phosphorylierung des Kontraktionsproteins Myosin zum Tonusanstieg führt [41].

Die glatten Muskelzellen der Arteriolen kontrahieren sich also und die Perfusion im nachgeschalteten Gebiet, z. B. die Nasenschleimhaut, wird verringert. Da aber genau diese Perfusion ein wesentlicher Teil der Entzündungsreaktion der Schleimhaut auf unterschiedliche Irritationen ist, kommt es zu einer Hemmung der Inflammation aufgrund der Abnahme der Kongestion.

Die Wirkung der Imidazolin-Derivate auf das ZNS wird unter dem Punkt **2.6.6** (Toxikologie) abgehandelt.

2.6.4 Therapeutische Wirkungen und klinischer Nutzen

Seit 1940 sind Imidazolderivate wie Naphazolin auf dem Markt. Für die therapeutische Wirkung der nasal applizierten α -Sympathomimetika ist der vasokonstriktive Effekt auf die Arteriolen verantwortlich. Naphazolin führt somit zu einer Gefäßkonstriktion, zur Reduktion der Ödembildung und zur Verbesserung der nasalen Ventilation. Es wird lokal in Tropfenform, als Spray oder wie in der vorliegenden Studie als Salbe appliziert. Im Nasalspray bzw. Tropfen liegt Naphazolinhydrochlorid in einer 0.05 %-igen Lösung vor. Laut AHFS Drug Information erfolgt die lokal-vasokonstriktorische Wirkung ca. 10 Minuten post applicationem und dauert zwischen 2 und 6 Stunden an [34]. Naphazolin wird als Vasokonstriktor lokal zur Schleimhautabschwellung bei unspezifischer und allergischer Konjunktivitis, zur Prävention von Synechien bei Uveitis, bei gewöhnlichen Erkältungskrankheiten (common cold disease), bei Rhinitis acuta, Rhinitis hypertrophicans, Rhinitis vasomotorica, chronischer Schwellung der Nasenschleimhaut, bei Sinusitis acuta, catarrhalis und purulenta, bei Nasopharyngitis [32] sowie bei Heuschnupfen und anderen Allergien [2] verwendet. Dabei wird die Perfusion der nasalen und pharyngealen Schleimhaut vermindert und es kommt zur Abschwellung. Zusätzlich kann das *Ostium pharyngeum tubae auditivae* erweitert werden, so dass die Eustachische Röhre und somit das Mittelohr besser belüftet werden. Es tritt also eine temporäre Mehrventilation praktisch aller mit der *Cavitas nasi* in Verbindung stehenden luftgefüllten Räume ein. Nasal applizierte abschwellende

Medikamente haben eine signifikant stärkere Wirkung als oral applizierte Antihistaminika oder „decongestants“ [42].

Weitere Verwendung finden Imidazolderivate bei endoskopischen Eingriffen in der HNO und Urologie [37], bei Operationen in der HNO (Adenotomie und Tonsillektomie) sowie bei Epistaxis und erosiven Blutungen. Dabei wird durch die Vasokonstriktion einerseits mehr Platz für endoskopische Manipulationen geschaffen, andererseits kommt es zu einer Unterstützung der Blutstillung. Nach lokaler Anwendung am Auge führt Naphazolin zu Mydriasis und ermöglicht die Betrachtung des Augenfundus [32].

2.6.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zunächst sind die lokalen unerwünschten Wirkungen anzusprechen: Die Patienten leiden zum Teil an Schleimhautbrennen, Schleimhauttrockenheit, temporärer Anosmie [34] und reaktiver Hyperämie mit erneuter Schwellung der Nasenschleimhaut. Letzterer ist als Rebound-Effekt zu verstehen und tritt nach etwa 4 bis 6 Stunden in Erscheinung [2]. Bei lokaler Anwendung am Auge kommt es zu Mydriasis [32]. Es ist bekannt, dass es nach längerer (unterschiedliche Angaben in der Literatur: >5 Tage [43]; >7 Tage [2]; >10 Tage bei Erwachsenen bzw. >5 Tage bei Kindern [32]) kontinuierlicher Anwendung des vasokonstriktorisches Effektes zu trophischer Störung der Schleimhaut (Erosionen, Ulzerationen mit Nekrosen [2]) und Schleimhautschwellung kommen kann, die dann im Sinne eines *circulus vitiosus* vom Patienten durch die wiederholte Anwendung dieser Pharmaka beantwortet wird. Nicht selten resultiert daraus eine Rhinitis medicamentosa, die im schlimmsten Fall als atrophische Rhinitis sicca endet. Und auch wenn es nicht zu solch schweren Folgen kommt: Die Dauerbehandlung führt zu einer Minderperfusion der Schleimhaut mit Beeinträchtigung der Hauptfunktion, der Schleimbildung. So trocknet die Nase aus und es kommt zur Borkenbildung, in extremen Fällen mit dem Endbild einer Ozäna (Stinknase). Ein weiteres Problem ist die reversible Ziliarschlagfrequenz-Abnahme des nasalen Flimmerepithels bei Naphazolin [35] (irreversibel bei Oxymethazolin, bei Phenylephrin und Xylometazolin geringere Frequenzabnahme als bei Naphazolin) [43, 44]. Dadurch wird die mukoziliare Clearance des respiratorischen Epithels der Nase verringert, was sich bei längerer Anwendung in der oben erwähnten Rhinitis sicca mit erhöhter Infektanfälligkeit zeigt. Eine interessante Überlegung bei Nasensprays ist, inwieweit feine Medikamenttröpfchen auch das tracheale Flimmerepithel erreichen und schädigen.

α -Sympathomimetika können aber auch systemische Wirkungen zeigen, die sich bei falscher und überdosierter Anwendung, insbesondere nach versehentlicher peroraler Gabe

[32] klinisch zeigen. Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckerhöhung, Schwitzen und allgemeine Beschwerden wie Kopfschmerzen, Nervosität, Nausea, Sehstörungen [32, 35], Übelkeit und Erbrechen [32, 45], Schlaflosigkeit und Müdigkeit gehören dazu. Diese können zum Teil so stark in Erscheinung treten, dass man von einer Intoxikation sprechen kann. Insbesondere bei Säuglingen wurden komatöse Zustände beobachtet, bei Erwachsenen können Angstzustände vorkommen [32]. Es zeigen sich starke kardiovaskuläre, pulmonale und zentrale Dysfunktionen [46]. Die systemische Vasokonstriktion durch periphere Adrenozeptoren führt zu arterieller Hypertonie mit reflektorischer Bradykardie bei Intoxikationen und möglicher Minderperfusion von Vitalorganen. Über zentrale α -Adrenozeptoren wird auf das ZNS gewirkt. Dadurch kommt es zu Vigilanzminderung (Somnolenz bis hin zum Koma), weiterhin zu Atemdepression (bis hin zur Cheyne-Stokes-Atmung) mit Dyspnoe und Lungenödem und zu einer persistierenden kardiovaskulären Hypotonie im späteren Verlauf. Des Weiteren kommt es zur Hypothermie, Hyperhydrose und Hyperreflexie.

Die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen ist bei Patienten, die die therapeutische Dosis erhalten, sehr gering. In Einzelfällen wird von hämorrhagischem Insult infolge Hypertonie (190/120 mmHg) nach Applikation eines naphazolinhaltigen Rhinologikums berichtet [47], wobei alle bekannten Risikofaktoren für eine Hirnblutung abwesend waren. In diesem Zusammenhang wird aber zumeist vom Phenylpropanolamin (PPA) gesprochen [48]: Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat im November 2000 die Ergebnisse einer Untersuchung verfügbar gemacht, in der die Häufigkeit von Schlaganfällen auf Grund einer Hirnblutung im Zusammenhang mit der Anwendung von PPA-haltigen Arzneimitteln ermittelt wurde. Ein bedeutsames Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass Patienten im Alter von 18 bis 49 Jahren, die PPA-haltige Arzneimittel einnehmen, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten derartiger Schlaganfälle tragen.

Immer mehr Beachtung wird Intoxikationsfällen bei der Anwendung von Naphazolin bei Kindern gewidmet [34, 49, 50, 51, 52]. Wenzel et al. [37] beschreiben 2004 zwei Fälle bei intraoperativer Anwendung von naphazolingetränkten Tupfern zur Unterstützung der Blutstillung bei Adenoidektomie und Tonsillektomie. In beiden Fällen (8 Jahre alter gesunder Junge und 20 Jahre alte gesunde Frau) glich der Verlauf der Intoxikation bis in jede Einzelheit und war in Übereinstimmung mit den bisherigen Publikationen:

Um die starke Blutung zu stoppen, wurde bei beiden Patienten intraoperativ der Naphazolin-Nitrat-getränkte Tupfer in die Nasopharynx eingebracht. Nach 10 Minuten ist die progrediente, reflektorische Bradykardie (von 90 auf 60 Schläge/Minute) aufgefallen, bei

gleichzeitiger Hypertonie mit bis zu 200/130 mmHg. Nach ca. 90 Minuten kam es zum Rebound-Effekt mit einer Hypotension von bis zu 70/40 mmHg bei einer Herzfrequenz von max. 50 pro Minute. In beiden Fällen wurde eine symptomatische Therapie eingeleitet (Orciprenalin, Etilefrin), und 24 Stunden später haben sich die Symptome zurückgebildet.

Diese beiden Fälle mögen den Anschein erwecken, dass solch ein lebensbedrohlicher Verlauf nur bei Operationen durch die inadäquate Anwendung von Imidazolderivaten vorkommen kann. Doch wenn man die größte retrospektive Studie zu diesem Thema betrachtet, kommt man zu einem anderen Ergebnis. Mahieu et al. [53] untersuchten 261 Fälle von Intoxikationen, die auf Imidazolderivate zurückgeführt werden konnten. 254 Kinder waren betroffen, 90 % von diesen waren weniger als vier Jahre alt. Dies zeigt die besondere Gefährdung dieses Kollektivs. 108 der 261 Vergiftungen waren durch Naphthylimidazole wie Naphazolin verursacht. 80 (75 %) von diesen 108 haben das Medikament versehentlich genommen, und fast die gesamten restlichen 25% ereigneten sich nach der Applikation durch einen Elternteil. Auch Bucaretschi et al. [50] wiesen in einer retrospektiven Studie 2003 darauf hin, welche besondere Vorsicht man gerade bei der Therapie von Kindern walten lassen sollte.

2.6.6 Toxikologie

Bei Ratten wurden nach einer Einzeldosis von 0,1% Naphazolin-Lösung (50 ml/Kg) per os keine Unverträglichkeiten gefunden [43]. Folgende LD₅₀-Werte sind in der Literatur angegeben [1, 35, 54]:

<u>Spezies</u>	<u>LD₅₀ i.v.</u>	<u>LD₅₀ p.o.</u>	<u>LD₅₀</u>	<u>LD₅₀ s.c.</u>	<u>Literatur</u>
Ratte	6	-	50	200-385	1, 43, 55
Maus	16,5	270	62	150-170	54, 55, 56
Hase	0,8-4	50	-	1-4	1

Tab. 2: LD₅₀-Werte in mg/kg Körpergewicht von Naphazolin-Nitrat bei unterschiedlichen Spezies.

Die LD₅₀-Werte, die von Meier et al. [1] und von Warren et al. [54] berichtet werden, wurden mit Privin® (Naphazolin-Nitrat) bestimmt. Es sind keine chronischen Vergiftungserscheinungen bezüglich Naphazolinhydrochlorid in der Literatur angegeben. Es ist nicht bekannt, ob Naphazolin fetale Schäden bewirkt, deswegen sollte das Pharmakon

während der Schwangerschaft möglichst nicht verabreicht werden [43]. Ebenso wenig ist bekannt, ob Naphazolin die Fertilität beim Menschen beeinflusst und ob es in die Muttermilch gelangen kann. Folglich ist auch bei stillenden Frauen Vorsicht geboten [34]. Zur Frage der Karzinogenese liegen keine Daten vor [35].

Naphthylimidazole wie Naphazolin haben eine geringe therapeutische Breite, beim Menschen sind Intoxikationen ab 0.05 mg/kg Körpergewicht zu erwarten [53]. Bei Benzylimidazolinen wird bei der Ratte von Intoxikationen ab 0.1 bis 0.2 mg/kg Körpergewicht berichtet [57].

Imidazolin-Derivate stimulieren nicht nur (wie bei Punkt **2.6.3** - Pharmakodynamik erwähnt) die peripheren α -Adrenozeptoren, sondern auch zentrale α_2 -Adrenozeptoren. Wie der Organismus auf eine Intoxikation mit Imidazolinen reagiert, hängt davon ab, ob die zentrale oder die periphere Wirkung überwiegt [53]. Die Erregung zentraler α_2 -Adrenozeptoren bewirkt die Hemmung der Vasomotor-Zentren des Sympathikus, so dass der totale periphere Widerstand abnimmt [69, 70]. Daraus resultiert der Blutdruck- und Herzfrequenzabfall [52]. So zeigt sich beim Überwiegen der zentralen Effekte eine Sinusbradykardie mit Hypotension und Blässe, oder aber beim Überwiegen der peripheren Wirkung eine Tachykardie mit Hypertension [72].

Weiterhin manifestiert sich eine Intoxikation mit Nausea, Erbrechen, Dyspnoe, Lungenödem, Angstgefühl, Schwitzen, Mydriasis, Fieber, Krämpfe und Sehstörungen [32, 58]. Unter Umständen können Schläfrigkeit, Erniedrigung der Körpertemperatur, Bradykardie, schockähnliche Hypotonie, Apnoe und Koma hinzukommen [35, 37, 52]. Ursache ist meistens die versehentliche perorale Gabe bzw. Aufnahme [51, 53] oder die inadäquate Anwendung von naphazolingetränkten Tupfern zur Blutstillung bei hals-nasen-ohrenärztlichen Operationen [32, 58]. Bei Überdosierung kann aber auch die topische Anwendung (Nasenschleimhaut, Konjunktiva) systemische Vergiftung verursachen [50, 52, 53]. Dabei gilt: Je jünger der Patient, desto leichter kommt es zu einer Überdosierung. Es wird sogar über intravenöse Naphazolin-Intoxikationen bei Drogenabhängigen berichtet [58].

Trotz der für die meisten Medikamente bekannten langen Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist Naphazolin bei adäquater Anwendung ein wertvolles Medikament, welches bei angemessener Dauer und Intensität der Behandlung eine deutliche Abschwellung der Nasenschleimhaut bewirkt. Besondere Vorsicht ist bei Kindern geboten, da sie ein geringeres Körpergewicht haben und den Wirkstoff schneller resorbieren. Vorsicht ist bei der Verwendung von getränkten Tupfern [37] geboten. Zu den Kontraindikationen [59] gehört die Anwendung bei Kindern unter sechs Jahren, Rhinitis sicca, während der ersten drei Monate

der Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegenüber Naphazolin und Engwinkelglaukom. Relativ kontraindiziert ist Naphazolin bei schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Phäochromozytom, Hyperthyreose und bei Diabetes mellitus. Bei depressiven Menschen, die mit Monoaminoxidase-Inhibitoren oder trizyklischen Antidepressiva behandelt werden, ist ebenfalls Vorsicht geboten, da diese Medikamente den Sympathikotonus erhöhen und somit eine Kombination mit Naphazolin zu Blutdruckkrisen führen kann.

2.6.7 Therapie bei Intoxikationen mit Naphazolin

Da es kein spezifisches Antidot bei Naphazolin-Intoxikationen gibt, muss man symptomatisch therapieren. Eine eventuelle hämodynamische Instabilität und/oder respiratorische Insuffizienz erfordern intensivmedizinische Gegenmaßnahmen. Angesichts der raschen enteralen Resorption von Naphazolin sind „reinigende“ Maßnahmen wie die Gabe von Aktivkohle, Ipecac-Sirup (enthält Emetin, das Alkaloid der Brechwurzel, *Cephaelis ipecacuanhae* [73]) oder die Magenspülung wenig wirksam [53]. Bei starker zentralnervöser Depression mit Verlust des Würgereflexes ist die Anwendung von Ipecac-Sirup aufgrund der Aspirationsgefahr sogar kontraindiziert [53, 73]. Darüberhinaus wird die intravenöse Gabe von Phentolamin (ein reversibler α_1 - und α_2 -Rezeptor-Blocker) empfohlen, 5 mg bei Erwachsenen und 1 mg bei Kindern unter 12 Jahren. Phentolamin wirkt sowohl gegen die zentralen als auch gegen die peripheren Effekte von Naphazolin und zeigt zudem bei einer Plasmahalbwertszeit von nur 19 Minuten eine gute Steuerbarkeit [37]. Da bei Überdosierung von Clonidin, ein Imidazol-Derivat und α_2 -Rezeptor-Agonist, Naloxon (ein Opioidantagonist) mit Erfolg eingesetzt wird, wurde die Anwendung von Naloxon auch bei Naphazolin-Intoxikationen postuliert. Diese Hoffnung hat sich nicht bestätigt [53, 51].

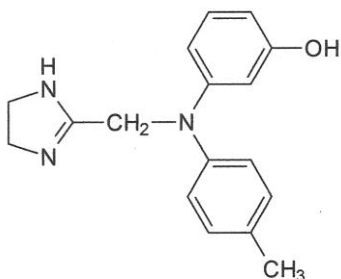


Abb. 8: Phentolamin.

2.6.8 Vor- und Nachteile der lipidbasierten Applikation

Die Applikation als Salbe ist neben der Applikation in wässriger Lösung eine andere Möglichkeit, den Wirkstoff an den Wirkort zu bringen. Dabei ist zu erwarten, dass die oben

beschriebenen lokalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zumindest weniger intensiv auftreten. Durch die anderen Bestandteile der Salbe kann die Schleimhaut gepflegt werden, so dass Irritationen aufgrund von Schleimhauttrockenheit und –brennen abnehmen müssten. Eine interessante Überlegung ist auch, in welchem Maße feine Medikamententröpfchen bei der Applikation in Form von Spray oder Tropfen die tiefergelegenen Abschnitte des Respirationstraktes wie z. B. die tracheale Schleimhaut schädigen. Diese dürfte bei der Anwendung als Salbe weniger wahrscheinlich sein. Für die Applikation in wässriger Lösung spricht die einfachere Handhabung.

2.7 Chemisch-pharmakologische Eigenschaften von Xylometazolinhydrochlorid

Als Ausweichmedikament hat jeder Proband SIOZWO®-Nasenspray mit dem Wirkstoff Xylometazolinhydrochlorid mit der Konzentration 1 mg/ml erhalten. Diese sollten die Probanden nur dann anwenden, wenn ihr Leidensdruck so groß war, dass sie trotz der Studienmedikation unerträgliche Symptome entwickelten.

Xylometazolin oder 2[[4-(1,1-Dimethylethyl)-2,6,-dimethylphenyl]methyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol ist im Gegensatz zu Naphazolin ein α -Sympathomimetikum der Benzylimidazolin-Klasse. Seine Wirkung, Anwendungsbereiche, pharmakokinetischen Eigenschaften und unerwünschte Arzneimittelwirkungen entsprechen weitgehend denen von Naphazolin [60].

2.8 Akustische Rhinometrie

2.8.1 Prinzip und Vorteile der akustischen Rhinometrie

Die akustische Rhinometrie (AR) gehört mittlerweile zu den anerkannten Verfahren zur exakten Darstellung der Geometrie der Nasenhaupthöhle. Studien neueren Datums bezüglich der Morphologie der Nasenhöhle [23, 24, 25], lokal [61] und systemisch [62] wirkender Medikamente und insbesondere zur allergischen und vasomotorischen Rhinopathie [16, 63] verwenden dieses Messverfahren. Die Ursprünge der AR stammen von Jackson [13], der damit Veränderungen im bronchopulmonalen Atemtrakt bestimmt hat. Hilberg [14] beschrieb 1989 die erste Anwendung an der Nase. Sein Konzept wurde modifiziert und bildet die Basis des von uns verwendeten Gerätes: Rhinoklack RK 1000 vom Ingenieurbüro für Medizintechnik GmbH in Wettengel, Deutschland.

Das Prinzip der AR ist die Reflexion von akustischen Signalen, die in die Nasenhöhle gesendet werden. Die Reflexion erfolgt dabei von den unterschiedlichen anatomischen

Strukturen der Nasenhöhle in unterschiedlicher Entfernung. Dazu kommt eine querschnittsabhängige Impedanzänderung. Die reflektierten Schallwellen werden von einem hochempfindlichen Mikrophon registriert, und es wird eine Frequenzanalyse durchgeführt. Hieraus lassen sich in definierten Abständen die freien Querschnitte und Volumina der Nase berechnen. Das Ergebnis wird graphisch im sog. Rhinogramm dargestellt, wobei die Kurve die Querschnittsfläche als Funktion des Abstands von der Schallquelle zeigt (s. Abb. 9).

