

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Direktorin: Prof. Dr. med. Petra Ambrosch

Manifestation der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Kopf-Hals-Bereich

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Paul Götz

aus Kronach

Kiel 2016

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Martin Laudien

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Moosig

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 26.06.2017

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	3
2	Patienten und Methoden.....	5
2.1	Studiendesign und -population.....	5
2.2	Entwicklung der Datenerhebungstabelle.....	6
2.3	Datenerhebung.....	6
2.3.1	Audiologische Daten.....	7
2.3.2	Rhinologische Daten.....	9
2.4	Statistische Auswertung.....	10
3	Ergebnisse.....	12
3.1	Epidemiologie.....	12
3.2	Otologische Manifestation.....	13
3.2.1	Ergebnisse der Anamnese.....	13
3.2.2	Ergebnisse der Otoskopie.....	14
3.2.3	Ergebnisse der audiologischen Untersuchung.....	15
3.2.4	Radiologische Ergebnisse für das Os temporale.....	20
3.3	Rhinologische Manifestation.....	21
3.3.1	Ergebnisse der Anamnese.....	22
3.3.2	Ergebnisse der Rhinoskopie.....	22
3.3.3	Ergebnisse des Sniffin´Sticks-Tests.....	24
3.3.4	Ergebnisse der Rhinomanometrie.....	25
3.3.5	Radiologische Ergebnisse der Sinus.....	28
3.4	Statistische Analyse der Hypothesen I und II.....	30
4	Diskussion.....	31
4.1	Epidemiologie.....	32
4.2	Otologische Manifestation.....	32
4.3	Rhinologische Manifestation.....	37

4.4	Hypothesen	42
5	Zusammenfassung.....	44
6	Abkürzungsverzeichnis	46
7	Literaturverzeichnis	47
8	Veröffentlichung	55
9	Danksagung.....	66
Anhang		67
	Zustimmung der Ethik-Kommission.....	67
	Curriculum Vitae.....	68

1 Einführung

Die antineutrophile-zytoplasmatische-Antikörper (ANCA) - assoziierte Kleingefäß-Vaskulitis Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss-Syndrom / CSS) ist eine seltene Autoimmunerkrankung unbekannter Ätiologie und wurde 1951 erstmals von Churg und Strauss als „allergic angiitis and allergic granulomatosis“ beschrieben (1;2).

Neben dem Auftreten von Bluteosinophilie, Eosinophilen-reichen broncho-alveolären Infiltraten und Asthma bronchiale scheint der Kopf-Hals-Bereich regelmäßig beteiligt zu sein (3-14).

Die jährliche Inzidenz wird mit 0,5 bis 6,8 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner beschrieben, während diese bei Asthma-Patienten zwischen 0 und 97 pro 1 Million Einwohner liegt (durchschnittlich 34,6 pro 1 Million Einwohner in einer kürzlich durchgeführten Studie) (2;15-19).

1984 beschrieben Lanham et al. 3 Phasen. Die erste Phase (auch Prodromalphase) wird geprägt von Asthma, allergischer Rhinitis sowie rezidivierender Rhinosinusitis mit nasalen Polypen und kann viele Jahre andauern. In der zweiten Phase erscheinen periphere Bluteosinophilie und eosinophile Gewebsinfiltrate und können Jahre andauern bis schließlich die lebensgefährliche dritte vaskulitische Phase erreicht wird, in der extrapulmonale Organe betroffen sind. (8;20)

Das Auftreten vaskulitischer Manifestationen bei einem Patienten mit bekannter allergischer Rhinitis, chronisch polypöser Rhinosinusitis und spät ausgebrochenem Asthma ist pathognomisch (2). Die am häufigsten betroffenen Organe sind die Lungen, das periphere Nervensystem, das muskuloskeletale System, der HNO (Hals, Nasen und Ohren) – Trakt, die Haut und schließlich das gastrointestinale System sowie das Herz. Die letztgenannten Systeme limitieren die Prognose von EGPA-Patienten hinsichtlich des Überlebens. Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust oder Nachtschweiß sind häufig. (2;3;5-7;11;13;14)

Neben der oben erwähnten klinisch ersichtlichen Beteiligung des HNO-Trakts, unterstreichen auf Expertenmeinung basierende EGPA-Scoring-Systeme die Kopf-Hals-Beteiligung. Überraschenderweise sind jedoch nur wenige Fallserien oder -berichte veröffentlicht, die insbesondere die rhinologischen, otologischen oder andere Manifestationen der EGPA im HNO-Trakt beschreiben. (9;20-28)

Dem entsprechend fehlen bisher grundlegende epidemiologische Daten für zukünftige Forschung und klinische Arbeit. Daher ist es das Ziel dieser Studie, die epidemiologischen Daten der HNO-Trakt-Beteiligung in der EGPA zu analysieren.