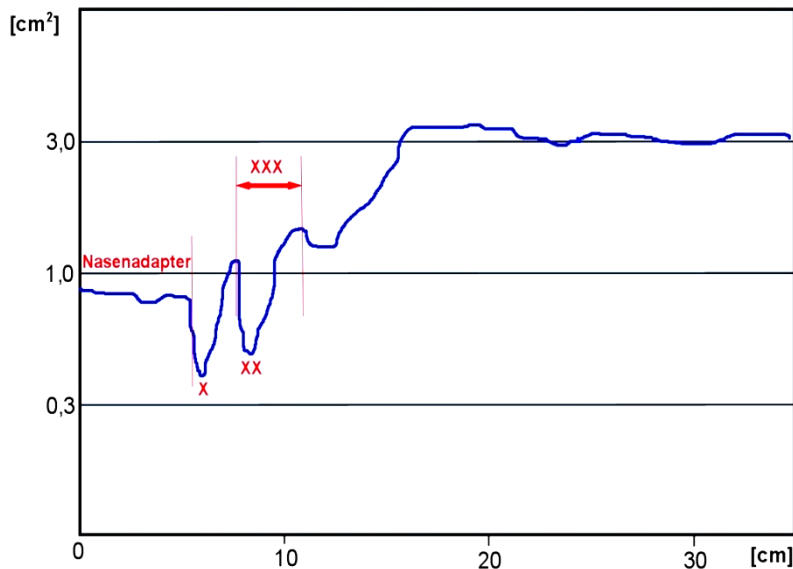
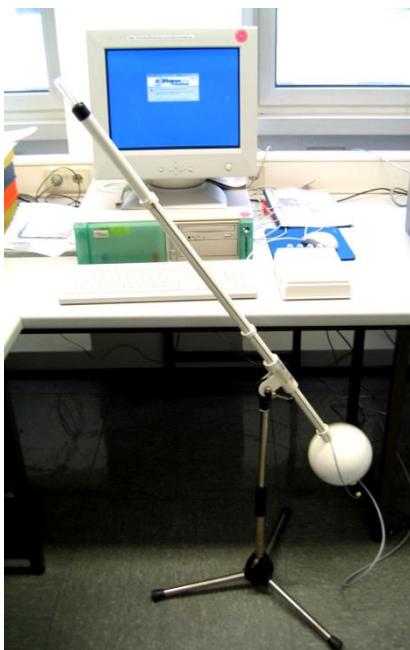


Abb. 9: Beispiel eines Rhinogramms. Auf der X-Achse ist die Entfernung von einem imaginären Punkt der Messapparatur dargestellt, die Y-Achse zeigt die Querschnittsfläche in logarithmischer Einteilung. Der erste Abschnitt der Kurve repräsentiert den Nasensadapter. Bei X ist die Nasenklappe zu finden, bei XX der minimale Querschnitt im Bereich des Muskelkopfes. Der Abschnitt XXX repräsentiert den Kopf der unteren Muschel.



Zur Messapparatur gehören: Kugelschallgeber (s. Abb. 10), A/D-Wandlerkarte (IfM-AD 1000), handelsüblicher PC (MS Win 2000®) mit Monitor, Drucker und RK 1000 Systemsoftware® zur Datenerfassung, Datenarchivierung und Kurvendarstellung.

Abb. 10: Messapparatur mit Kugelschallgeber und PC.

Die AR als statisches Messverfahren liefert Messergebnisse hoher Aussagekraft bei praktisch allen angeborenen oder erworbenen morphologischen Veränderungen der Nasenhaupthöhlen, u. a. bei Septumdeviation und –perforation [23], Muschelhyperplasie [24], Gaumenspalte und bei akuten und allergischen Rhinopathien [15, 16, 17, 64].

Die Vorteile der AR sind:

1. Einfaches, sekundenschnelles, nicht-invasives, schmerzloses Vorgehen.
2. Geringe Abhängigkeit von der Patientencompliance.
3. Hohe Reliabilität.
4. Kein Einsatz von Gesichtsmasken.
5. Im Gegensatz zur Rhinomanometrie kein Luftfluss erforderlich, so dass auch Patienten mit schwersten Symptomen untersucht werden können.

2.8.2 Durchführung der Messung

Die Anwendung der AR wurde bei allen Probanden standardisiert, auf der Bedienungsanleitung basierend durchgeführt. Die Messungen erfolgten nach einer 20 bis 30 Minuten langen Akklimatisationsphase (in dieser Zeit wurden die Anamnese erhoben und die Basisuntersuchungen durchgeführt) in einem Raum mit wenig Lärmbelastung. Die Temperatur betrug im Schnitt etwa 21 °C, die Probanden durften den Raum während der Visitendauer nicht verlassen. Mit Hilfe dieser Massnahmen haben wir Störfaktoren, wie psychischen Stress, Umgebungslärm und Temperaturschwankungen [65, 66, 67] minimiert.

Die Messprozedur wurde von Hilberg [14] und Rasp [16] beschrieben: Nach der Kalibrierung wurde der Nasenadapter, durch die die Schallwellen gesendet wurden, locker in einem Winkel von etwa 45° zur Horizontalen auf die jeweilige Nasenöffnung aufgesetzt. Mittels visueller Kontrolle wurde ausgeschlossen, dass der Nasenadapter zu tief oder zu locker platziert ist. Die Messung erfolgte bei allen Probanden in sitzender Position mit gerader Kopfhaltung und nach unforcierter Inspiration (normales Atemzugvolumen) während des Sistierens von Atemexkursionen und bei geöffnetem Mund. Mittels der AR wurde bilateral jeweils über vier Einzelimpulse gemessen und das Ergebnis als Rhinogramm graphisch dargestellt (s. Abb. 9).

Da der Grad der Schleimhautschwellung und somit der Obstruktion vor allem in der Veränderung des minimalen Querschnitts und des Volumenwertes erkennbar ist [16], haben wir uns auf die minimale Schnittfläche (minimal cross sectional area, MCA) konzentriert. Es wurden auf jeder Nasenseite vier Einzelimpulse gesendet, die gewonnenen Kurven wurden

wie in Abbildung 9 dargestellt. Bei XX in Abbildung 9 haben wir den Ausgangswert = minimale Schnittfläche zum Zeitpunkt Null = MCA (T_0) bestimmt. Analog dazu haben wir MCA(T_{10}), MCA(T_{20}), MCA(T_{30}) bis MCA(T_{90}) ermittelt. Die entsprechenden Daten wurden erstens in einer Datei und zweitens im Studienprotokoll festgehalten.

2.8.3 Einschränkungen der akustischen Rhinometrie

Auch bei der AR gibt es einige Einschränkungen: Der Bereich hinter einer starken Obstruktion kann nicht präzise beurteilt werden [16, 13] und der Nasopharynx ist wegen Bewegungen des Palatum molle kaum beurteilbar [22] (für unsere Studie jedoch nicht relevant). Des Weiteren wird von Ergebnisvariationen aufgrund Modifikation oder Verlust von Schallwellen entlang der gegenüberliegenden Nasenpassage [27] berichtet, und auch ein alternierender Nasenzyklus beeinflusst die individuellen Messergebnisse [20] (laut Gilbert et al. bei nur 13 % der Personen [21]). Anatomische Deformitäten [29] haben wir durch die Untersuchung ausgeschlossen. Beeinflussung durch Umgebungsgeräusche [68] und Schallwellen haben wir so gut es ging minimiert, eine gewisse Abhängigkeit von der unterschiedlichen Schleimhautdicke und der Schleimhautsekretion [14, 27, 28] mussten wir akzeptieren.

Weiter hinten gelegene Regionen der Nase haben wir nicht in unsere Auswertungen mit einbezogen, da diese bei starker Obstruktion des vorderen Bereiches nicht reproduzierbar gemessen werden können [16, 26]. Ähnliches hat auch Numminen festgestellt: Er hat die Messergebnisse der AR mit denen mittels HRCTV verglichen und die Reliabilität der AR bestätigt [26]. Seine Empfehlungen gelten sowohl für den klinischen Bereich, als auch für wissenschaftliche Studien. Jedoch ist die Reliabilität im vorderen und mittleren Bereich der Nasenhöhle besser als im hinteren.

2.9 Schwangerschaftstest

Zum Ausschluss einer Schwangerschaft haben wir Femtest® der Firma Deutsche Chefaro Pharma GmbH verwendet.

2.10 Sino nasal assessment questionnaire (SNAQ)

Um die Ausprägung der Symptome bei den Probanden einschätzen zu können, haben wir eine leicht abgewandelte Form des Sino nasal assessment questionnaire [31] (SNAQ) verwendet (s. Abb. 11). Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen bestehend aus zehn Fragen, die unterschiedlich gewichtet sind. Der Proband antwortet auf jede Frage mit „nicht

vorhanden“, „sehr leicht“, „leicht“, „mittelmäßig“, „stark“ oder „stärker geht es nicht“. Die Antworten werden vom Untersucher in eine Zahl umkodiert, die Skala geht den Antwortmöglichkeiten entsprechend von 0 für „nicht vorhanden“ bis 5 für „stärker geht es nicht“. Nun wird der Zahlenwert jeder Antwort mit dem entsprechendem Faktor gewichtet und letztlich summiert, wobei das Ergebnis zwischen 0 und 65 betragen kann. Je größer das Ergebnis, desto schwerer die Symptome des Probanden. Ab einem Ergebnis von 31 im SNAQ war dieses Einschlusskriterium erfüllt. Wichtig war es den Probanden vorher nicht mitzuteilen, dass sie in diesem Score einen Mindestwert erreichen müssen damit sie in die Studie eingeschlossen werden, um die Zahl der fälschlich eingeschlossenen Probanden zu minimieren. Um dies zu vermeiden, haben wir den Fragebogen so ausgefüllt, dass die Probanden ihn nicht gesehen haben.

Score	absent	very mild	mild	moderate	severe	as bad as can be	Results
Points	0	1	2	3	4	5	
Blocked nose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ x 3 = ___
Facial pain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ x 2 = ___
Runny nose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ x 1 = ___
Post nasal discharge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ x 1 = ___
Sneezing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ x 1 = ___
Cough	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ x 1 = ___
Reduced smell	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ x 1 = ___
Headache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ x 1 = ___
Earache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ x 1 = ___
Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___ x 1 = ___
					Total points		<input type="text"/>

Abb. 11: Sino nasal assessment questionnaire (SNAQ).

2.11 Methoden

2.11.1 Auswerteverfahren, statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 12.0, zum Vergleich beider Gruppen wurde bei Variablen mit metrischem Skalenniveau der t-Test für unverbundene Stichproben (Messwerte wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft), bei Variablen mit ordinalem Skalenniveau der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

2.11.2 Soft- und Hardware

Zur Akustischen Rhinometrie haben wir Rhinoklack 1000 vom Ingenieurbüro für Medizintechnik GmbH in Wetttenberg, Deutschland, verwendet.

Die Datendokumentation vor Ort erfolgte mit einem handelsüblichen PC mit Microsoft® Windows® 2000, die Auswertung mit einem 1.4 GH Pentium PC mit Windows XP® mit Excel und SPSS.

3 Ergebnisse

3.1 Erhebung der initialen MCA-Werte

In der Verum- und Placebogruppe lag der Mittelwert (\pm SEM) der initialen (also vor Anwendung der Studienmedikation), summierten MCA-Werte beider Nasenseiten bei 4.6 cm^2 ($\pm 0.5 \text{ cm}^2$) bzw. 4.3 cm^2 ($\pm 0.5 \text{ cm}^2$), die Standardabweichung war bei 2.3 bzw. 2.5 cm^2 . Der Median lag bei 4.1 bzw. 3.2 cm^2 . Der minimale MCA-Wert betrug 1.4 bzw. 1.6 cm^2 , der maximale 11.0 bzw. 10.9 cm^2 , in Folge dessen ergab sich die Spannweite von 9.6 bzw. 9.4 cm^2 .

3.2 SNAQ-Score

Beim SNAQ-Score (s. Punkt 2.10, S. 31) sind Verum- und Placebogruppe gut vergleichbar. Der Mittelwert liegt bei 37.9 (± 1.0) bzw. 36.0 (± 1.0) bei einer Standardabweichung von 4.8 in beiden Gruppen. Minimum und Maximum liegen bei 31 und 47 bzw. 31 und 46 , so dass auch die Spannweite mit 16 bzw. 15 fast identisch ist. Größere Unterschiede gibt es beim Median mit 39 bzw. 35 .

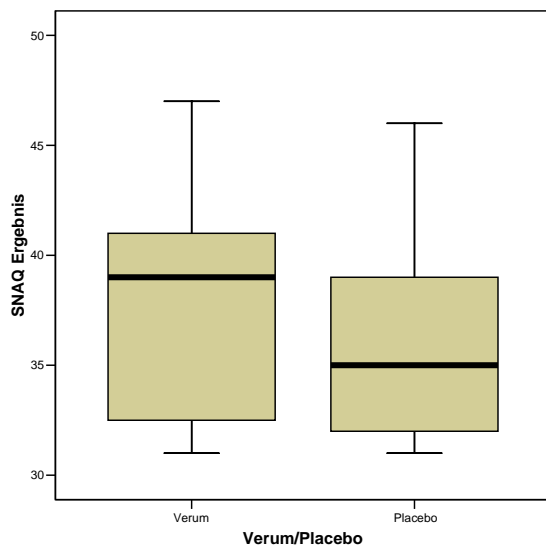


Abb. 12: Boxplot-Darstellung der SNAQ-Ergebnisse in der Verum- und Placebogruppe.

3.3 Vergleich der MCA-Werte im Verlauf

Um einen Überblick zu erhalten, ist zuerst die graphische Darstellung der gemessenen absoluten MCA-Werte notwendig. In Abbildung 13 ist dies für die Verum- und Placebogruppe zu sehen, wobei die gewonnenen MCA-Werte der rechten und linken Nasenseite zum jeweiligen Zeitpunkt addiert wurden. In der Summe erkennt man in Abbildung 13 bei der Verumgruppe einen initialen Anstieg auf einen ersten Spitzenwert nach

10 Minuten um 0.17 cm^2 (3.1 %) und einen zweiten Spitzenwert nach 30 Minuten mit einem Anstieg um 0.35 cm^2 (7.7 %) im Vergleich zum Ausgangswert. Im Gegensatz dazu ergibt sich bei der Placebogruppe im Vergleich zum Ausgangswert ein initialer Abfall von 0.44 cm^2 (10.3 %). Die Differenz bei 10 Minuten beträgt 0.92 cm^2 . Hierbei ist aber zu beachten, dass die Ausgangswerte nicht identisch sind. Bei 20 Minuten sind die Werte der beiden Gruppen praktisch gleich, und nach 45 Minuten ist zwischen den Gruppen kein Unterschied mehr zu erkennen.

Der Mittelwert der AUC über 90 Minuten ist bei der Verum-Salbe zwar mit 40.6 cm^2 ($\pm 4.0 \text{ cm}^2$) gegenüber der der Placebo-Salbe mit 39.1 cm^2 ($\pm 4.2 \text{ cm}^2$) größer, die Differenz ist jedoch statistisch nicht nachweisbar ($p=0.80$). Darüber hinaus muß auch beachtet werden, dass sich bereits die Ausgangswerte der beiden Gruppen leicht zu Gunsten der Verumgruppe unterscheiden. Über die ersten 30 Minuten liegen die Werte bei 13.9 cm^2 ($\pm 1.5 \text{ cm}^2$) bzw. 12.5 cm^2 ($\pm 1.4 \text{ cm}^2$) und $p=0.50$, und in den ersten 10 Minuten ergeben sich Werte von 4.7 cm^2 ($\pm 0.5 \text{ cm}^2$) bzw. 4.0 cm^2 ($\pm 0.5 \text{ cm}^2$) ($p=0.36$).

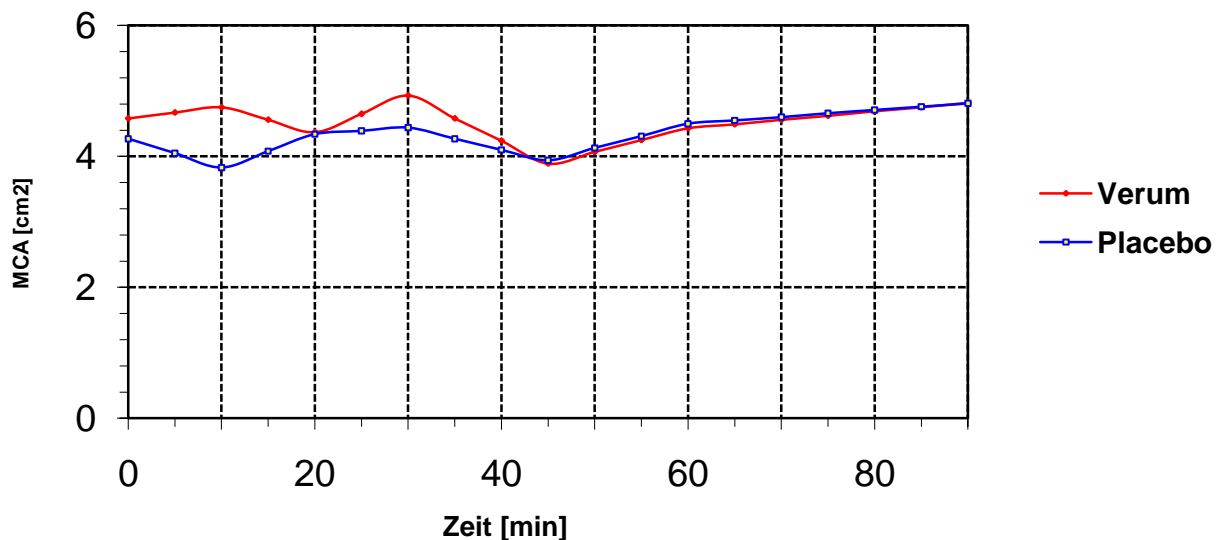


Abb. 13: Verlauf der mittels AR gemessenen MCA-Werte (rechte und linke Nasenseite summiert) über 90 Minuten.

Die Boxplot-Darstellung (s. Abb. 14) der AUC beider Gruppen zeigt bei gleicher Medianlage eine mit 35.0 im Vergleich zu 24.8 größeren Interquartilbereich zwischen dem 1. und dem 3. Quartil.

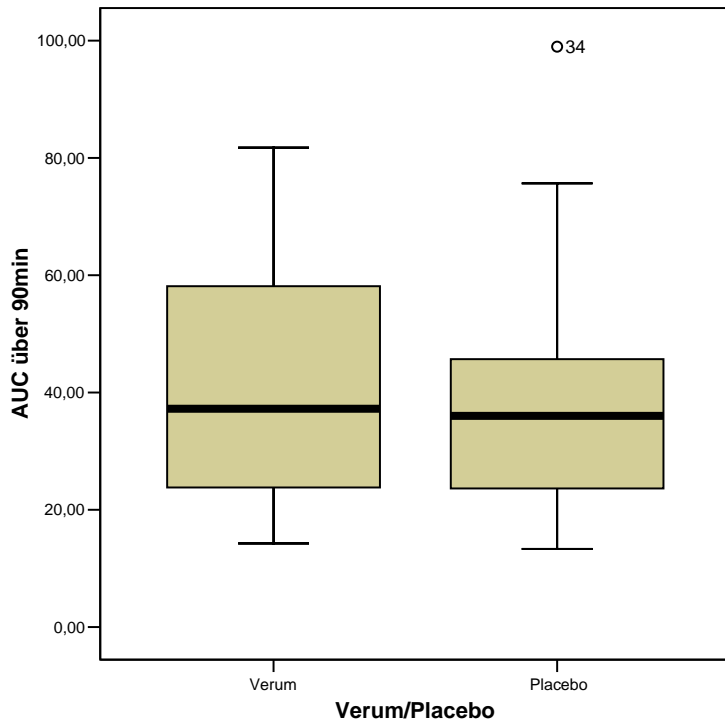


Abb. 14: Boxplot-Darstellung der AUC der Verum- und Placebogruppe.

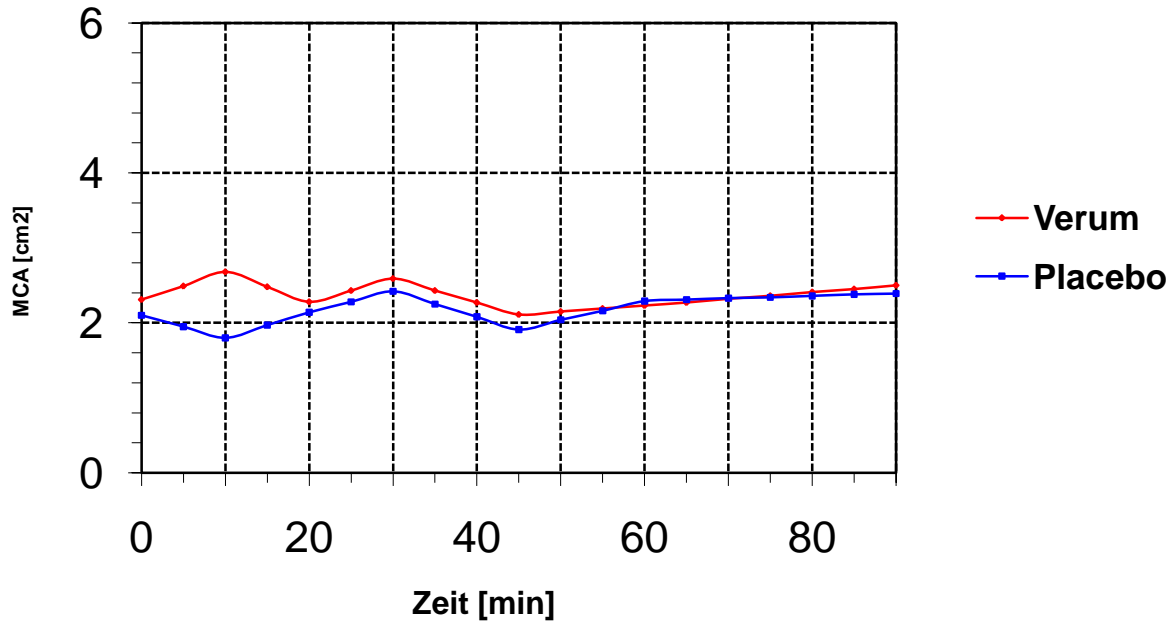


Abb. 15: Verlauf der mittels AR gemessenen MCA-Werte der linken Nasenseite über 90 Minuten.

Abbildung 15 zeigt die gemessenen MCA-Werte der linken Nasenseite im Verlauf der 90 Minuten. Der Vergleich mit Abbildung 16 (S. 37) zeigt, dass der auf der linken Seite vorhandene Effekt der Verum-Salbe von den Werten der rechten Seite deutlich nach unten gezogen wird. Links ist der initiale Anstieg auf den ersten Spitzenwert nach 10 Minuten mit 0.37 cm^2 (16 %) im Vergleich zum Ausgangswert viel ausgeprägter als Rechts. Beim zweiten Spitzenwert bei 30 Minuten zeigt sich ein Anstieg um 0.28 cm^2 (12.1 %). Analog zu Abbildung 13 fällt bei der Placebogruppe der MCA-Wert am Anfang um 0.3 cm^2 (14.3 %) ab, danach steigt er aber bis auf 2.42 cm^2 , das bedeutet im Vergleich zum Ausgangswert eine Zunahme um 0.32 cm^2 (15.2 %). Auffällig ist hier der praktisch parallele Verlauf der beiden Kurven ab der zwanzigsten Minute. Die AUC in der Verumgruppe ist mit 21.3 cm^2 ($\pm 2.6 \text{ cm}^2$) gegenüber 19.6 cm^2 ($\pm 2.2 \text{ cm}^2$) auch hier größer, doch lässt sich keine statistisch signifikante Differenz nachweisen ($p=0.63$). Die entsprechenden Werte in den ersten 30 Minuten liegen bei 7.4 cm^2 ($\pm 1.0 \text{ cm}^2$) bzw. 6.2 cm^2 ($\pm 0.7 \text{ cm}^2$) ($p=0.31$) und in den ersten 10 Minuten bei 2.5 cm^2 ($\pm 0.3 \text{ cm}^2$) bzw. 2.0 cm^2 ($\pm 0.2 \text{ cm}^2$) ($p=0.17$).

Schließlich zeigt Abbildung 16 die gemessenen MCA-Werte der rechten Nasenseite der Verum- und Placebogruppe im Verlauf der 90 Minuten. Im Unterschied zu den Abbildungen 13 und 15 zeigt sich hier sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe ein anfänglicher Abfall um 0.2 cm^2 (8.8 %) bzw. 0.13 cm^2 (6 %). Nach 30 Minuten ist eine Differenz von 0.32 cm^2 zugunsten der Verumgruppe auffällig, nach 45 Minuten sind die Messwerte bei der Placebogruppe um 0.25 cm^2 größer.

Der AUC-Vergleich bestätigt das optisch schon erkennbare Ergebnis für die separate Betrachtung der rechten Seite: Die Mittelwerte über 90 Minuten sind mit 19.3 cm^2 ($\pm 2.0 \text{ cm}^2$) in der Verumgruppe und 19.5 cm^2 ($\pm 2.2 \text{ cm}^2$) in der Placebogruppe praktisch gleich, und dies ändert sich auch bei Betrachtung von Teilbereichen des Zeitintervalls nicht wesentlich.

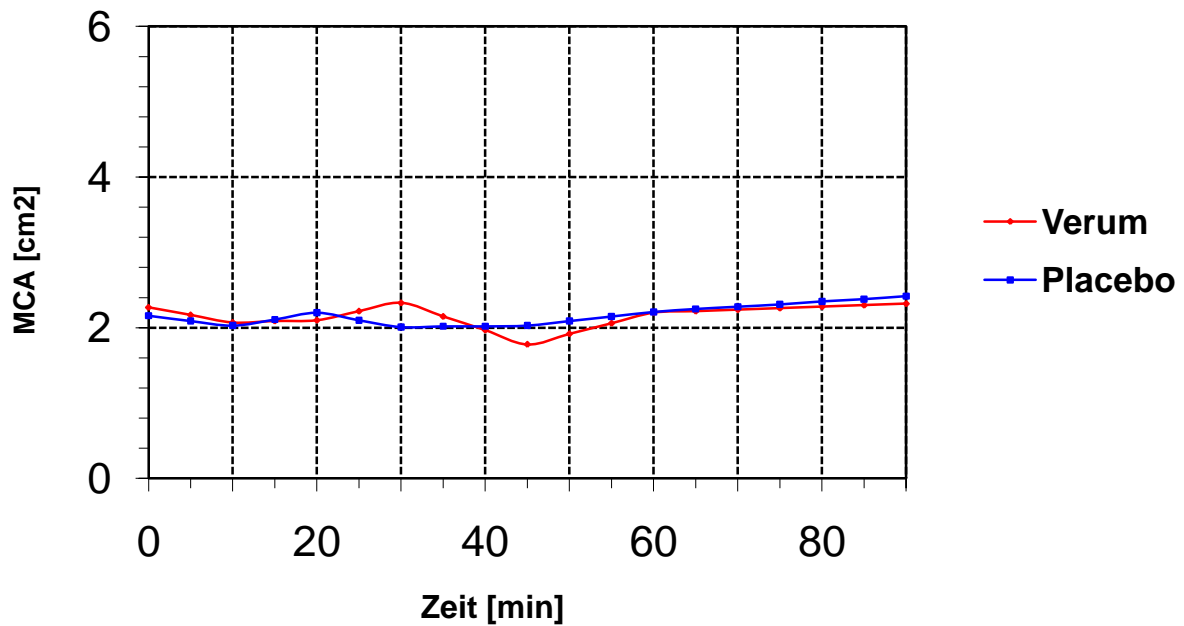


Abbildung 16: Verlauf der mittels AR gemessenen MCA-Werte der rechten Nasenseite über 90 Minuten.

3.4 Vergleich der MCA-Werte zu bestimmten Zeiten

Bei diesem Vergleich ist die relative der absoluten Zunahme zu bevorzugen, da so die im Mittel unterschiedlichen Ausgangswerte der beiden Gruppen berücksichtigt werden. Dabei hat sich folgendes gezeigt:

1. Verhältnis der MCA der rechten bzw. linken Seite zum Zeitpunkt $t(x)$ – also x Minuten nach der Applikation – zum MCA der jeweiligen Seite zum Zeitpunkt $t(0)$:

$$\frac{\text{MCA}(t_x)}{\text{MCA}(t_0)} \times 100 - 100 = \text{Zu-/Abnahme in \%}$$

Auf der linken Seite ergab sich in der Verumgruppe bei $t(10)$ eine MCA-Zunahme um 17 % im Gegensatz zu einer MCA-Abnahme in der Placebogruppe um 9 %. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0.05$). Bei den anderen Vergleichen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied erkannt werden.

2. Verhältnis der summierten MCA beider Seiten zum Zeitpunkt $t(x)$ zum Zeitpunkt $t(0)$:
Es ergab sich bei $t(10)$ mit $p = 0.13$ der kleinste p-Wert.

3.5 Vergleich der Messwerte der ersten und zweiten Visite

Hier interessierte uns, ob bei der Naphazolin-haltigen Salbe eine langfristige Wirkung zu erkennen ist. Dazu haben wir die MCA-Summenwerte beider Nasenseiten, die bei der zweiten Visite gemessen wurden, durch den initial gemessenen MCA-Summenwert (d. h. noch vor der Verabreichung der Studienmedikation) geteilt. Die zwei Probanden aus der Placebogruppe, die die Ausweichmedikation angewendet haben, haben wir aus diesem Teil der Auswertung ausgeschlossen. Bei weiteren zwei Probanden aus der Placebogruppe konnte die zweite Visite nicht durchgeführt werden. Sollte die Studienmedikation tatsächlich einen längerfristigen Effekt haben, so wird der Term größer eins sein. Tatsächlich ist es zu einer Zunahme der MCA-Werte gekommen: In der Verumgruppe wurde ein Mittelwert von 1.16 (± 0.12) erreicht, das entspricht einer MCA-Zunahme von 16% im Vergleich zum Zustand vor Applikation der Verum-Salbe. Bei der Placebogruppe wurde ein Mittelwert von 1.17 (± 0.14) erreicht, was einer Zunahme von 17% entspricht. Der t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0.92$).

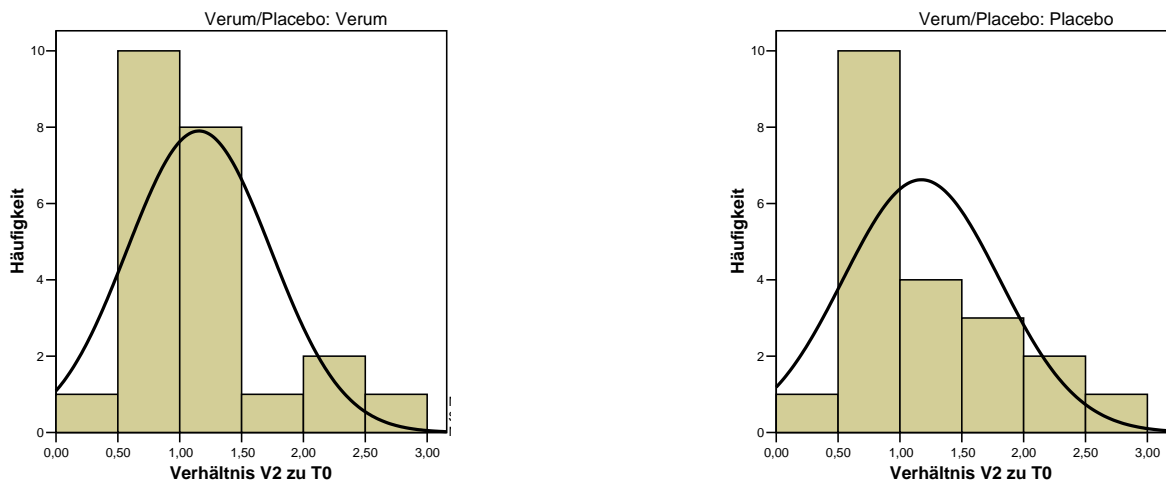


Abb. 17 und 18: Verhältnis des MCA-Summenwertes der zweiten Visite zum initialen MCA-Summenwert der ersten Visite. Verumgruppe links, Placebogruppe rechts.

3.6 Korrelation zwischen der Ausprägung der Symptome und den AR-Messwerten

In Abbildung 19 ist die Korrelation zwischen der Ausprägung der Symptomatik (subjektives Wohlbefinden der Probanden nach Selbsteinschätzung) und den ermittelten MCA-Initialwerten vor Anwendung der Studienmedikation dargestellt. Hier sind alle Probanden zusammengefasst, da die Korrelation davon unabhängig ist, welcher Gruppe die Probanden angehören. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von $r = -0.29$ ($p < 0.05$). Das bedeutet, dass je stärker die Symptome der Probanden, desto kleiner ist die gemessene minimale Schnittfläche.

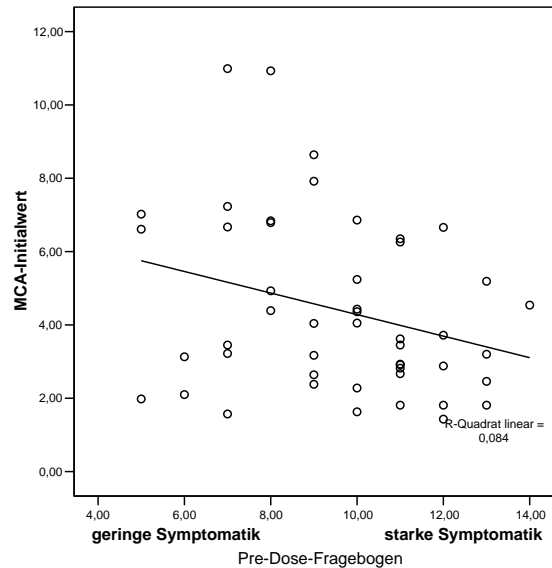
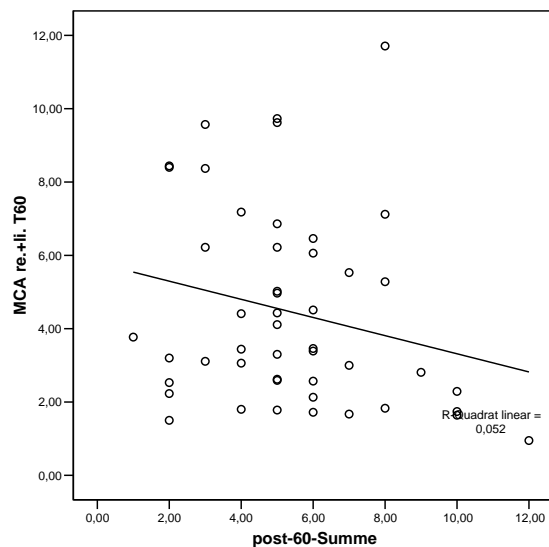
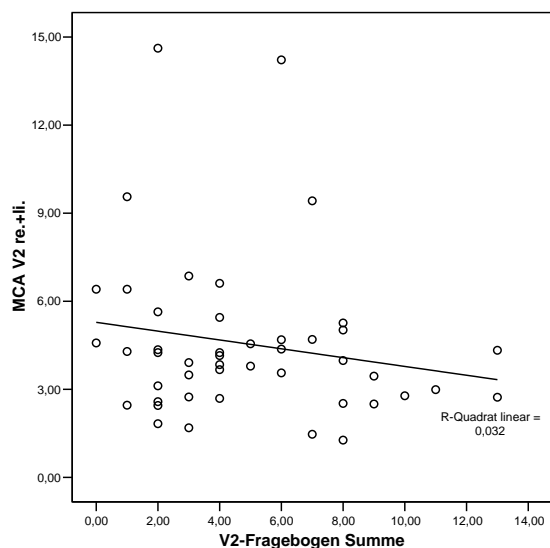


Abb. 19: Streudiagramm mit Regressionsgerade, Korrelation zwischen MCA-Messwerten und subjektiver Probandenangabe bei t_0 .

In Abbildung 20 ist analog dazu der gemessene MCA-Wert 60 Minuten nach Applikation der Studienmedikation in Abhängigkeit von der subjektiven Einschätzung der Symptomatik der Probanden dargestellt. Hier zeigt sich ein Korrelationskoeffizient von $r = -0.23$ ($p = 0.12$).



A
Abb. 20: Streudiagramm mit Regressionsgerade, Korrelation zwischen MCA-Messwerten und subjektiver Probandenangabe bei t_{60} .



Schließlich zeigt Abbildung 21 die Korrelation zwischen den bei der zweiten Visite gewonnenen MCA-Werten und den Angaben der Probanden bezüglich ihres Wohlbefindens. Hier errechnet sich ein Korrelationskoeffizient von $r = -0.19$ ($p = 0.21$).

Abb. 21: Streudiagramm mit Regressionsgerade, Korrelation zwischen MCA-Messwerten und subjektiver Probandenangabe bei t_{90} .

3.7 Fragebogen „Subjektives Wohlbefinden“

Das subjektive Wohlbefinden der Probanden wurde insgesamt drei Mal erhoben: Kurz vor Anwendung der Studienmedikation, 60 Minuten nach Anwendung der Studienmedikation und schließlich bei der zweiten Visite. Mit Hilfe der ersten Frage wollten wir die Nullhypothese (H_0 : Es besteht kein Unterschied zwischen Verum- und Placebomedikation) verwerfen und die Alternativhypothese (H_1 : Verummedikation bewirkt ein besseres subjektives Wohlbefinden als Placebo) beweisen. Die restlichen vier Fragen beschäftigen sich mit bekannten Nebenwirkungen von Naphazolin-haltigen Medikamenten: Trockenheit, Irritationen, Schmerzen und Jucken der Nasenschleimhaut und die Verminderung des Geruchssinnes. Hier wollten wir überprüfen, ob diese (bei Applikation von Naphazolin in wässriger Lösung häufig vorkommende) Nebenwirkungen tatsächlich auch bei der Applikation als Salbe häufiger auftreten als in der Placebogruppe.

3.7.1 Frage 1: „Verstopfte Nase“

Der Mann-Whitney-U-Test ergab bei der initialen Erhebung einen mittleren Rang von 23.39 für die Verumgruppe im Vergleich zu 25.52 in der Placebogruppe ($p=0.54$), bei der zweiten Erhebung 24.24 vs. 22.76 ($p=0.69$) und bei der dritten Erhebung 25.91 vs. 23.20 ($p=0.45$). Dabei entspricht ein kleinerer mittlerer Rang einer geringer ausgeprägten Symptomatik. Rein deskriptiv kam es beim Vergleich zwischen der ersten und zweiten Erhebung zu folgenden Auffälligkeiten (vgl. Abb. 22 und 23 und Tab. 3 und 4):

Bei der zweiten Erhebung gab es in der **Verumgruppe** in der Kategorie

1. „schlecht“ 6 Angaben, das sind 8 weniger als bei der ersten Erhebung.
2. „mittelmäßig“ 12 Angaben, das sind 4 mehr als bei der ersten Erhebung.
3. „gut“ 4 Angaben, diese Kategorie wurde in der ersten Erhebung überhaupt nicht belegt.

Insgesamt zeigt sich eine Verschiebung der Angaben von „sehr schlecht“ und „schlecht“ nach „mittelmäßig“ und „gut“. Dieser Trend bleibt bis zur zweiten Visite erkennbar, wie Tabelle 3 zeigt.