2 Patienten und Methoden

Im Folgenden werden das Studiendesign und die Studienpopulation, die Entstehung der Datenerhebungstabelle sowie schließlich die Datenerhebung beschrieben, welche sich in die Bereiche Audiologie und Rhinologie untergliedern lässt. Anschließend wird die statistische Auswertung erläutert.

2.1 Studiendesign und -population

Mit der Frage nach einer Manifestation der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Kopf-Hals-Bereich wurde eine retrospektive Studie angelegt. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten, die sich im Zeitraum von 1990 bis 2010 über die Klinik für Rheumatologie und Immunologie des Klinikums Bad Bramstedt, einem überregionalem Zentrum für entzündliche Systemerkrankungen und Arthritiden, mit der Diagnose einer EGPA in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vorstellten.

Die Vorstellung der Patienten erfolgte dabei innerhalb eines seit vielen Jahren implementierten zentrumübergreifenden und interdisziplinären Vaskulitiszentrums, in dem neben der primär rheumatologischen auch standardisiert eine HNO-ärztliche, dermatologische, ophthalmologische, neurologische, radiologische und urologische Patientenbetreuung stattfindet (29).

Die Absicht der HNO-ärztlichen Beurteilung liegt im frühzeitigen Erkennen einer Beteiligung der Vaskulitis im HNO-Gebiet und der daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen.

Als Einschlusskriterium für die Patienten galt das zweifelsfreie Vorliegen einer Vaskulitis. Die Sicherung der Vaskulitis erfolgte histologisch oder anhand klinischer Surrogatparameter. Als klinische Surrogatparameter dienten die Glomerulonephritis, Schwerpunktneuropathie, Purpura oder alveoläre Hämorrhagie (6). In die Studie aufgenommen wurden darüber hinaus nur Patienten, die außerdem 4 der 6 Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) erfüllten, sodass die Vaskulitis als Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom) klassifiziert werden konnte (30).

2.2 Entwicklung der Datenerhebungstabelle

Im Vorfeld der retrospektiven Erhebung der Patientendaten wurde eine Tabelle mit Kriterien erstellt, die ein Erfassen der Manifestation der EGPA im HNO-Gebiet ermöglichen. Die Auswahl der Kriterien orientierte sich dabei maßgeblich an dem Ear-Nose-Throat Activity Score (ENTAS), einem validierten HNO-Untersuchungsbogen für Vaskulitispatienten (31). Ergänzend erfolgte eine umfangreiche Literaturrecherche über PubMed (Suchbegriffe: CSS / EGPA, CSS / EGPA ENT manifestation, CSS / EGPA classification), sodass weitere Kriterien, die eine EGPA im HNO Gebiet beschreiben, der Tabelle hinzugefügt werden konnten. Berücksichtigt wurden hierbei insbesondere etablierte Indizes und Verlaufsbögen wie der Vasculitis Damage Index (VDI), der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) oder der Morbus Wegener-Verlaufsbogen, eine klinisch implementierte Vorläuferversion des ENTAS (32-34). Hinzu kamen noch Kriterien, die während der Akten-Analyse auffällig waren.

Die recherchierten Kriterien wurden schließlich den fünf übergeordneten Bereichen Anamnese, HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung, spezielle audilogische Diagnostik, spezielle rhinologische Diagnostik und Radiologie zugeordnet und in einer Datenbank des Rechenprogramms MS-Excel der Firma Microsoft in der Version des Pakets Office XP primär zusammengetragen.