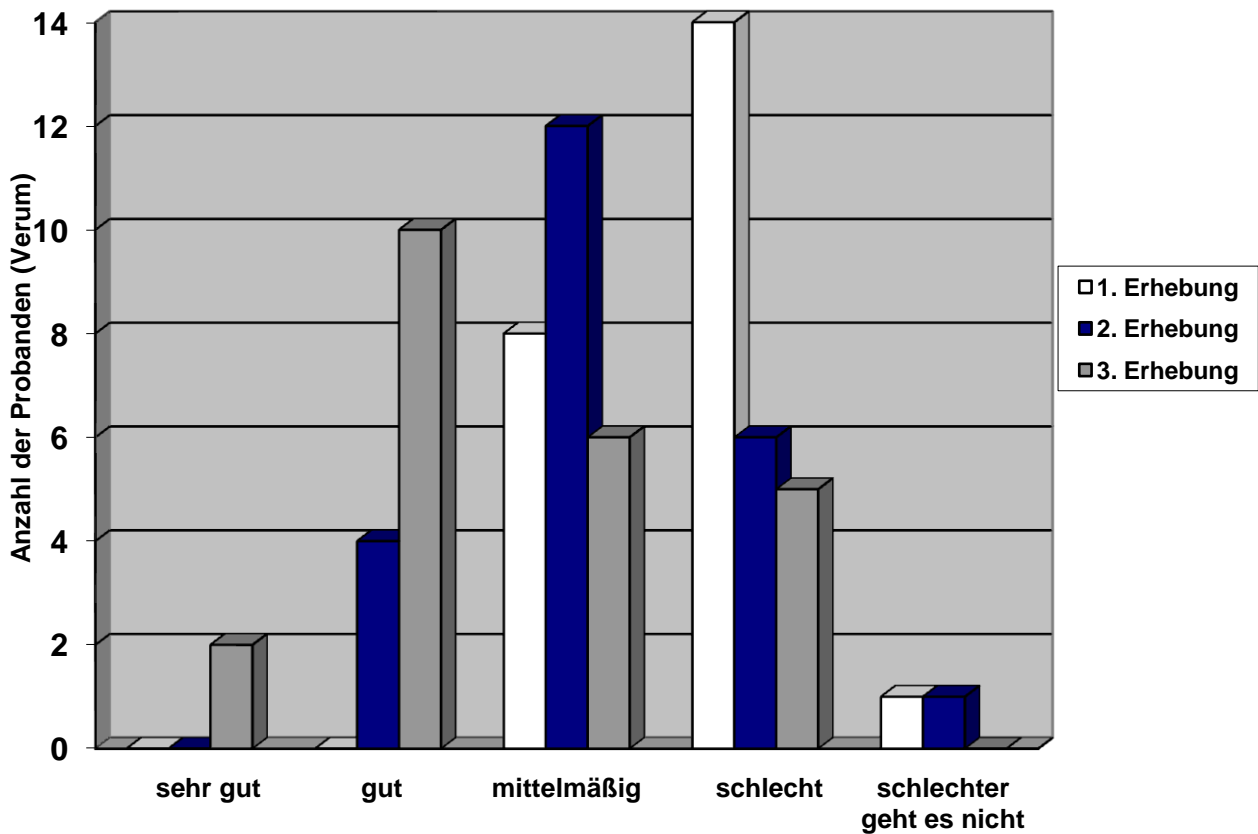


Abb. 22: Balkendiagramm der Kategorien der freien Nasenatmung bei der Verumgruppe.

Erhebung	„sehr gut“ bis „mittelmäßig“	„schlecht“ bis „sehr schlecht“
1. (vor Salbe)	8	15
2. (60 Min. nach Salbe)	16	7
3. (zweite Visite)	18	5

Tab. 3: Angaben der Verumgruppe bei der freien Nasenatmung.

Bei der zweiten Erhebung gab es in der **Placebogruppe** in der Kategorie

1. „sehr schlecht“ keine Angabe, also 2 weniger als bei der ersten Erhebung.
2. „schlecht“ 5 Angaben, also 11 weniger als bei der ersten Erhebung.
3. „mittelmäßig“ 15 Angaben, also 8 mehr als bei der ersten Erhebung.
4. „gut“ 5 Angaben, also 5 mehr als bei der ersten Erhebung.

Insgesamt zeigt sich bis einschließlich der dritten Erhebung eine ähnliche Besserung der Symptomatik wie in der Verumgruppe (vgl. Tab. 3 und 4). Beim Mann-Whitney-U-Test ergibt sich mit $p=0.69$ für die 2. Erhebung bzw. $p=0.45$ für die 3. Erhebung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe, so dass hier die Nullhypothese nicht verworfen werden kann.

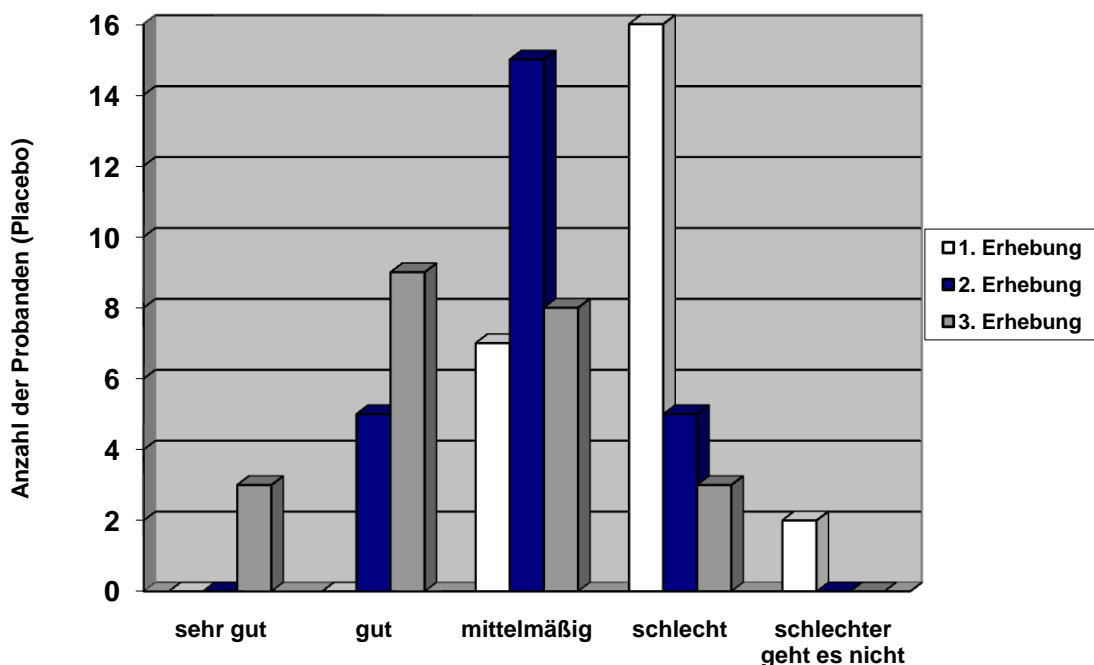


Abb. 23: Balkendiagramm der Kategorien der freien Nasenatmung bei der Placebogruppe.

<u>Erhebung</u>	<u>„sehr gut“ bis „mittelmäßig“</u>	<u>„schlecht“ bis „sehr schlecht“</u>
1. (vor Salbe)	7	18
2. (60 Min. nach Salbe)	20	5
3. (zweite Visite)	20	3

Tab. 4: Angaben der Placebogruppe bei der freien Nasenatmung. Die zweite Visite konnte bei zwei der Probanden nicht durchgeführt werden, deswegen ist die Summe beider Zellen bei der dritten Erhebung 23 statt 25.

3.7.2 Frage 2: „Trockene Nasenschleimhaut“

Bei der zweiten Frage ging es darum, ob und wie stark die Probanden die Nasenschleimhaut als trocken empfinden. Beim Mann-Whitney-U-Test Verumgruppe vs. Placebogruppe ergaben sich bei der initialen Erhebung mittlere Ränge von 27.85 vs. 21.42 ($p=0.09$), bei der zweiten Erhebung 24.57 vs. 22.43 ($p=0.56$) und bei der dritten Erhebung 27.65 vs. 21.60 ($p=0.11$).

Wie man den Abbildungen 24 und 25 und den Tabellen 5 und 6 entnehmen kann, kommt es sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe zu einer Besserung der Symptomatik, die bis zur dritten Erhebung, also sechs Tage nach der ersten Anwendung der Studienmedikation, anhielt. Dies ist in der Zunahme der Probandenangaben in den Kategorien „keine“ bis „leicht“ ausgehend von der ersten Erhebung bis zur zweiten und dritten Erhebung zu sehen. Analog dazu nimmt die Zahl der Angaben in den Kategorien „mittelmäßig“ bis „schlimm“ im gleichen Zeitverlauf ab. Beim Mann-Whitney-U-Test ergibt sich für die 2. Erhebung $p=0.56$ und für die 3. Erhebung $p=0.11$, folglich gibt es keinen Anhalt anzunehmen, dass die Naphazolin-haltige Salbe bei den Probanden subjektiv zu mehr Trockenheitsgefühl führt.

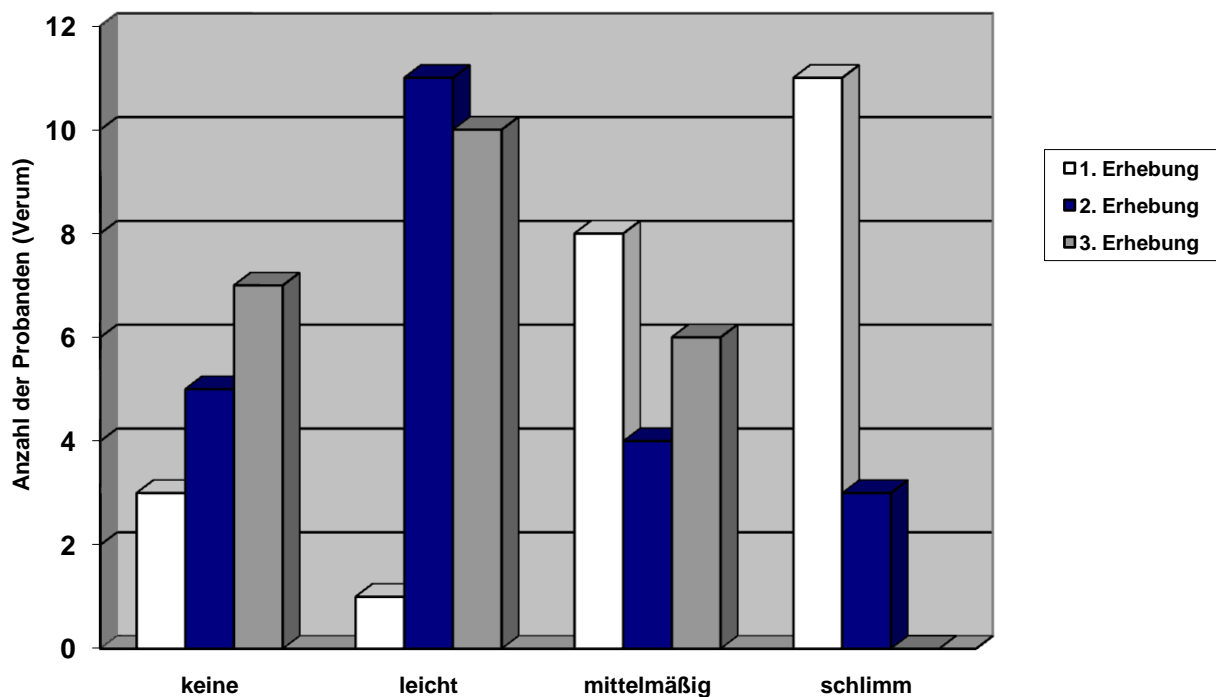


Abb. 24: Balkendiagramm der Kategorien der Trockenheit der Nase in der Verumgruppe.

<u>Erhebung</u>	<u>„keine“ bis „leicht“</u>	<u>„mittelmäßig“ bis „schlimm“</u>
1. (vor Salbe)	4	19
2. (60 Min. nach Salbe)	16	7
3. (zweite Visite)	17	6

Tab. 5: Angaben der Verumgruppe bei der Trockenheit der Nase.

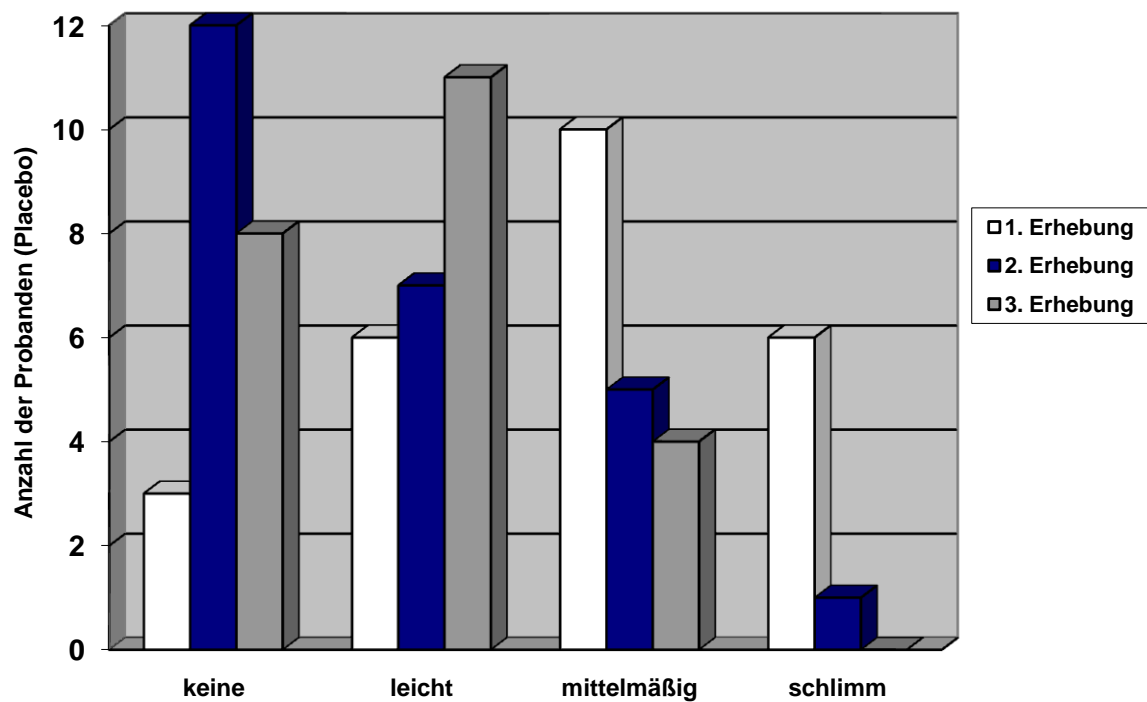


Abb. 25: Balkendiagramm der Kategorien der Trockenheit der Nase in der Placebogruppe.

<u>Erhebung</u>	<u>„keine“ bis „leicht“</u>	<u>„mittelmäßig“ bis „schlimm“</u>
1. (vor Salbe)	9	16
2. (60 Min. nach Salbe)	19	6
3. (zweite Visite)	19	4

Tab. 6: Angaben der Placebogruppe bei der Trockenheit der Nase.

3.7.3 Frage 3: „Schleimhautirritationen und –schmerzen“

Mit Hilfe der nächsten Frage haben wir eruiert, ob der Proband in der Nase bzw. auf der Schleimhaut Irritationen oder Schmerzen empfindet (s. Abb. 26 und 27 und Tab. 7 und 8). Der Mann-Whitney-U-Test Verumgruppe vs. Placebogruppe ergab bei der initialen Erhebung mittlere Ränge von 29.83 vs. 19.60 ($p < 0.01$), bei der zweiten Erhebung 25.07 vs. 21.93 ($p = 0.35$) und bei der dritten Erhebung 24.07 vs. 24.90 ($p = 0.79$). Folglich ist auch hier kein Anhalt anzunehmen, dass die Verum-Medikation zu mehr Irritationen oder Schmerzen auf der Nasenschleimhaut führt.

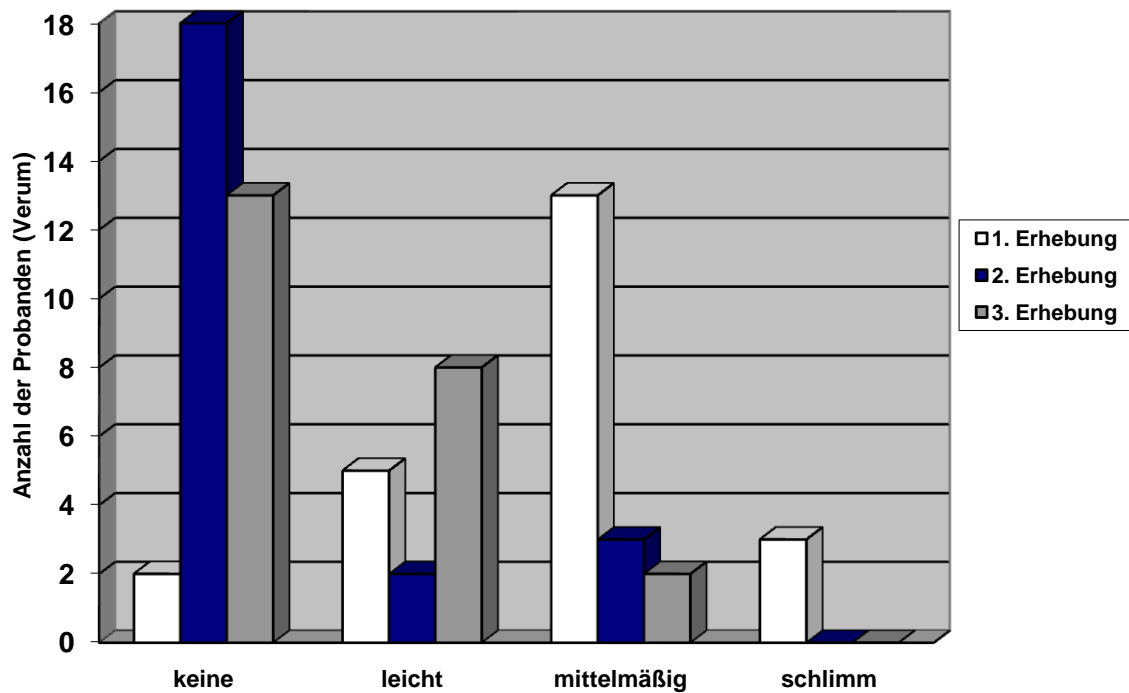


Abb. 26: Balkendiagramm der Kategorien der Schleimhautirritation und –schmerzen in der Verumgruppe.

Erhebung	„keine“ bis „leicht“	„mittelmäßig“ bis „schlimm“
1. (vor Salbe)	7	16
2. (60 Min. nach Salbe)	20	3
3. (zweite Visite)	21	2

Tab. 7: Angaben der Verumgruppe bezüglich Schleimhautirritation und –schmerzen.

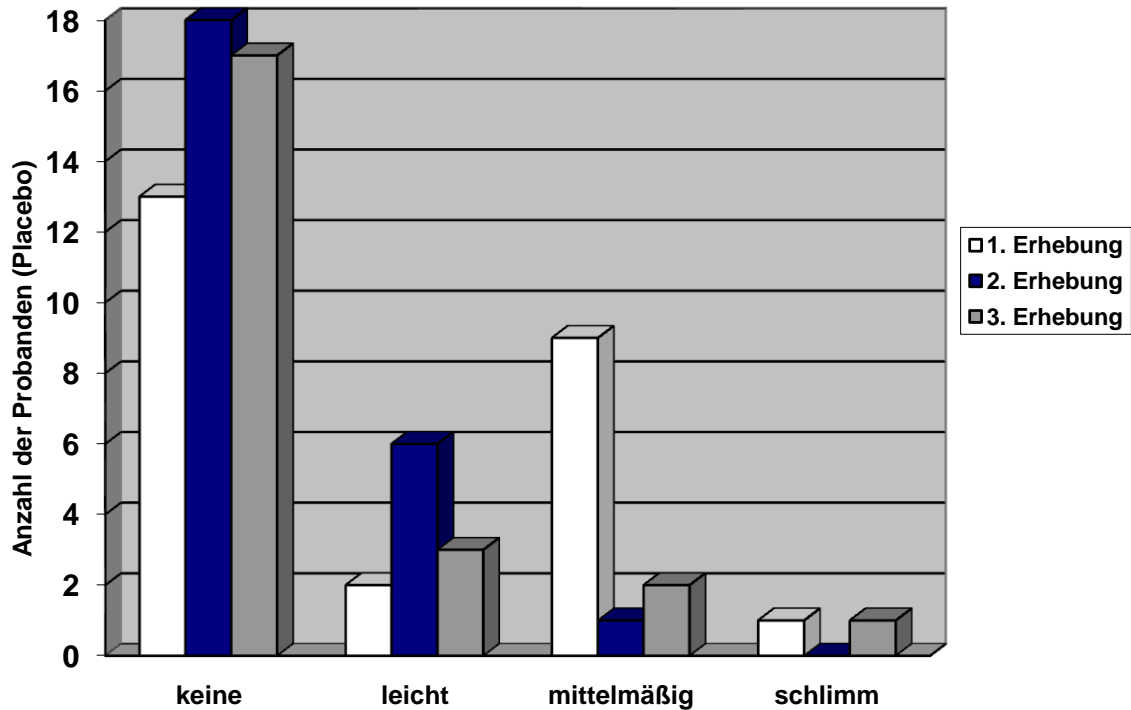


Abb. 27: Balkendiagramm der Kategorien der Schleimhautirritation und –schmerzen in der Placebogruppe.

Erhebung	„keine“ bis „leicht“	„mittelmäßig“ bis „schlimm“
1. (vor Salbe)	15	10
2. (60 Min. nach Salbe)	24	1
3. (zweite Visite)	20	3

Tab. 8: Angaben der Placebogruppe bezüglich Schleimhautirritation und –schmerzen.

3.7.4 Frage 4: „Jucken der Nasenschleimhaut“

Bei der vierten Frage ging es um die Selbsteinschätzung der Probanden, wie stark die Nasenschleimhaut juckt (s. Abb. 28 und 29 und Tab. 9 und 10). Der Mann-Whitney-U-Test ergab beim Vergleich Verumgruppe vs. Placebogruppe bei der initialen Erhebung mittlere Ränge von 27.52 vs. 21.72 ($p=0.14$), bei der zweiten Erhebung 24.11 vs. 22.89 ($p=0.74$) und bei der dritten Erhebung 27.22 vs. 22.00 ($p=0.13$). Es gibt also keinen Anhalt anzunehmen, dass die Verum-Salbe zu mehr Jucken der Nasenschleimhaut führt.