Ergänzt wurde die Tabelle durch Daten zur systemischen Manifestation aus der Klinik für Rheumatologie und Immunologie des Klinikums Bad Bramstedt, welche anhand folgender Klassifikationen bzw. Definitionen gesammelt wurden: die Churg-Strauss-Kriterien von 1951, die Nomenklatur der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) von 1984, die von Lanham et al. 1984 beschriebenen Kriterien, die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 sowie die von Guillevin et al. 1999 verwendete Definition; zudem wurden die prognostischen Faktoren aus dem Five Factor Score berücksichtigt. (1;8;30;35;36)

2.3 Datenerhebung

Wöchentlich findet an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel eine Spezialsprechstunde für Vaskulitispatienten statt. Die Vorstellung an der HNO-Klinik verläuft dabei

standardisiert und orientiert sich an dem validierten ENTAS-Untersuchungsbogen sowie vor seiner Entstehung an dessen Vorläuferbogen, dem Morbus-Wegener-Verlaufsbogen (31). Bei jeder Vorstellung der Patienten wird stets eine Anamnese erhoben sowie eine umfassende HNO-ärztliche Untersuchung durchgeführt. Bei Erstvorstellung schließt sich immer eine spezielle rhinologische Diagnostik in Form einer Rhinomanometrie und eines Riechtests (Sniffin´Sticks) sowie eine otologische Diagnostik mit Reintonaudiogramm und Impedanzmessung an, welche bei Mehrfachvorstellungen der Patienten halbjährlich oder früher bei besonderen Fragestellungen wiederholt werden.

Zur Klärung einer zentralen Beteiligung der Vaskulitis erfolgt routinemäßig innerhalb des Vaskulitiszentrums über die Klinik für Rheumatologie und Immunologie am Klinikum Bad Bramstedt eine MRT-Untersuchung des Kopfes. Das Bildmaterial, auf dem das Nasennebenhöhlensystem und die Felsenbeine miterfasst sind, liegt bei der HNO-ärztlichen Vorstellung vor und wird im Rahmen der Untersuchung zur Klärung der Frage nach einer Beteiligung der Vaskulitis im HNO-Gebiet verwendet.

Abschließend wird am Untersuchungstag die Aktivität der EGPA im Kopf-Hals-Bereich sowohl frei in Form eines Patientenakteneintrages, als auch schematisch auf dem ENTAS mit „none“, „mild“, „moderate“ oder „high“ bewertet und entsprechende Therapieempfehlungen gegeben.

Während der retrospektiven Durchsicht der Patientenakten erfolgte die primäre Datenerfassung in die o. g. erstellte Tabelle.

Um später eine Korrelation aller interdisziplinären Daten zu ermöglichen, wurde ein definierter zeitlicher Bezug zwischen einerseits der Vorstellung in der HNO-Klinik und andererseits aller erhobenen Daten in der Klinik für Rheumatologie und Immunologie berücksichtigt. Erfasst wurden dabei nur Daten aus Untersuchungen mit möglichst großer zeitlicher Nähe, die nicht mehr als vier Wochen auseinander lagen.

2.3.1 Audiologische Daten

Die anamnestischen Daten, wie auch der otoskopische Befund wurden dem ENTAS-Untersuchungsbogen bzw. seinen Vorläuferversionen entnommen.

Die Ergebnisse der Tonaudiogramme und Tympanogramme wurden aus einer Datenbank zusammengetragen. Aus jedem einzelnen Audiogramm wurde zunächst der Grad des Hörverlustes ermittelt. Zur Gradeinteilung diente die Klassifikation der World Health Organization (WHO), bei der der Hörverlust in fünf Schweregrade

(Grad 0-4) eingeteilt wird und sich auf das besser hörende Ohr bezieht (Tabelle 1). Der Grad des Hörverlustes errechnet sich dabei über den Durchschnittswert der Luftleitung aus den Frequenzen 500, 1000, 2000 und 4000 Hz des besser hörenden Ohres. (37;38)

Tab. 1: Grad des Hörverlustes nach der World Health Organization für das besser hörende Ohr

	Hörverlust	ISO-Werte
Grad 0	kein Hörverlust	25 dB oder besser
Grad 1	leichter Hörverlust	26-40 dB
Grad 2	mittlerer Hörverlust	41-60 dB
Grad 3	schwerer Hörverlust	61-80 dB
Grad 4	sehr schwerer Hörverlust, einschließlich Taubheit	81 dB oder mehr

Ergänzend zur Graduierung wurden zur Spezifizierung des Hörverlustes die audiologischen Daten beider Ohren mit den alters- und geschlechtsspezifisch genormten Daten der DIN EN ISO 7029:2000 für otologisch normale Personen statistisch verglichen (39). Die Daten sind für die Abschätzung der Höhe des Hörverlustes anwendbar, der bei einer Personengruppe aufgrund einer bestimmten Ursache hervorgerufen wird.