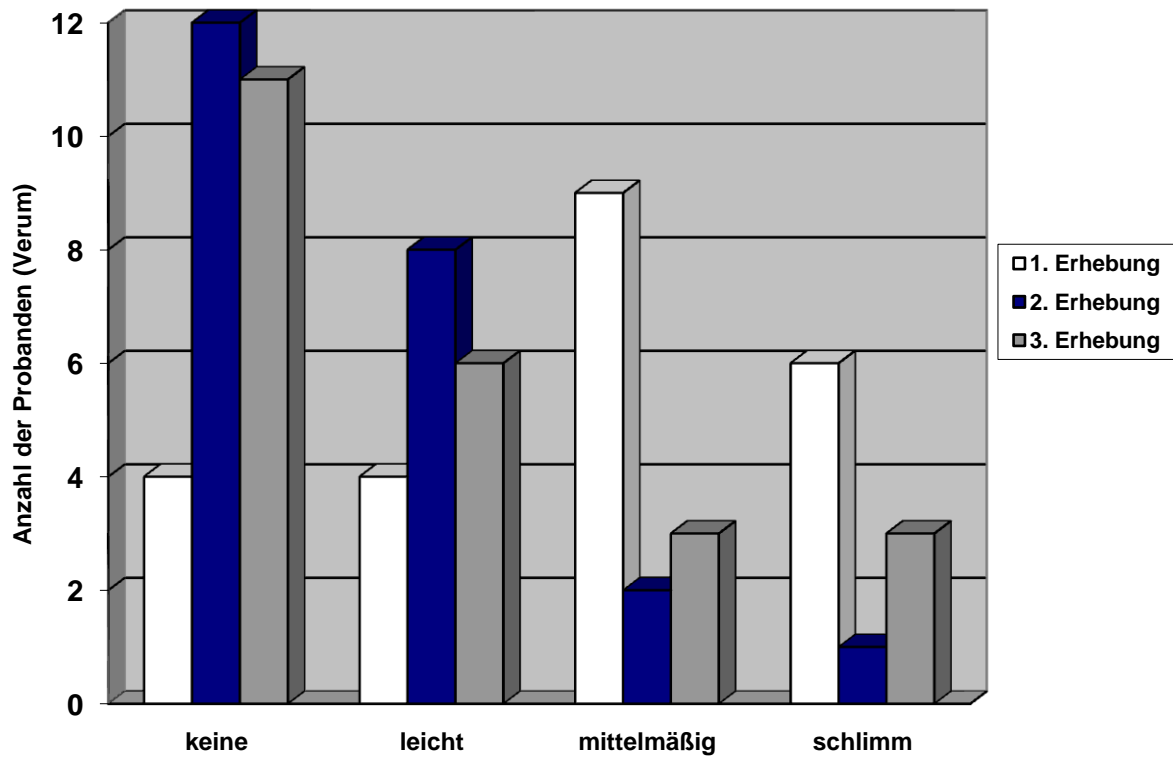


Abb. 28: Balkendiagramm der Kategorien des Nasenschleimhautjuckens der Verumgruppe.

<u>Erhebung</u>	<u>„keine“ bis „leicht“</u>	<u>„mittelmäßig“ bis „schlimm“</u>
1. (vor Salbe)	8	15
2. (60 Min. nach Salbe)	20	3
3. (zweite Visite)	17	6

Tab. 9: Angaben der Verumgruppe bezüglich Jucken der Nasenschleimhaut.

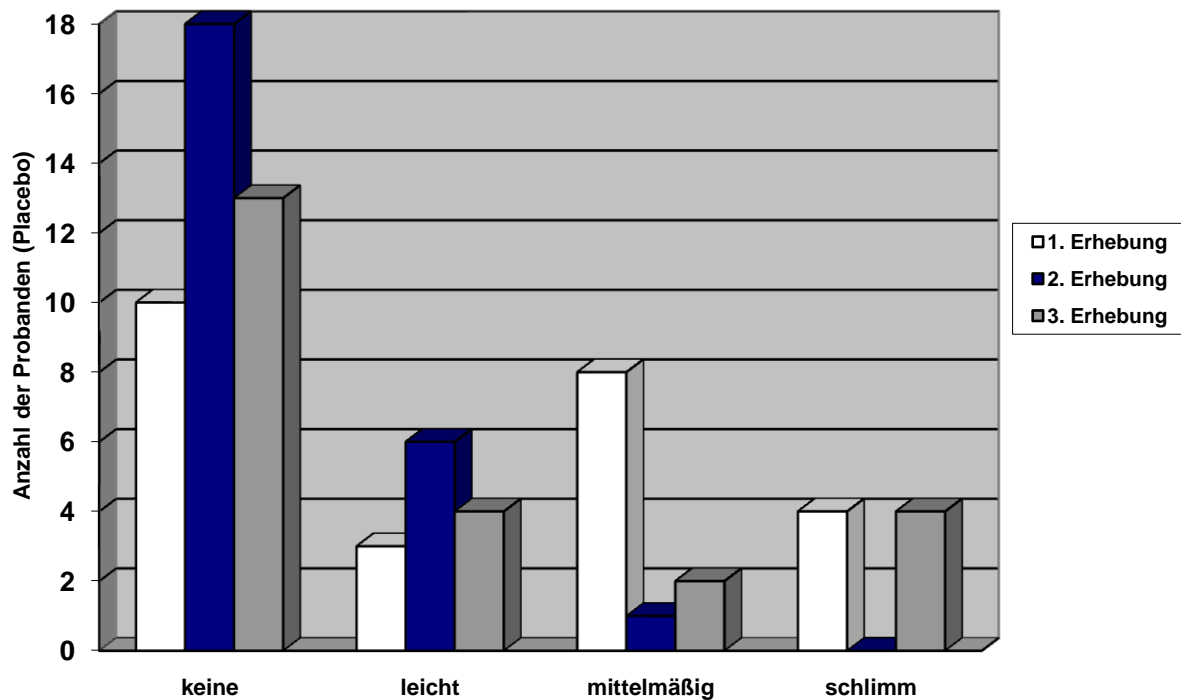


Abb. 29: Balkendiagramm der Kategorien des Nasenschleimhautjuckens in der Placebogruppe.

<u>Erhebung</u>	<u>„keine“ bis „leicht“</u>	<u>„mittelmäßig“ bis „schlimm“</u>
1. (vor Salbe)	13	12
2. (60 Min. nach Salbe)	24	1
3. (zweite Visite)	17	6

Tab. 10: Angaben der Placebogruppe bezüglich Jucken der Nasenschleimhaut.

3.7.5 Frage 5: „Riechminderung“

Mit dieser Frage wollten wir einschätzen, inwiefern die Verum-Salbe eine bei Naphazolin-haltigen Rhinologika typische unerwünschte Arzneimittelwirkung, die Verschlechterung des Geruchssinnes, verursacht (s. Abb. 30 und 31 und Tab. 11 und 12). Der Mann-Whitney-U-Test ergab beim Vergleich Verumgruppe vs. Placebogruppe bei der initialen Erhebung mittlere Ränge von 25.70 vs. 23.40 ($p=0.53$), bei der zweiten Erhebung 24.35 vs. 22.65 ($p=0.65$) und bei der dritten Erhebung 24.74 vs. 24.28 ($p=0.91$), so dass es keinen Anhalt für die Annahme eines Unterschieds zwischen Verum- und Placebosalbe gibt.

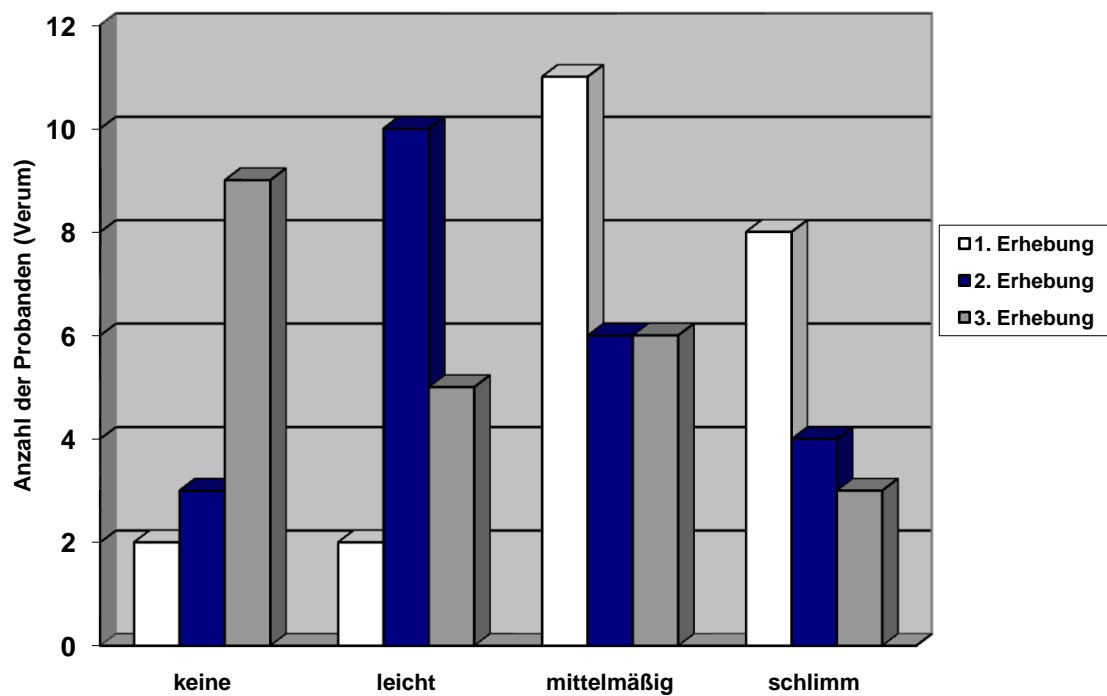


Abb. 30: Balkendiagramm der Kategorien der Riechminderung in der Verumgruppe.

<u>Erhebung</u>	<u>„keine“ bis „leicht“</u>	<u>„mittelmäßig“ bis „schlimm“</u>
1. (vor Salbe)	4	19
2. (60 Min. nach Salbe)	13	10
3. (zweite Visite)	14	9

Tab. 11: Angaben der Verumgruppe bezüglich der Riechminderung.

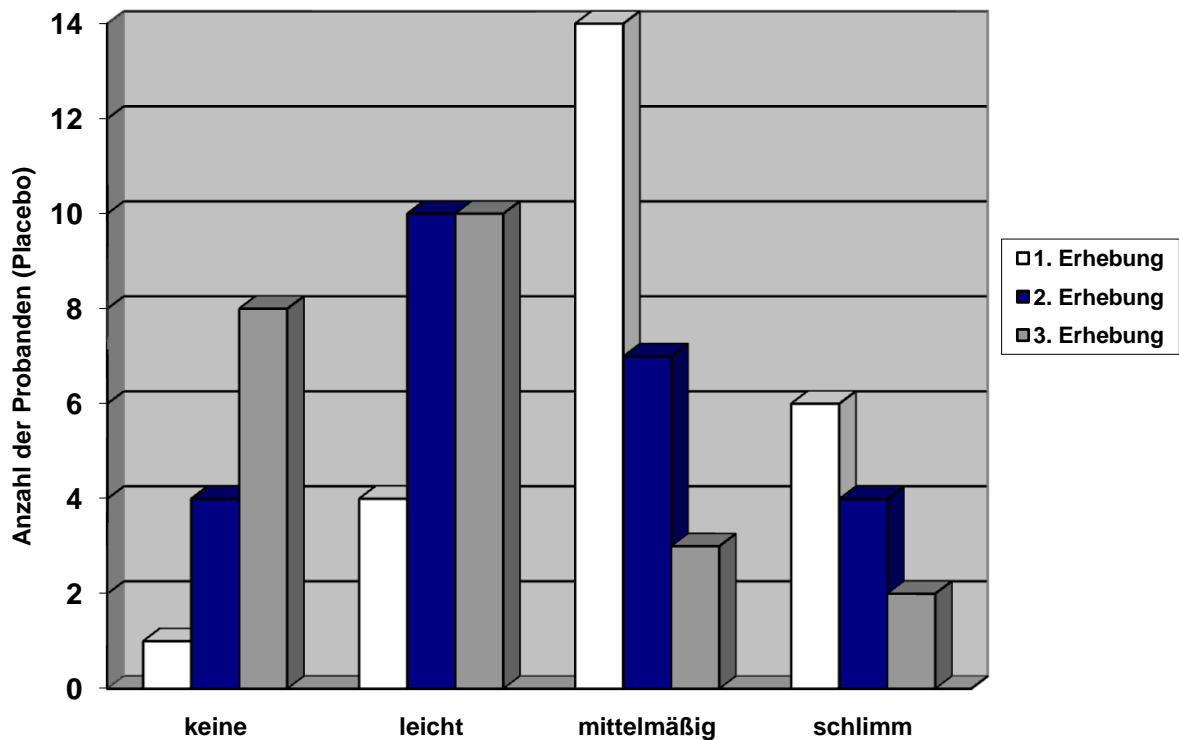


Abb. 31: Balkendiagramm der Kategorien der Riechminderung in der Placebogruppe.

Erhebung	„keine“ bis „leicht“	„mittelmäßig“ bis „schlimm“
1. (vor Salbe)	5	20
2. (60 Min. nach Salbe)	14	11
3. (zweite Visite)	18	5

Tab. 12: Angaben der Placebogruppe bezüglich der Riechminderung.

3.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

3.8.1 Allgemein

Die Naphazolin-typischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (s. Punkt 2.6.5) sind in der Verumgruppe mit 21.7 % nicht häufiger aufgetreten als in der Placebogruppe (26.1 %). Unter diesen Nebenwirkungen wurden Kopfschmerzen von den Probanden am häufigsten genannt (s. Tab. 13), ihr Anteil macht im Vergleich zur Gesamtheit der Naphazolin-typischen Nebenwirkungen in der Verumgruppe 57 % und in der Placebogruppe 75 % aus.

	<u>Kopfschmerzen</u>	<u>Jucken der Nasenschleimhaut</u>	<u>Epistaxis</u>	<u>Palpitation</u>	<u>Vertigo</u>
Verum	4 (17.4 %)	2 (8.7 %)	0	0	2 (8.7 %)
Placebo	6 (26.1 %)	0	1 (4.3 %)	1 (4.3 %)	0

Tab. 13: Von den Probanden berichtete „Nebenwirkungen“. Die Prozentangaben geben die relative Häufigkeit in der jeweiligen Gruppe an.

3.8.2 Auswirkungen auf den Blutdruck

Der Mittelwert vom Verhältnis des systolischen Druckes bei der zweiten Visite im Vergleich zur ersten betrug in der Verumgruppe 0.96 (± 0.01), des diastolischen Druckes 1.01 (± 0.02). Die entsprechenden Werte in der Placebogruppe lagen bei 0.97 (± 0.02) und 1.00 (± 0.02), so dass im Mittel keine Auswirkung der Verumsalbe auf den Blutdruck erkennbar ist. Betrachtet man die Daten bei den einzelnen Probanden (s. Abb. 32 bis 35), so ist erkennbar, dass bei einzelnen Probanden in der Verumgruppe zu einer Erhöhung des systolischen Blutdruckes um bis zu 10 % (entspricht 10 mmHg, Fall 15) kam. In der Placebogruppe kam es zu Erhöhungen um bis zu 17 % (entspricht 20 mmHg, Fall 31). Der Mann-Whitney-U-Test zeigt mit $p=0.86$ keinen signifikanten Unterschied.

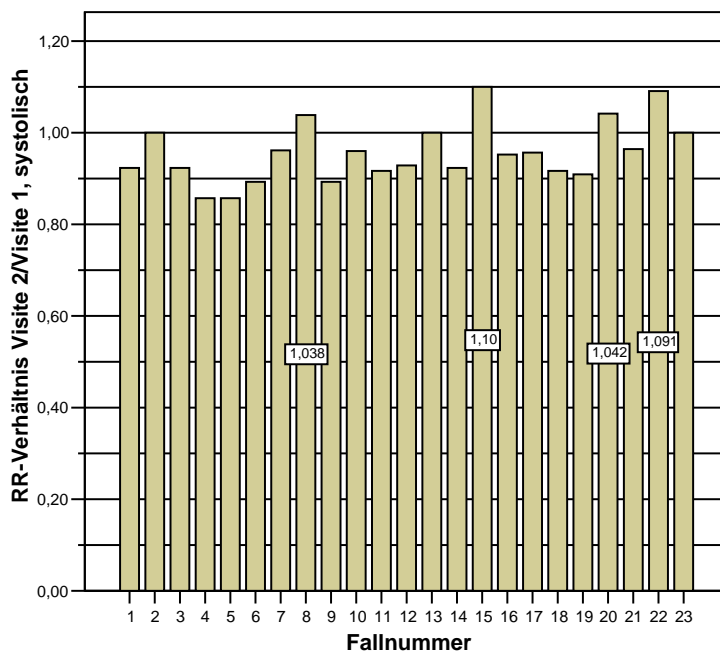


Abb. 32: Verhältnis des systolischen Blutdruckes bei Visite 2 zu Visite 1, Verumgruppe.

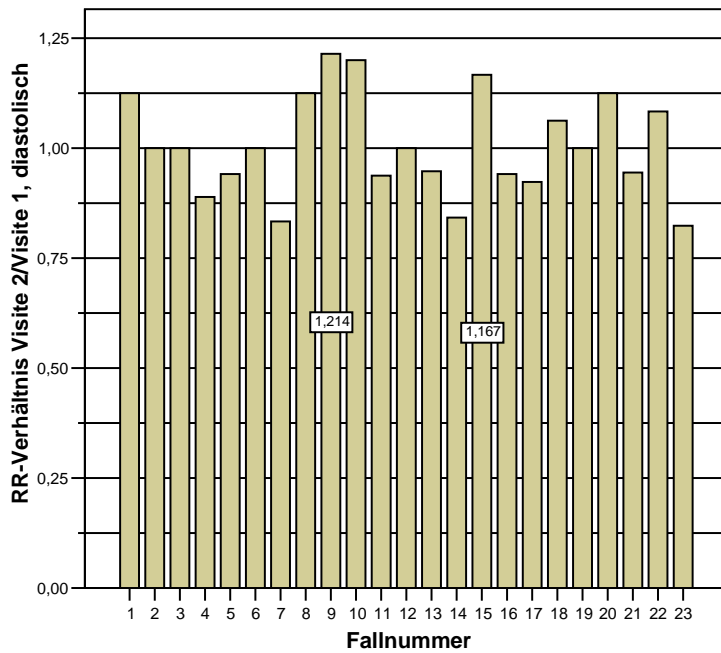


Abb. 33: Verhältnis des diastolischen Blutdruckes bei Visite 2 zu Visite 1, Verumgruppe.

Beim Vergleich der Entwicklung der diastolischen Blutdruckwerte (Abb. 33 und 35) ist ebenfalls zu erkennen, dass trotz der Mittelwerte der jeweiligen Gruppen um 1 bei einzelnen Fällen es zu beachtlichen Abweichungen kommen kann. So ist ein Anstieg des diastolischen Blutdruckes in der Verumgruppe um bis zu 21 % (entspricht 15 mmHg, Fall 9) zu erkennen, in der Placebogruppe um bis zu 19 % (entspricht 15 mmHg, Fall 43). Doch auch hier zeigt der Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0.89$).

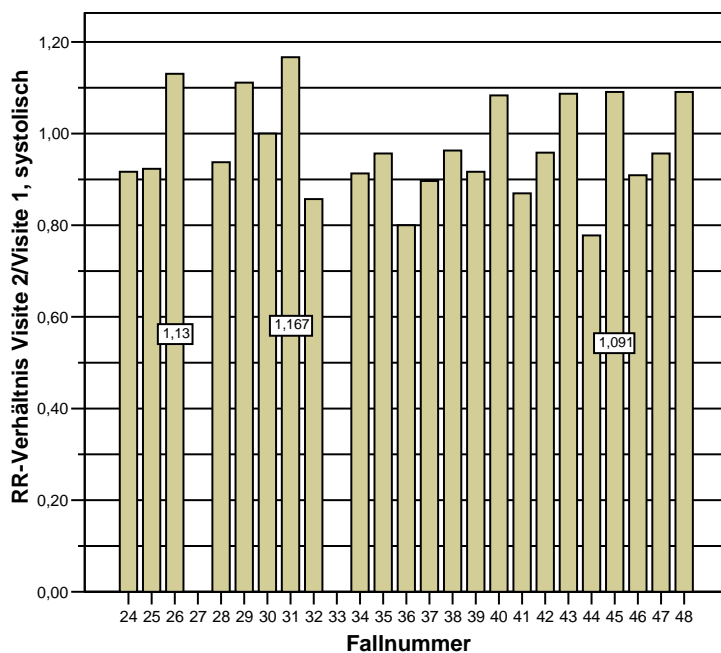


Abb. 34: Verhältnis des systolischen Blutdruckes bei Visite 2 zu Visite 1, Placebogruppe.

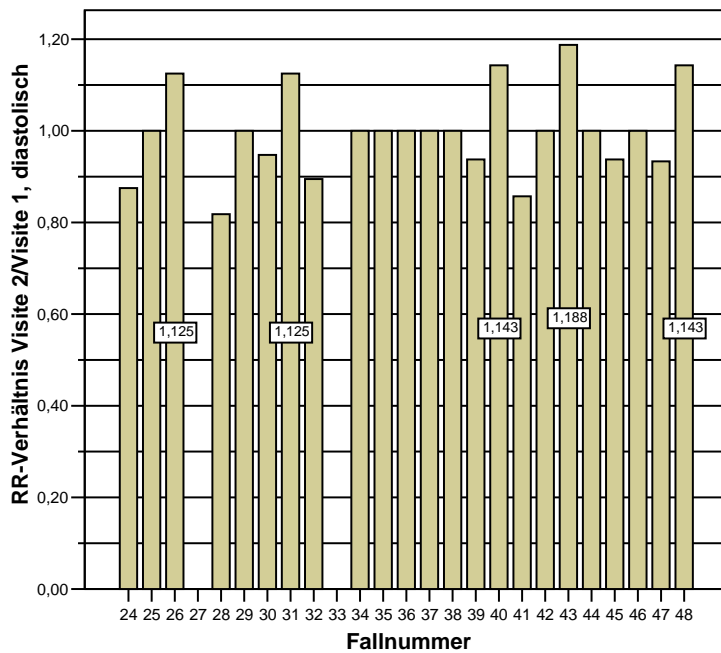
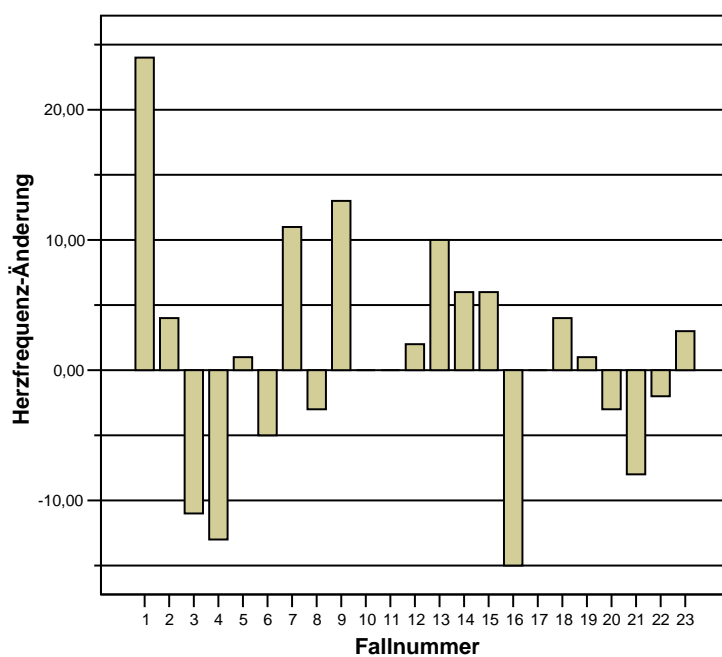


Abb. 35: Verhältnis des diastolischen Blutdruckes bei Visite 2 zu Visite 1, Placebogruppe.

3.8.3 Auswirkungen auf die Herzfrequenz und auf das EKG

Im Mittel registrierten wir in der Verumgruppe eine Zunahme der Herzfrequenz von der ersten zur zweiten Visite um 2.6 % (entspricht etwa 1 Schlag/min), und in der Placebogruppe eine Zunahme um 4.1 % (entspricht etwa 2 Schlägen/min). Diese minimalen Unterschiede und der Mann-Whitney-U-Test mit $p=0.46$ zeigen, dass es keinen Anhalt gibt anzunehmen, dass die Herzfrequenz bei der topischen Anwendung der



Naphazolinhydrochlorid-haltigen Salbe negativ beeinflusst würde. Es wurden bei keinem Probanden bei der zweiten Visite Auffälligkeiten im EKG beobachtet.

Abb. 36: Absolute Herzfrequenz-Änderung von Visite 1 auf Visite 2 in der Verumgruppe.

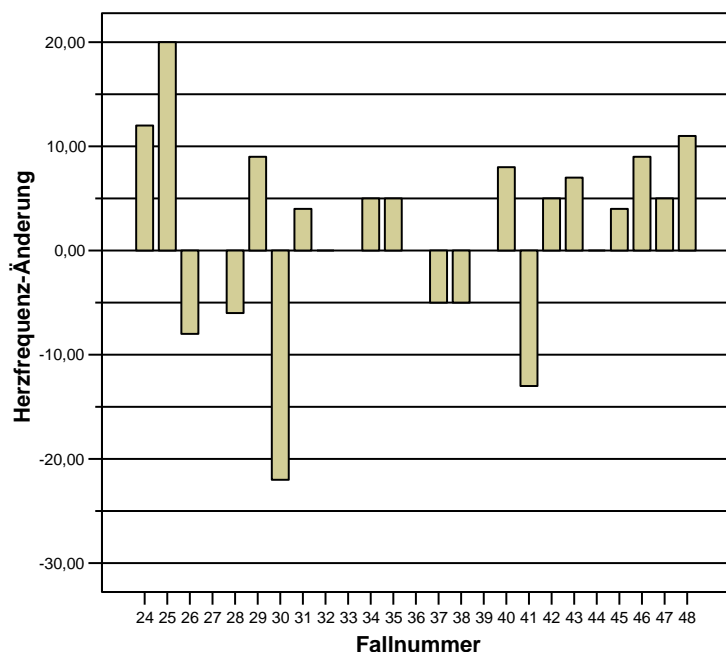


Abb. 37: Absolute Herzfrequenz-Änderung von Visite 1 auf Visite 2 in der Placebogruppe.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei der Verumgruppe nicht häufiger auftraten als in der Placebogruppe.

3.9 Compliance/Medikamentenverbrauch

Als compliant wurden Probanden definiert, deren Gesamtverbrauch an Studienmedikation zwischen 0.57 g und 0.86 g betrug. Bei der standardisierten Anwendung (1 cm der Salbe in jede Nasenöffnung, drei Mal pro Tag in einem Abstand von mindestens vier Stunden, fünf Tage lang) würden die Probanden 713.1 mg der Studienmedikation verbrauchen. Wenn man diese Masse als 100 % nimmt, entsprechen die Grenzwerte für compliante Probanden 80 % bzw. 120 %. In diesem Bereich sollte der Studienmedikationsverbrauch der Probanden während der gesamten Studiendauer liegen. Die Compliance lag in der Placebogruppe bei 47.8 % (vgl. Abb. 35) und in der Placebogruppe bei 16 %.

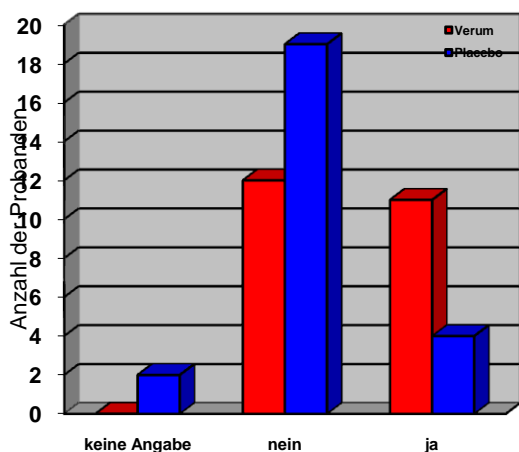


Abb. 38: Anteil der complianten und nicht-complianten Probanden in der Verum- und Placebogruppe. In Letzterer konnte die zweite Visite bei zwei Probanden nicht durchgeführt werden.

3.10 Fragebogen „Effektivität und Tolerabilität“

Beim Fragebogen „Effektivität und Tolerabilität“ wurden die Ausprägung der Symptome, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Behandlung durch den Untersucher eingeschätzt. Auch die Probanden gaben ihre Einschätzung bezüglich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit an.

3.10.1 Einschätzung der Wirksamkeit durch Untersucher und Probanden

Im Balkendiagramm (s. Abb. 39 und 40) zeigt sich optisch zunächst weder bei der Arzt- noch bei der Probandeneinschätzung eine eindeutige Überlegenheit für Verum oder Placebo. Der Untersucher schätzt die Wirksamkeit des Placebos häufiger besser ein als die des Verums, wohingegen die Probanden das Verum häufiger als „sehr gut“, aber auch häufiger als „sehr schlecht“ einschätzen. Beim Mann-Whitney-U-Test ergeben sich beim Vergleich Verum vs. Placebo bei der Einschätzung durch den Untersucher mittlere Ränge von 26.74 vs. 20.26 ($p=0.09$) und bei der Einschätzung durch die Probanden 24.02 vs. 22.98 ($p=0.79$). Ein niedrigerer mittlerer Rang bedeutet eine bessere Wirksamkeit. Aufgrund dieser Ergebnisse kann nicht angenommen werden, dass die Verumsalbe eine bessere Wirksamkeit zeigt als die Placebosalbe.

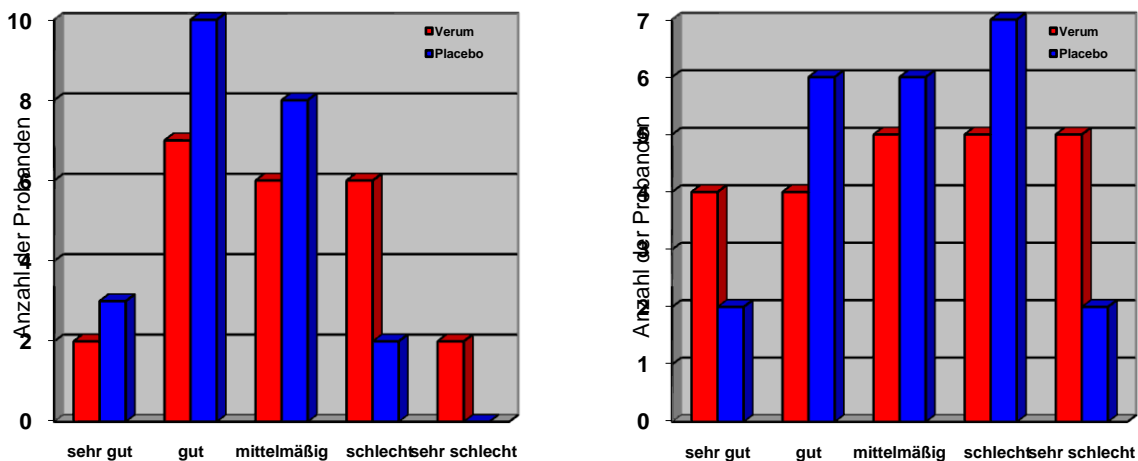


Abb. 39 und 40: Einschätzung der Wirksamkeit durch den Untersucher (links) und durch die Probanden (rechts).

3.10.2 Einschätzung der Symptome durch den Untersucher

Bei der Einschätzung der Ausprägung der Symptome durch den Untersucher während der zweiten Visite ergab der Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich Verumgruppe vs. Placebogruppe mittlere Ränge von 27.46 vs. 19.54 ($p < 0.05$). Dies zeigt einen signifikanten Unterschied zu Gunsten der Placebogruppe.

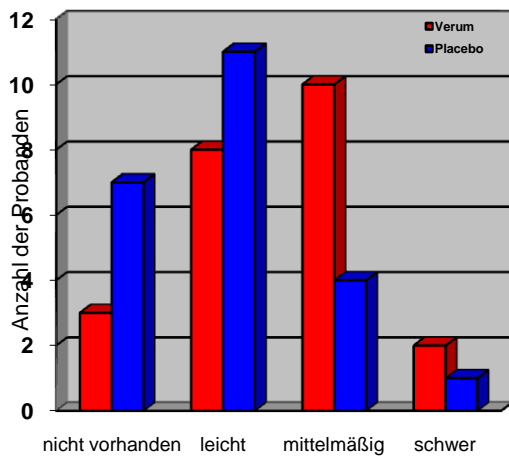


Abb. 41: Einschätzung der Symptome durch den Untersucher.

3.10.3 Einschätzung der Verträglichkeit durch Untersucher und Probanden

Hierbei kam es erneut zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Beim Mann-Whitney-U-Test ergaben sich bei der Untersuchereinschätzung mittlere Ränge von 24.61 vs. 22.39 ($p = 0.54$), die Probandeneinschätzung fiel mit 21.76 vs. 25.24 ($p = 0.34$) zugunsten der Verumgruppe etwas besser aus.

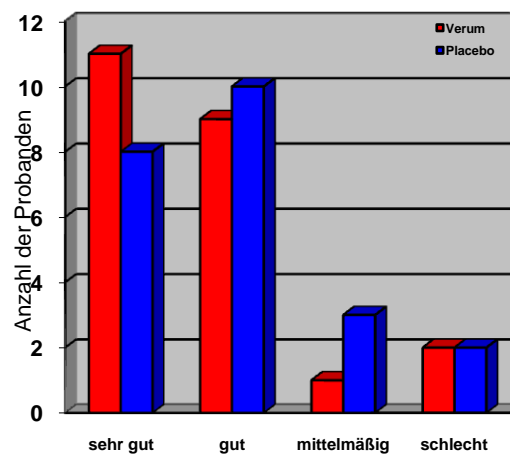
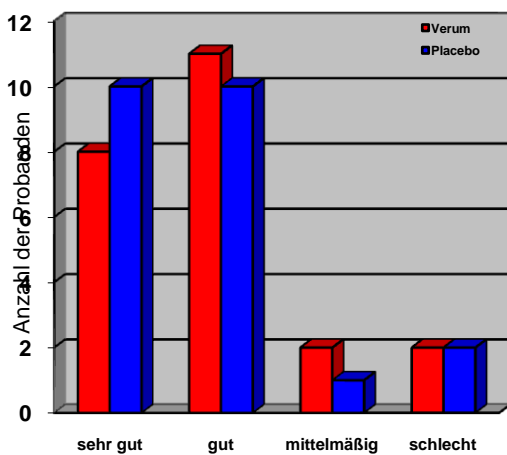


Abb. 42 und 43: Einschätzung der Verträglichkeit durch den Untersucher (links) und durch die Probanden (rechts).

3.11 Ausweichmedikation

Die Ausweichmedikation wurde in der Verumgruppe von 4, in der Placebogruppe von 2 Probanden verwendet. Der eigentliche Verbrauch aber ist mit 4.58 g bzw. 4.40 g annähernd gleich.

3.12 Saccharintransportzeit

Die Saccharintransportzeit war bei allen Probanden, bei denen die zweite Visite durchgeführt wurde, ohne pathologischen Befund. Bei zwei Probanden konnte der Test jedoch nicht durchgeführt werden. Wir haben somit keinen Anhalt anzunehmen, dass die Naphazolin-haltige Nasensalbe eine wesentliche, klinisch relevante Herabsetzung der mukociliären Clearance der Nasenschleimhaut bewirkt.

3.13 Labor

Bei einer Frau aus der Placebogruppe wurde bei der zweiten Visite eine Erhöhung der Leukozyten auf 16.3 G/l festgestellt. Darüberhinaus gab es keine Auffälligkeiten, so dass es auch hier keinen Anhalt gibt anzunehmen, dass die Naphazolin-haltige Salbe die Blutwerte beeinflusst.

4 Diskussion

4.1 Wirksamkeit der Naphazolin-haltigen Nasensalbe

4.1.1 Wirksamkeit anhand der AR-Messwerte

Lokal applizierte Vasokonstriktoren zur Abschwellung von Schleimhäuten blicken auf eine lange Geschichte zurück [1]. Ihre Wirksamkeit wurde in diversen Veröffentlichungen und Studien nachgewiesen [32, 35]. In der vorliegenden Studie haben wir die Wirksamkeit daran gemessen, ob sich die integrierten Flächen unterhalb der Kurve über 90 Minuten, die wir mittels der Messwerte der AR erhalten haben, signifikant unterscheiden. Dabei haben wir die bei beiden Seiten gemessenen MCA-Werte addiert, um so eine Aussage machen zu können über die Engstelle, die insgesamt die Luftaufnahme über die Nase bei den Probanden behindert.

Betrachtet man die beiden Kurven (s. Abb. 13, S. 34) in ihrem Verlauf, so kann man sie zunächst in zwei Phasen einteilen: Die erste Phase von 0 bis 45 Minuten, und die zweite von 45 bis 90 Minuten. In Phase 1 zeigt sich eine optische Überlegenheit der Verum-Salbe mit einem initialen MCA-Anstieg vom Ausgangswert. Dieser ist offensichtlich durch den Wirkstoff ausgelöst, da im Vergleich dazu die Kurve der Placebo-Salbe fällt. Nun kann dieser Abfall plausibel damit erklärt werden, dass die Salbe selber zu einer gewissen Obstruktion führt. Jedoch ist dieser Effekt bei der Verum-Salbe genauso vorhanden, nur dass dort der abschwellende Effekt von Naphazolin diesen überwiegt und deswegen der obstruktive Effekt der Salbe (da er in beiden Gruppen vorkommt) zwar erwähnt werden sollte, aber weiterhin nicht berücksichtigt zu werden braucht. Der kurzzeitige Abfall der MCA-Werte der Verumgruppe um die 20. Minute ist überraschend, womöglich ist hier eine kurzzeitige reaktive Hyperämie in Erscheinung getreten. Um die 20. Minute herum steigen im Mittel die MCA-Werte der Placebogruppe an. Dies kann auf zwei Effekte zurückgeführt werden: Zu einem Teil wird die Salbe resorbiert, zum anderen wird sie liquider. Beide Effekte führen zu einem größeren MCA. Der initiale Anstieg der mittleren MCA-Werte der Verumgruppe ist mit den bisher publizierten Daten [34, 35] vereinbar, wonach die vasokonstriktorische Wirkung ca. 10 Minuten nach Verabreichung eintritt. Jedoch werden für die Wirkungsdauer zwei bis sechs Stunden angegeben. Bei den uns vorliegenden Werten zeigt sich ab der 45. Minute ein praktisch identischer Kurvenverlauf mit der Placebogruppe. Corey [15] fand mittels der AR bei einem Kollektiv bestehend aus Allergikern 10 Minuten nach Applikation von 1 % Phenylephrin eine Zunahme der MCA um 24.6 % (± 20.8 %). In der vorliegenden

Studie ergibt sich in der Verumgruppe 10 Minuten nach Applikation der Verumsalbe eine MCA-Zunahme um 8.8 % (± 7.3 %).

Zu all diesen Betrachtungen muss aber auch hinzugefügt werden, dass wir nur die Messpunkte und nicht die extrapolierten Verbindungslinien tatsächlich auch gemessen haben (s. Punkt 2.2; Aufbau und Ablauf der Studie). Zwischen den Messpunkten wurde ein linearer Verlauf der MCA-Werte angenommen. So könnte sich zum Beispiel zwischen der 60. und 90. Minute in beiden Gruppen auch eine Veränderung der MCA-Werte ergeben haben, die wir aufgrund der Datenerfassungsabstände im gegebenen Falle nicht registrieren konnten.

Die optische Überlegenheit der Naphazolin-haltigen Salbe bei den gemessenen Werten bestätigt auch die leicht größere AUC der Verumgruppe mit 40.6 cm^2 ($\pm 4.0 \text{ cm}^2$) gegenüber 39.1 cm^2 ($\pm 4.2 \text{ cm}^2$) der Placebogruppe. Dieser Unterschied kann jedoch nicht als signifikant angesehen werden ($p=0.80$).

Die seitengetrennte Betrachtung (s. Abb. 15, S. 35 und Abb. 16, S. 37) zeigt, dass bei unseren Probanden die Schleimhaut auf der linken Seite eine deutliche Reaktion zeigt im Gegensatz zur rechten Nasenseite. Wenn man links bei der Verumgruppe den relativen Anstieg in den ersten 10 Minuten im Vergleich zum Ausgangswert berechnet (+17 %) und diesen mit dem selben Verhältnis bei der Placebogruppe vergleicht (-9 %), dann ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p<0.05$) zu Gunsten der Verumgruppe und somit der Naphazolinhydrochlorid-haltigen Salbe. Dies ist zumindest ein partieller Erfolg, denn auch wenn nur auf der einen Seite der Patient besser Luft bekommt, ist es ja eine Besserung zur vorherigen Situation.