Um eine Übergewichtung einzelner Patienten mit Mehrfachaudiogrammen zu vermeiden, wurde für jeden Patienten, für jede Ohrenseite und für jede Frequenz die durchschnittliche Differenz der Hörleistung zur Norm berechnet. Anhand dieser Durchschnittswerte wurde die Hörschwellenabweichung der Stichprobe von der genormten Hörschwellenabweichung analysiert.

Zur Klärung der Frage, ob möglicherweise eine Schalleitungsschwerhörigkeit für die Abweichung der Hörschwelle der Stichprobe von der Norm ursächlich ist, wurde im Weiteren die Differenz zwischen der Luftleitung und der Knochenleitung beider Ohren analysiert. Auch hier wurde der Einfluss von Mehrfachaudiogrammen vermieden, indem für jeden Patienten, für jede Ohrenseite und für jede Frequenz ein Mittelwert der Differenz zwischen Luft- und Knochenleitung errechnet wurde.

Aus gleichem Grund wurden auch die Tympanogramme anhand der Bildung von Patienten-spezifischen Mittelwerten analysiert.

Es wurde in jedem einzelnen MRT der Grad der Verschattung im Mittelohr sowie in den Mastoidzellen für jede Seite ermittelt. Bei der Beurteilung des Mittelohrs wurde zwischen Nichtverschattung und Verschattung, bei der des Mastoids zwischen Nichtverschattung, Teilverschattung und Totalverschattung unterschieden.

2.3.2 Rhinologische Daten

Ergänzend zu den anamnestischen und rhinoskopischen Befunden aus den Verlaufsbögen wurden olfaktorische, respiratorische und radiologische Daten zusammengetragen.

Die Geruchsfunktion wurde anhand des „sniffin´sticks screening 12“ getestet. Die Ergebnisse wurden abhängig von der Anzahl der erkannten Gerüche mit Hilfe eines vorgegebenen altersabhängigen Schemas in Normosmie, Hyposmie und Anosmie untergliedert. (40)

Die Testung der Funktion der Nasenatmung erfolgte mittels der aktiven, anterioren Rhinomanometrie (Rhinostream, Rhinometrics, Lyngø, Dänemark + Rhinomanometer Typ 200, Atmos, Lenzkirch, Deutschland). Zur Beurteilung des Obstruktionsgrades wurden die vom Hersteller angegebenen gerätespezifischen Normwerte auf die validierte Gradeinteilung nach Mlynski und Beule übertragen (41).

Eine Volumengeschwindigkeit von $< 300 \text{ ml/s}$ (cm^3/s) bei 150 Pa wurde demnach als hochgradige Obstruktion, eine Volumengeschwindigkeit von $\geq 300 \text{ ml/s}$ (cm^3/s) bei 150 Pa als niedriggradige Obstruktion definiert.

Als Maßstab zur Bewertung der Nasenatmung wurde die Inspiration verwendet. Differenziert wurde zwischen linker und rechter Nasenseite. Es fand jeweils eine Messung vor und nach Abschwellung statt.

Da bei den Patienten eine verschiedene Anzahl an Messungen mit unterschiedlichen Messergebnissen vorlag, wurden die Patienten je nach Obstruktionsgrad in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe A bestand aus Patienten, welche ausschließlich Messungen unterhalb der 300 ml/s – Grenze aufwiesen. Gruppe C bestand aus jenen, deren Messungen ausschließlich oberhalb dieser Grenze lagen. Gruppe B schließlich schloss Patienten ein, bei denen sowohl hochgradige als auch niedriggradige Obstruktionen gemessen wurden. Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern sich die Gruppenzugehörigkeit durch die Abschwellung der Nasenschleimhaut mittels endonasaler Gabe von Xylometazolin (0,1 %) veränderte.

Um die Nasenatmung eines Patienten im Gesamten zu beurteilen, wurde außerdem statistisch ausgewertet, welche Patienten sich vor Abschwellung sowohl rechts als auch links in Gruppe A oder in Gruppe C befanden. Zudem wurde erfasst, welche dieser Patienten auch nach Abschwellung ihre Gruppenzugehörigkeit beidseits beibehielten.