Doch wie ist der unterschiedliche Verlauf der Graphen der beiden Nasenseiten zu erklären? Gewisse individuelle Unterschiede sind natürlich gegeben, viele Menschen bekommen über die eine Nasenseite wesentlich besser Luft als über die andere und am meisten hätte uns eine absolute Symmetrie der Messwerte beider Seiten überrascht. Wir haben jedoch einen zumindest tendenziell ähnlichen Verlauf erwartet. Dass dies nicht eingetreten ist und auf der rechten Seite auch in der Verumgruppe die mittleren MCA-Werte und somit die AUC sinken, kann man nur auf einen statistischen Zufall aufgrund der relativ kleinen Fallzahl zurückführen. Weiterhin ist es uns bekannt, dass wir alles andere als vollkommen symmetrisch sind, und das weder anatomisch noch funktionell. So wurden bei Untersuchungen des nasalen Zyklus diesbezüglich auch „einseitige“ Patienten beobachtet, bei denen sich der (zumindest in der Vorstellung der meisten Mediziner, den Verfasser dieser Arbeit vor der Literaturrecherche inbegriffen) auf beiden Seiten erwartete Nasenzyklus nur

auf der einen Seite zeigen wollte [21]. Und dies bei immerhin 7 von 16 untersuchten Probanden.

Zum Vorkommen und zur Relevanz des nasalen Zyklus sind unterschiedliche Aussagen vorhanden. In einer Studie mit 16 untersuchten Probanden [21] war der klassische nasale Zyklus (periodische Änderungen der Nasenluftpassage beider Seiten, reziproke Änderungen der beiden Seiten, gleiche Frequenz und Amplitude der Änderungen) bei 2 Probanden nachweisbar vorhanden, unilaterale rhythmische Änderungen fanden sich bei 7 Probanden, und das auch erst, nachdem die statistischen Suchkriterien gelockert wurden. In einer anderen Studie mit 6 Probanden wurde der sog. klassische nasale Zyklus bei 3 der Probanden nachgewiesen, bei 2 Probanden erkannte man einen nicht-klassischen Zyklus und bei einem Probanden keinen Nasenzyklus [20]. 2003 wurde der klassische Nasenzyklus in einer Studie mit 10 Probanden [72] mittels Rhinomanometrie bei 5 Probanden und mittels AR bei 2 Probanden nachgewiesen, wobei alle Probanden spontane MCA- und Nasenwiderstands-Fluktuationen zeigten.

Letzten Endes sind wir davon ausgegangen, dass der nasale Zyklus die Messergebnisse nur unwesentlich beeinflussen wird, da sich diese Verteilung bei entsprechender Fallzahl auf die beiden Gruppen verteilt. Dazu kommt, dass wir die Ergebnisse der beiden Nasenseiten addiert haben. Dadurch müsste auch die Auswirkung des Nasenzyklus, soweit tatsächlich relevant, noch mehr beherrschbar sein.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse dadurch beeinflusst worden sind, dass Patienten sowohl mit akuter als auch mit allergischer Rhinosinusitis in die Studie eingeschlossen wurden. Corey [15] hat zwar bei Allergikern und Nicht-Allergikern einen signifikanten Unterschied in der Wirkung von abschwellenden Sympathomimetika gefunden, der sich beim ersten Abfall des Rhinogramms nach der Nasenklappe (also genau dort, wo wir auch unsere Messwerte entnahmen) manifestierte. Er verglich jedoch eine Gruppe von Allergikern, die eine starke Behinderung der Nasenatmung zeigten, mit einer Gruppe von Probanden, die keine bis sehr milde Symptome hatten. Dass die nicht oder nur leicht geschwollene Schleimhaut der Probanden ohne Symptome eine geringere abschwellende Reaktion zeigt als die massiv entzündete der Allergiker, ist wohl keine große Überraschung. In der vorliegenden Studie zeigten sowohl die Nicht-Allergiker als auch die Allergiker eine starke Behinderung der Nasenatmung. Es ist zwar nicht auszuschließen, dass die beiden Untergruppen eine gering unterschiedlich starke Abschwellung der Nasenschleimhaut zeigen, doch es ist unwahrscheinlich, dass dieser Effekt (soweit vorhanden) die Ergebnisse tatsächlich beeinflusst hat.

Um eine Aussage über die längere, jedoch sinnvolle (vergleiche unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei einer Therapiedauer von > 5 Tagen) Therapie zu treffen, haben wir die bei der zweiten Visite gemessenen MCA-Werte in Relation zu den initialen, noch vor Anwendung der Studienmedikation gemessenen MCA-Werten gesetzt. Dabei wurde zwar bei der Verumgruppe ein Anstieg der minimalen Schnittfläche um 16 % registriert, jedoch gab es in der Placebogruppe einen Anstieg um 17 %. Die langfristige Wirkung konnte daher in dieser Studie nicht bestätigt werden, oder diese Zunahmen sind ein Effekt der Salbengrundlage.

4.1.2 Wirksamkeit anhand Probanden- und Untersuchereinschätzung

Während der ersten Visite wurde das subjektive Wohlbefinden der Probanden mittels eines Fragebogens (s. Punkt 3.7, S. 40) vor und 60 Minuten nach Applikation der Studienmedikation festgehalten. Bei der ersten Frage konnten die Probanden ihre Selbsteinschätzung angeben, wie gut sie durch die Nase Luft bekommen (von „sehr gut“ bis „sehr schlecht“). Wie den Balkendiagrammen in den Abbildungen 22 und 23 (S. 41 und 42) zu entnehmen ist, zeigt sich in der Verumgruppe bereits 60 Minuten nach Anwendung der Naphazolinhydrochlorid-haltigen Salbe eine Verlagerung der Probandenangaben von „schlecht“ bis „sehr schlecht“ (15 Angaben bei der ersten Erhebung) in die Kategorien „gut“ bis „mittelmäßig“ (16 Angaben bei der zweiten Erhebung). Anders ausgedrückt: Betrachtet man die Balkengrößen der unterschiedlichen Erhebungen (und damit äquivalent die Angaben der Probanden in der jeweiligen Kategorie), so nehmen diese in den Kategorien „sehr gut“ bis „mittelmäßig“ zu. Im Gegensatz dazu nehmen sie in den Kategorien „schlecht“ bis „sehr schlecht“ ab. Dieser Trend bleibt größtenteils bis zum Ende der Studie (dritte Erhebung bei der zweiten Visite) erhalten. Dieser Effekt ist aber in praktisch gleicher Ausprägung auch bei der Placebogruppe zu finden.

Womöglich ist dieses Ergebnis gar nicht so überraschend: Bei subjektiven Einschätzungen kann es durchaus sein, dass zwei Probanden dieselbe Situation unterschiedlich bewerten und somit der eine „gut“ und der andere „schlecht“ angibt. Häufig ist auch die bisherige Erfahrung der Probanden eine Fehlerquelle: Jemand, der häufiger mit stark verstopfter Nase zu kämpfen hat, hat sich möglicherweise schon an diesen Zustand gewöhnt und schätzt die momentane Situation eher positiv ein. Befinden sich mehr von solchen Probanden in der Placebogruppe, maskieren sie die Wirksamkeit der untersuchten Salbe. Dazu kommt die bekannte „Tendenz zur Mitte“, so dass bei den fünf auswählbaren Kategorien die wenigsten eine der beiden Extrem-Kategorien („sehr gut“ und „sehr schlecht“) angeben. Dies bestätigt sich auch in den Balkendiagrammen. Letztendlich bleiben dann aus

dem anfänglichen Spektrum von fünf nur noch drei Kategorien, mit deren Hilfe man nur schwer Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufzeigen kann.

Bei der zweiten Visite haben die Probanden darüber hinaus einen Fragebogen erhalten, in dem sie direkt zur Wirksamkeit Stellung nehmen mussten. Auch die Untersucher haben ihre Einschätzung angeben müssen. Die gewonnenen Daten geben aber keinen Anhalt anzunehmen, dass die Verumsalbe wirksamer ist als die Placebosalbe.

Bei der Einschätzung der Ausprägung der Symptome wurde sogar ein signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zu Gunsten der Placebogruppe gefunden. Diesen kann man aber nur auf einen statistischen Zufall zurückführen.

Trotz der Ergebnisse kann nicht gefolgert werden, dass die untersuchte Nasensalbe keine Wirksamkeit zeigt, denn diese wurde ja bei unterschiedlichen Studien und Veröffentlichungen (unter anderem bei der Zulassungsstudie der hier getesteten Nasensalbe) bestätigt. Jedoch kann mit diesen, für die statistische Auswertung sicherlich nicht ausreichend großen Stichproben, die Wirksamkeit nicht bestätigt werden. Zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit muss noch hinzugefügt werden, dass die Compliance der Probanden sehr zu wünschen übrig ließ (47.8 % in der Verumgruppe und 16 % in der Placebogruppe). Sowohl wenn der Proband zu wenig (2 Probanden oder 8.7 %) oder wenn er zu viel (10 Probanden oder 43.5 %) der Verumsalbe verwendet, verfälscht er das Ergebnis. Auf die Ergebnisse der ersten Visite trifft dies nicht zu: Dort wurden die Probanden immer vom Untersucher angewiesen, wie sie die Salbe zu benutzen haben.

4.1.3 Korrelation zwischen der Ausprägung der Symptome und den AR-Messwerten

Auch in dieser Studie zeigte die akustische Rhinometrie, dass sie zur Objektivierung der Ausprägung der Symptome der Probanden geeignet ist. Die Korrelationskoeffizienten von bis zu -0.29 ($p < 0.05$) zeigen, dass die gewonnenen Messwerte nicht nur zur Datengewinnung geeignet sind, sondern tatsächlich helfen, den Leidensdruck der Patienten einzuschätzen. Dies unterstreicht neben den bisherigen Studien [16, 17, 42] erneut den Stellenwert der AR.

4.2 Sicherheit

Als nächster wichtiger Punkt hat uns die Sicherheit der Naphazolinhydrochlorid-haltigen Nasensalbe interessiert. Daten bezüglich der Sicherheit von Naphazolin-haltigen lokal applizierten Medikamenten auf wässriger Basis gibt es zwar [32, 35, 43], doch wie verhält es sich mit diesem Kriterium bei der lipidbasierten Applikation? Für die meisten schwerwiegenden Zwischenfälle, im schlimmsten Falle Intoxikationen bei der Verwendung

von Naphazolin-haltigen Präparaten gibt es zwei häufige Gründe: Erstens die versehentliche perorale Gabe beziehungsweise Aufnahme [51, 53], zweitens die Verwendung von Naphazolin-getränkten Tupfern zur Förderung der Blutstillung bei hals-nasen-ohrenärztlichen Operationen [32, 58]. In beiden Fällen gelangt der Wirkstoff, der eigentlich zur topischen Anwendung auf Schleimhäuten bestimmt ist, in toxischen Mengen in den Blutkreislauf. Die in der vorliegenden Studie untersuchte Naphazolinhydrochlorid-haltige Nasensalbe verursachte keine schweren Zwischenfälle (die für die Probanden zum Teil unangenehme unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind im nächsten Punkt separat abgehandelt). Ein Proband brach die Studie wegen eines Asthmaanfalls ab, doch er war der Placebogruppe zugeordnet. Die Daten der vorliegenden Studie bieten also keinen Grund zur Annahme, dass das untersuchte lipidbasierte Präparat zu schweren, gefährlichen Zwischenfällen führt. Eine interessante Überlegung ist des Weiteren, inwiefern die Applikation in Form einer Salbe die Wahrscheinlichkeit der versehentlichen peroralen Gabe verringert. In der wissenschaftlichen Literatur jedenfalls beziehen sich die Beschreibungen von Intoxikationen mit Naphazolin allesamt auf die Applikationsform in der wässrigen Lösung. Ein typisches Beispiel ist das unbeaufsichtigt spielende Kind, das sich aus dem Nasentropfenfläschchen mit dem Medikament peroral vergiftet [51]. In flüssiger Form kann man das Medikament (natürlich mit einer Prise Unverantwortung und Unwissenheit seitens der Eltern) relativ leicht mit anderen, in Tropfenform vertriebenen Medikamenten verwechseln. Bei einer Salbe wird man sich wohl noch einmal überlegen, ob man diese tatsächlich z. B. einem Kind per os gibt.

4.3 Verträglichkeit

Die Verträglichkeit der Naphazolinhydrochlorid-haltigen Nasensalbe verglichen mit der Placebosalbe ergab ein positives Bild: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die den Patienten belasten, traten in der Placebogruppe (26.2 %) etwas häufiger auf als in der Verumgruppe (21.7 %). In der Verumgruppe wurde am häufigsten über Kopfschmerzen geklagt (s. Tab. 13, S. 51), gefolgt von Jucken der Nasenschleimhaut und Vertigo. Dass auch in der Placebogruppe die Probanden über „Nebenwirkungen“ klagten, kann man folgenderweise erklären: Einerseits trat hier der Noceboeffekt in Erscheinung, andererseits ist davon auszugehen, dass nicht alle Nebenwirkungen tatsächlich von eingenommenen Medikamenten verursacht werden (man kann auch Kopfschmerzen oder Schwindel haben ohne dass ein Medikament dies verursachen würde). Dies wiederum bedeutet, dass in der Verumgruppe die Anzahl der tatsächlich durch die Naphazolinhydrochlorid-haltige Salbe verursachten Nebenwirkungen in Wahrheit noch niedriger ist, als von den Probanden

angegeben. In der Literatur wird bezüglich der Kopfschmerzen z. B. meistens von „seltenen Fällen“ oder „Einzelfällen“ gesprochen [35].

Auch durch die hals-nasen-ohrenärztliche Untersuchung und die weiteren Basisuntersuchungen (Blutdruck, Puls, EKG, Labor) haben wir keine negative Beeinflussung der Naphazolinhydrochlorid-haltigen Salbe erkannt. Der Vergleich von Blutdruck und Herzfrequenz während der ersten und der zweiten Visite ergab im Durchschnitt in der Verumgruppe keinen Hinweis darauf, dass die Verumsalbe eine Erhöhung des systemischen Blutdruckes oder eine Beeinflussung der Herzfrequenz bewirkt. Zwar sind sowohl Blutdruck- als auch Herzfrequenzanstiege und -abnahmen bei einzelnen Verumprobanden eingetreten, doch kann man diese genauso in der Placebogruppe erkennen, so dass man von im Normbereich liegenden Schwankungen ausgehen kann. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den bisherigen Erkenntnissen [43]. Eine Erhöhung des Blutdruckes oder der Herzfrequenz, die auf eine größere, klinisch relevante Resorption über die Nasenschleimhaut hindeuten würde, haben wir folglich nicht feststellen können.

Reizbildungs- und Erregungsleitungsstörungen haben wir zur zweiten Visite bei keinem Probanden beobachtet. Das Labor war bei fast allen Probanden unauffällig oder es gab nur minimale Abweichungen von Normwerten. Lediglich bei einem Probanden aus der Placebogruppe wurde bei der zweiten Visite eine neu aufgetretene Leukozytose mit 16.3 G/L festgestellt.

Zu der bei in-vitro-Untersuchungen festgestellten Herabsetzung der mukoziliären Clearance [44] konnte in der vorliegenden Studie kein klinisches Korrelat erkannt werden: Die Verumprobanden haben beim Saccharintransport-Test genauso wenig Defizite gezeigt wie die Placeboprobanden.

Die Auswertung der subjektiven Einschätzung der Probanden ergab, dass die Probanden in der Verumgruppe nicht häufiger unter den vier häufigen lokalen Beschwerden, die wir mittels des Fragebogens in drei Erhebungen abgefragt haben, zu leiden hatten. Sie hatten nicht mehr und nicht weniger ein trockenes Gefühl in der Nase, Schleimhautirritationen, Schmerzen in der Nase, Nasenschleimhautjucken oder einen herabgesetzten Riechsinn, als die Probanden in der Placebogruppe.

Summa summarum bestätigt die vorliegende Studie die gute Verträglichkeit der Naphazolinhydrochlorid-haltigen Nasensalbe bei einer Therapiedauer von 5 Tagen. Die bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen traten nicht häufiger auf als in der Vergleichsgruppe. Da wir keine dritte Gruppe mit einem naphazolinhaltigen Nasenspray oder -tropfen zum Vergleich hatten, können wir die Verträglichkeit der lipidbasierten Applikation

der naphazolinhaltigen Nasensalbe nicht direkt mit der wässrigen Lösung vergleichen. Festzuhalten kann man jedoch, dass es in der Verumgruppe bei immerhin 23 Probanden zu keiner unerwünschten Veränderung der Nasenschleimhaut wie Erosionen oder gar Ulzerationen kam, wie sie bei der Anwendung von Naphazolin als Spray oder Tropfen beschrieben werden [2, 30, 32, 33, 41].

5 Zusammenfassung

Wir haben zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Naphazolinhydrochlorid-haltigen Nasensalbe eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, mit Placebo kontrollierte, klinische-Phase-IV-Studie bei Probanden mit akuter oder allergischer Rhinosinusitis durchgeführt. Die Probanden haben am Tag der ersten Visite (1. Tag der Studie) die Verum- oder Placebosalbe erhalten und angewendet. Sie haben die Studienmedikation die in den darauf folgenden vier Tagen drei Mal pro Tag auf die Nasenschleimhaut aufgetragen, am sechsten Tag der Studie erfolgte die zweite Visite. Es wurden 48 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 23 mit der Verumsalbe therapiert wurden. Den Therapieerfolg haben wir anhand der abschwellenden Wirkung der Salbe gemessen. Die Abschwellung der Nasenschleimhaut wurde objektiv durch die akustische Rhinometrie vor Anwendung der Nasensalbe, 10, 20, 30, 45, 60 und 90 Minuten nach Anwendung der Salbe und bei der zweiten Visite erfasst. Die subjektive Beurteilung der Nasenatmung und des Wohlbefindens wurde durch einen Fragebogen ermittelt, der vor der Anwendung der Salbe, 60 Minuten nach Anwendung und schließlich bei der zweiten Visite von den Patienten ausgefüllt wurde. Zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Verumsalbe haben die Patienten die ihnen aufgefallenen Veränderungen ihres Wohlbefindens in einem Tagebuch dokumentiert. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Naphazolinhydrochlorid-haltigen Nasensalbe haben wir die AUC der Verum- und der Placebogruppe über 90 Minuten miteinander verglichen: Es zeigte sich neben der optischen Überlegenheit der Verumsalbe ein größerer mittlerer AUC mit $40.6 \text{ cm}^2 (\pm 4.0 \text{ cm}^2)$ gegenüber $39.1 \text{ cm}^2 (\pm 4.2 \text{ cm}^2)$ bei der Placebosalbe. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0.80$). Auf der linken Seite konnte aber bei der relativen MCA-Zunahme in den ersten 10 Minuten ein signifikanter ($p<0.05$) Unterschied zu Gunsten der Verumsalbe gezeigt werden. Die Untersuchung der Langzeitwirkung (bis zur zweiten Visite) ergab in der Verumgruppe eine mittlere MCA-Zunahme um 16 %, jedoch stieg auch in der Placebogruppe die minimale Schnittfläche um 17 %. Die Sicherheit und die Verträglichkeit der Naphazolinhydrochlorid-haltigen Salbe konnte bestätigt werden: Es gab keine schwerwiegenden Zwischenfälle während der gesamten Studie, und die Naphazolin-typischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen traten in der Verumgruppe (21.7 %) sogar seltener auf, als in der Placebogruppe (26.2 %). Darüberhinaus konnte erneut gezeigt werden, dass die akustische Rhinometrie gut geeignet ist, die Ausprägung der Symptome der Patienten zu objektivieren:

Es ergaben sich Korrelationskoeffizienten von bis zu -0.29 ($p < 0.05$), d. h. je ausgeprägter die Symptomatik, desto geringer die Messwerte.

6 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufbau und Ablauf der Studie.....	13
Abbildung 2: Naphazolin	18
Abbildung 3: Phenylethylamin	18
Abbildung 4: 2-Arylmethyl-Imidazolin	18
Abbildung 5: Imidazol	18
Abbildung 6: Xylometazolin.....	19
Abbildung 7: Adrenalin.....	19
Abbildung 8: Phentolamin.....	27
Abbildung 9: Beispiel eines Rhinogramms.....	28
Abbildung 10: Messapparat mit Kugelschallgeber und PC.....	29
Abbildung 11: Sino nasal assessment questionnaire (SNAQ).....	32
Abbildung 12: Boxplot-Darstellung der SNAQ-Ergebnisse in der Verum- und Placebogruppe.....	33
Abbildung 13: Verlauf der mittels AR gemessenen MCA-Werte (rechte und linke Nasenseite summiert) über 90 Minuten.....	34
Abbildung 14: Boxplot-Darstellung der AUC der Verum- und Placebogruppe.....	35
Abbildung 15: Verlauf der mittels AR gemessenen MCA-Werte der linken Nasenseite über 90 Minuten.....	35
Abbildung 16: Verlauf der mittels AR gemessenen MCA-Werte der rechten Nasenseite über 90 Minuten.....	37
Abbildung 17: Verhältnis des MCA-Summenwertes der zweiten Visite zum initialen MCA-Summenwert der ersten Visite, Verumgruppe.....	38
Abbildung 18: Verhältnis des MCA-Summenwertes der zweiten Visite zum initialen MCA-Summenwert der ersten Visite, Placebogruppe.....	38
Abbildung 19: Streudiagramm mit Regressionsgerade, Korrelation zwischen MCA-Messwerten und subjektiver Probandenangabe bei t_0	39
Abbildung 20: Streudiagramm mit Regressionsgerade, Korrelation zwischen MCA-Messwerten und subjektiver Probandenangabe bei t_{60}	39
Abbildung 21: Streudiagramm mit Regressionsgerade, Korrelation zwischen MCA-Messwerten und subjektiver Probandenangabe bei t_{90}	40
Abbildung 22: Balkendiagramm der Kategorien der freien Nasenatmung bei der Verumgruppe.....	41
Abbildung 23: Balkendiagramm der Kategorien der freien Nasenatmung bei der Placebogruppe.....	42
Abbildung 24: Balkendiagramm der Kategorien der Trockenheit der Nase in der Verumgruppe.....	43
Abbildung 25: Balkendiagramm der Kategorien der Trockenheit der Nase in der Placebogruppe.....	44
Abbildung 26: Balkendiagramm der Kategorien der Schleimhautirritation und –schmerzen in der Verumgruppe.....	45
Abbildung 27: Balkendiagramm der Kategorien der Schleimhautirritation und –schmerzen in der Placebogruppe.....	46
Abbildung 28: Balkendiagramm der Kategorien des Nasenschleimhautjuckens der Verumgruppe.....	47
Abbildung 29: Balkendiagramm der Kategorien des Nasenschleimhautjuckens in der Placebogruppe.....	48
Abbildung 30: Balkendiagramm der Kategorien der Riechminderung in der Verumgruppe.....	49
Abbildung 31: Balkendiagramm der Kategorien der Riechminderung in der Placebogruppe.....	50
Abbildung 32: Verhältnis des systolischen Blutdruckes bei Visite 2 zu Visite 1, Verumgruppe.....	51
Abbildung 33: Verhältnis des diastolischen Blutdruckes bei Visite 2 zu Visite 1, Verumgruppe.....	52
Abbildung 34: Verhältnis des systolischen Blutdruckes bei Visite 2 zu Visite 1, Placebogruppe.....	52
Abbildung 35: Verhältnis des diastolischen Blutdruckes bei Visite 2 zu Visite 1, Placebogruppe.....	53
Abbildung 36: Absolute Herzfrequenz-Änderung von Visite 1 auf Visite 2 in der Verumgruppe.....	53
Abbildung 37: Absolute Herzfrequenz-Änderung von Visite 1 auf Visite 2 in der Placebogruppe.....	54
Abbildung 38: Anteil der complianten und nicht-complianten Probanden.....	54
Abbildung 39: Einschätzung der Wirksamkeit durch den Untersucher.....	55
Abbildung 40: Einschätzung der Wirksamkeit durch die Probanden.....	55
Abbildung 41: Einschätzung der Symptome durch den Untersucher.....	56
Abbildung 42: Einschätzung der Verträglichkeit durch den Untersucher.....	56
Abbildung 43: Einschätzung der Verträglichkeit durch die Probanden.....	56

7 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragebogen: Subjektive Einschätzung der Probanden, wie ausgeprägt ihre Symptome sind.....	14
Tabelle 2: LD ₅₀ -Werte in mg/kg Körpergewicht von Naphazolin-Nitrat bei unterschiedlichen Spezies.....	25
Tabelle 3: Angaben der Verumgruppe bei freier Nasenatmung.....	41
Tabelle 4: Angaben der Placebogruppe bei freier Nasenatmung.....	42
Tabelle 5: Angaben der Verumgruppe bei Trockenheit der Nase.....	44
Tabelle 6: Angaben der Placebogruppe bei Trockenheit der Nase.....	44
Tabelle 7: Angaben der Verumgruppe bezüglich Schleimhautirritation und –schmerzen.....	45
Tabelle 8: Angaben der Placebogruppe bezüglich Schleimhautirritation und –schmerzen.....	46
Tabelle 9: Angaben der Verumgruppe bezüglich Jucken der Nasenschleimhaut.....	47
Tabelle 10: Angaben der Placebogruppe bezüglich Jucken der Nasenschleimhaut.....	48
Tabelle 11: Angaben der Verumgruppe bezüglich der Riechminderung.....	49
Tabelle 12: Angaben der Placebogruppe bezüglich der Riechminderung.....	50
Tabelle 13: Von den Probanden berichtete „Nebenwirkungen“.....	51

8 Literaturverzeichnis

1	<i>Meier R. et al.</i> : Pharmakologische Untersuchungen über eine neuartige Substanz mit anämisierender Wirkung auf den Schleimhäuten. Schweiz Med Wschr 17, 554-556, 1941
2	<i>Schwabe U., Paffrath D.</i> : Arzneiverordnungs-Report 2005: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. 1. Auflage, Springer Medizin Verlag S. 865-869
3	<i>Schmidt R. F., Thews G.</i> : Physiologie des Menschen. 27. Auflage, Springer-Verlag S.568
4	<i>Schmidt R. F., Thews G.</i> : Physiologie des Menschen. 27. Auflage, Springer-Verlag S.276
5	<i>Gleeson M. J., Youlten L. J. F., Shelton D. M., Siodlak M. Z., Eiser N. M., Wengraf C. L.</i> : Assessment of nasal airway patency. A comparison of four methods. Clin Otolaryngol 1986;11:99-107
6	<i>Larsen K., Oxhøj H.</i> : Spirometric forced volume measurements in the assessment of nasal patency after septoplasty. A prospective study. Rhinology 1988;26:203-208
7	<i>Zedalis D., Dolan W. K., Glover G. C., Wiener M. B., Selner J. C., Weber R. W.</i> : Evaluation of nasal patency by fiberoptic rhinoscopy. J Allergy Clin Immunol 1989;83:973-978
8	<i>Cole P., Naito K., Chaban R., Ayiomamitis A.</i> : Unilateral and bilateral nasal resistances. Rhinology 1988;26:209-216
9	<i>Cole P., Haight J. S. J.</i> : Posture and nasal patency. Am Rev Resp Dis 1984;129:351-354
10	<i>Schumacher M. J.</i> : Rhinomanometry. J Allergy Clin Immunol 1989;83:711-721
11	<i>Connell J. T.</i> : Rhinometry. Measurement of nasal patency. Ann Allergy 1982;49:179-185
12	<i>Dressler W. E., Myers T., London S. J., Rankell A. S., Poetsch C. E.</i> : A system of rhinomanometry in the clinical evaluation of nasal decongestants. Ann Otol Rhinol Laryngol 1977;86:310-317
13	<i>Jackson A.C., Butler J.P., Millet E.J., Hoppin F.G., Dawsons.V and Jr.</i> : Airway geometry by analysis of acoustic pulse response measurements. J Appl Physiol 1977;43:523-536
14	<i>Hilberg O., Jackson A. C., Swift D.L., Pedersen O.F.</i> : Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflectation. J. Appl. Physiol. 66 (1989) 295-303
15	<i>Corey JP, Kemker BJ, Nelson R, Gungor A.</i> : Evaluation of the nasal cavity by acoustic rhinometry in normal and allergic subjects. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 Jul;117(1):22-8
16	<i>Rasp G.</i> : Akustische Rhinometrie: Messung der Früh- und Spätphase der allergischen Sofortreaktion bei der allergischen Rhinitis. Laryngo-Rhino-Otol. 72 (1993) 125-130
17	<i>Nielsen L.P., Bjerke T., Christensen M.B., Pedersen B., Rasmussen T.R., Dahl R.</i> : Assessment of the allergic reaction in seasonal rhinitis: acoustic rhinometry is a sensitive and objective method. Clin Exp Allergy 1996;26:1268-1275
18	<i>Modrzyński M., Mierzwiński J., Zawisza E., Piziewicz A.</i> : Acoustic rhinometry in the assessment of adenoid hypertrophy in allergic children. Med Sci Monit, 2004; 10(7)CR341-348
19	<i>Miyahara Y, Ukai K, Yamagiwa M, Ohkawa C, Sakakura Y</i> : Nasal passage patency in patients with allergic rhinitis measured by acoustic rhinometry: nasal responses after allergen and histamine provocation. Auris Nasus Larynx, 1998 Sep;25(3):261-7

20	<i>Fisher E.W., Scadding G.K., Lund V.J.:</i> The role of acoustic rhinometry in studying the nasal cycle. <i>Rhinology</i> 1993;31:57-61
21	<i>Gilbert A. N., Rosenwasser A. M.:</i> Biological rhythmicity of nasal airway patency: a re-examination of the "nasal cycle". <i>Acta Otolaryngol</i> 1987;104:180-186
22	<i>Seaver E.J., Karnell M.P., Gasparaitis A., Corey J.P.:</i> Acoustic rhinometric measurements of changes in velar positioning. <i>Cleft Palate Craniofac J</i> 1995;32:49-54
23	<i>Grymer, L. F., O. Hilberg, O. Elbrond, O. F. Pedersen:</i> Acoustic rhinometry: evaluation of the nasal cavity with septal deviations, before and after septoplasty. <i>Laryngoscope</i> 99 (1989) 1180-1187
24	<i>Hilberg O., Grymer L. F., Pedersen O. F., Elbrond O.:</i> Turbinate hypertrophy. Evaluation of the nasal cavity by acoustic rhinometry. <i>Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.</i> 116 (1990) 283-289
25	<i>Lenders H., Pirsing W.:</i> Wie ist die hyperreflektorische Rhinopathie chirurgisch zu beeinflussen? Teil II: Akustische Rhinometrie und anteriore Turbinoplastik. <i>Laryng. Rhinol. Otol.</i> 69 (1990) 291-297
26	<i>Numminen J., Dasidar P., Heinonen T., Karhuketo T., Rautiainen M.:</i> Reliability of acoustic rhinometry. <i>Respiratory medicine</i> , 2003, Vol.97 421-427
27	<i>Hilberg O., Jensen F.T., Pedersen O.F.:</i> Nasal airway geometry: comparison between acoustic reflections and magnetic resonance scanning. <i>J Appl Physiol</i> 1993;75:2811-2819
28	<i>Hilberg O., Pedersen O.F., Jensen F.T.:</i> Nasal patency evaluated by acoustic rhinometry and magnetic resonance imaging. <i>Am J Rhinol</i> 1994;8:290-291
29	<i>Fisher E.W., Daly N.J., Morris D.P., Lund V.J.:</i> Experimental studies of the resolution of acoustic rhinometry in vivo. <i>Acta Otolaryngol (Stockh)</i> 1994;114:647-650
30	<i>Sisson J.H. et al.:</i> Effects of guaifenesin on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in healthy volunteers. <i>Chest.</i> 1995;107:747-751
31	<i>Fahmy F. F., McCombe A., Mckiernan D. C.:</i> Sino nasal assessment questionnaire, a patient focused, rhinosinusitis specific outcome measure?. <i>Rhinology</i> , 2002 Dec,40(4):195-7
32	<i>Blaschek W., Reuß W.:</i> Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Stoffe Band 8. 5. Auflage, Springer-Verlag 1999, S. 1083-1085
33	<i>Roth, Fenner:</i> Arzneistoffe. 3. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2000, S.382
34	AHFS Drug Information: Naphazoline-Hydrochloride. Drug Information Fulltext, Database, 1999
35	Monographie: Naphazolin. Federal Register No. 138, 26.07.1994
36	<i>Burgis E.:</i> Allgemeine und spezielle Pharmakologie. Urban&Fischer, 2. Auflage 2001, S. 41-42
37	<i>Wenzel S., Sagowski C., Laux G., Kehrl W., Metternich F. U.:</i> Course and therapy of intoxications with imidazoline derivate naphazoline. <i>Int J of Pediatric Otorhinolaryngology</i> , 2004 (68) 979-983
38	<i>Löffler, Petrides:</i> Biochemie&Pathobiochemie. Springer, 7. Auflage 2003, S. 856
39	<i>Sandra L. et al.:</i> Expression of multiple α_1 -Adrenoceptors on Vascular Smooth Muscle: Correlation with the Regulation of Contraction. <i>The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i> , 290:452-463, 1999
40	<i>Oberdisse, Hackenthal, Kuschinsky:</i> Pharmakologie und Toxikologie. 3. Auflage, Springer-Verlag

	2002, S. 283
41	<i>Lüllmann, Mohr, Hein:</i> Taschenatlas Pharmakologie. 5. Auflage, Thieme-Verlag 2004 S.90
42	<i>Yamagiwa M.:</i> Acoustic evaluation of the efficacy of medical therapy for allergic nasal obstruction. Eur Arch Otorhinolaryngol 1997;254(Suppl. 1):82-84
43	SmPC Siozwo [®] N Nasensalbe. Febena GmbH, Oktober 1998
44	<i>Hofmann T., Wolf G., Koidl B.:</i> In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa. Laryngorhinootologie, 1995 Sep;74(9):564-7
45	<i>Lang I.M., Sama S.K.:</i> The role of adrenergic receptors in the initiation of vomiting and its gastrointestinal motor correlates. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 263, 1992, 395-403
46	Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. 2001 Fachinformation: Privin [®]
47	<i>Zavala J. A., Pereira E. R., Zetola V. H., Teive H. A., Novak E. M., Werneck L. C.:</i> Hemorrhagic stroke after naphazoline exposition: case report. Arq. Neuro-Psiquiatr. Vol. 62 no.3b Sao Paulo Sept. 2004
48	http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01051.html
49	<i>Vitezic D. et al.:</i> Naphazoline nasal drops intoxication in children. Arh hig rada toksikol 45, 25-29, 1994
50	<i>Bucaretschi F., Dragosavas S., Vieira R.J.:</i> Acute exposure to imidazoline derivatives in children. Jornal de Pediatria 2003;79(6):519-524
51	<i>Higgins G. L., Campbell B., Wallace K.:</i> Pediatric poisoning from over-the-counter Imidazoline-containing products. Ann Emerg Med 1991;20:655-658
52	<i>Söderman P., Sahlberg D.:</i> CNS reactions to nose drops in small children. The Lancet I 1984 S.573
53	<i>Mahieu L.M., Rooman R.P., Goosens E.:</i> Imidazoline intoxication in children. Eur J of Ped. 152 (1993) 944-946
54	<i>Warren M. R. et al.:</i> Acute toxicity of vasopressor amines: II comparative data. J Pharm Exp Ther 86, 284-286, 1946
55	<i>Hutcheon D.E. et al.:</i> The sympathomimetic and other pharmacological properties of D: 2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-imidazoline (tetrahydrozoline). J Pharm Exp Ther. 113, 341-352, 1955
56	<i>Picciola G. et al.:</i> Cyclohexylphenoxy amidoximes and imidazolines with antidepressive and – adrenergic activity. Arzneim Forsch / Drug Res 29, 729-738,, 1979
57	<i>Deckert V., Lachaud V., Parini A., Elghozi J. L.:</i> Contribution of alpha-2-adrenoreceptors to the central cardiovascular effects of clonidine in anaesthetized rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 1991;18:401-408
58	<i>van Montfrans G. A., van Steenwijk R. P., Vyth A., Borst C.:</i> Intravenous Naphazoline intoxication. Acta Med Scand 1981 209:429-430
59	Siozwo [®] Nasensalbe Packungsbeilage
60	<i>Blaschek W., Reuß W.:</i> Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Stoffe Band 9. 5. Auflage, Springer-Verlag 1999, S. 1217-1219
61	<i>Fouke J. M., Jackson A. C.:</i> Acoustic rhinometry: effects of decongestants and posture on nasal

	patency. J. Lab. Clin. Med. 119 (1992) 371-376
62	<i>Weeke J., Christensen S. E., Orskov H., Kaal A., Pedersen M. M., Illum P., Harris A. G.:</i> A randomized comparison of intranasal and injectable octreotide administration in patients with acromegaly. <i>Endocrinol. Metab.</i> 75 (1992) 163-169
63	<i>Lenders, H., W. Pirsing:</i> Diagnostic value of acoustic rhinometry: patients with allergic and vasomotor rhinitis compared with normal controls. <i>Rhinology</i> 28 (1990) 5-16
64	<i>IfM GmbH:</i> Rhinoklack RK 1000. Formblatt 402-019 Rev.: a vom 13.06.2000
65	<i>Sipilä J., Nyberg-Simola S., Suonpää J., Laippala P.:</i> Some fundamental studies on clinical measurement conditions in acoustic rhinometry. <i>Rhinology</i> 1996; 34:206-209
66	<i>Corey J. P., Gungor A., Nelson R. H., Velde T.:</i> The effects of environmental noise on acoustic rhinometry. <i>Am J Rhinol</i> 1996; 10:247-249
67	<i>Tomkinson A., Eccles R.:</i> The effect of changes in ambient temperature on the reliability of acoustic rhinometry data. <i>Rhinology</i> 1996; 34: 75-77
68	<i>Mennella J.A., Beauchamp G.K.:</i> Developmental changes in nasal airflow patterns. <i>Acta Otolaryngol (Stockh)</i> 1992;112:1025-31
69	<i>Glazener F., Blake K., Gradman M.:</i> Bradycardia, hypotension and near syncope associated with Afrin® (Oxymetazoline) nasal spray. <i>N Engl J Med</i> 1983;309-731
70	<i>Klein-Schwartz W., Gorman R., Oderda G. M., Baig A.:</i> Central nervous system depression from ingestion of non-description eyedrops. <i>Am J Emerg Med</i> 1984;2:217-218
71	<i>Krienke E. G., von Muhlendahl K. E., Oberdisse U.:</i> Vergiftungen im Kindesalter. 1986 Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
72	<i>Parini A., Coupry I., Graham R. M., Uzielli I., Atlas D.:</i> Characterization of an imidazoline/guanidium receptive site distinct from the alpha-2-adrenergic receptor. <i>J Biol Chem</i> 1986;64:11874-11878
72	<i>Huang Z. L., Ong K. L., Goh S. Y., Liew H. L.:</i> Assessment of nasal cycle by acoustic rhinometry and rhinomanometry. <i>Otolaryngol Head Surg</i> 2003;128:510-516
73	<i>Karow T., Lang-Roth R.:</i> Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. © Thomas Karow 2006, S. 1050-1054

9 Lebenslauf

József Attila Kurucz

Geburtstag/-ort	04.06.1976 in Dresden
Schulische Ausbildung	Sept. 1982-Juni 1988: Grundschule (Budapest)
	Sept. 1988-Juli 1989: Übergangsklasse (Nürnberg)
	Sept. 1989-Juli 1990: Hauptschule Hummelsteiner Weg (Nürnberg)
	Sept. 1990-Juli 1994: Realschule Bertolt-Brecht-Gesamtschule (Nürnberg, Abschluß: Mittlere Reife)
	Sept. 1994-Juli 1996: Gymnasium Bertolt-Brecht-Gesamtschule (Nürnberg, Übergangsklasse und 11. Klasse)
	Sept. 1996-Juni 1998: Theodolinden-Gymnasium (München, Abschluß: Allgemeine Hochschulreife)
Okt. 1999-Juli 2001	Ausbildung zum Krankenpfleger
Okt. 2001-Aug. 2003	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg (Vorklinik, Abschluß: Ärztliche Vorprüfung mit der Note 1,33)
2003-2009	Studium der Humanmedizin (klinischer Abschnitt) an der LMU in München (Klinik, Abschluß: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note 2)
Seit Juni 2009	Assistenzarzt in der Weiterbildung für Innere Medizin in der Hämatologie/Onkologie im Klinikum Neuperlach

10 Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. med. Gerd Rasp bedanken, ohne seine Unterstützung wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen. Weiterhin gilt mein Dank Frau Elisabeth Pfrogner, sie hat mich bei der Organisation und der Durchführung unterstützt. Frau Dr. med. Christine Klemens und Herr Dr. med. Thorsten Jordan standen mir bei vielen fachlichen Fragen zur Seite. Zu guter Letzt möchte ich mich bei allen Probanden bedanken, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.