Die Auswertungen der MRT-Aufnahmen der Nasennebenhöhlen erfolgten mit Hilfe eines modifizierten Lund-Mackay-Scores. Das radiologische Staging von Lund-Mackay ist ein international anerkanntes, vor allem auf CT-Aufnahmen ausgerichtetes Verfahren, mit welchem die Verschattung der Nasennebenhöhlen beurteilt wird. Sinus maxillares, anteriore / posteriore Ethmoidalzellen, Sinus sphenoidales und Sinus frontales werden je nach Verlegung mit 0-2 bewertet (0 = keine Auffälligkeiten, 1 = Teilverschattung, 2 = Totalverschattung), wohingegen der ostiomeatale Komplex eine Bewertung von 0 oder 2 erfährt (0 = nicht verlegt, 2 = verlegt). Maximal lässt sich eine Punktzahl von 24 erreichen. (42)

Harrison et al. haben gezeigt, dass der Lund-Mackay-Score auch für MRTs angewendet werden kann. Eine Bewertung der ostiomeatalen Einheit ist jedoch aufgrund der Schichtdicken der MRT-Aufnahmen und der daraus resultierenden schlechten Beurteilbarkeit nicht möglich und kann demnach in der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Entsprechend reduziert sich die maximal erreichbare Punktzahl auf 20. (42-47)

Ergänzend zum Lund-Mackay-Score wurde das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Spiegelbildung in den Sinus maxillares angegeben. Als weitere Modifikation wurde die Dicke der Schleimhautschwellung für alle Nasennebenhöhlen mitbeurteilt. Unterschieden wurde zwischen einer Schleimhautschwellung von ≤ 3 mm oder > 3 mm. Auf diese Art und Weise wird zwischen einer akuten und einer chronischen Entzündung unterschieden. (48;49)

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde durchgeführt mit SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 20) und MS Excel (Microsoft Office XP, Version 2003 + 2007).

Quantitative Daten wurden als Durchschnitt, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Quartile beschrieben.

Nominal und ordinal skalierte Parameter wurden auf der Basis des absoluten Wertes und der Prozentzahl des Erscheinens beschrieben sowie als Balkendiagramm, Tabelle oder individuelle Grafik dargestellt. Nach explorativer Datenanalyse wurden die Daten ausgewählt, die für die weitere Bearbeitung und für die Untersuchung der Hypothesen relevant waren.

Des Weiteren wurde die Assoziation zwischen Zeichen eines entzündlichen Prozesses der nasalen Mukosa (definiert als Rhinosinusitis nach der klinischen Definition der Rhinosinusitis des European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 (50)) und einem auf der WHO-Klassifikation basierenden Hörverlust (Hypothese I) oder einer Verschattung des Mastoids und/oder Mittelohrs im MRT (Hypothese II) analysiert.

Hypothese I: „Ein entzündlicher Prozess der nasalen Mukosa wird einen sekundären Einfluss auf das Hörvermögen haben.“

Hypothese II: „Ein entzündlicher Prozess der nasalen Mukosa wird zu einer einseitigen und/oder beidseitigen Verschattung des Mastoids und/oder des Mittelohrs im MRT führen.“

Um den Einfluss von Mehrfachuntersuchungen zu vermeiden, wurde nur die erste Untersuchung analysiert. Der Chi-Quadrat-Test wurde benutzt, um diese zwei Merkmale zu analysieren.

3 Ergebnisse

Zunächst werden die epidemiologischen Ergebnisse dargestellt. Im Einzelnen wird daraufhin auf die Bereiche Otologie und Rhinologie eingegangen.

3.1 Epidemiologie

In die Studie eingeschlossen wurden 95 Patienten (295 Untersuchungen, Minimum 1 – Maximum 26 Untersuchungen pro Patient). Die Geschlechterverteilung entspricht mit 46 (48 %) weiblichen und 49 (52 %) männlichen Patienten einem ausgeglichenen Verhältnis von 1:1.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosefeststellung betrug 51 Jahre (Minimum 16 - Maximum 75 Jahre) und das mittlere Alter bei Erstmanifestation 46 Jahre (Minimum 15 – Maximum 72 Jahre). Insgesamt waren über den gesamten Zeitraum 86 Patienten (91 %) an einem Asthma erkrankt, eine HNO-Beteiligung wurde bei 80 Patienten (84 %) dokumentiert. Rhinologisch beteiligt waren 79 Patienten (83 %), otologisch 45 Patienten (47 %).

Der mittlere BVAS1-Score für alle Patienten betrug 5 (SD = 5,65, Minimum = 0, Maximum = 25), der mittlere BVAS2-Score 1 (SD = 2,47, Minimum = 0, Maximum = 11) und der mittlere BVAS3-Score 5 (SD = 5,95, Minimum = 0, Maximum = 25). Für den VDI zeigte sich ein mittlerer Wert von 2 (SD = 2,36, Minimum = 0, Maximum = 11).

Insgesamt erfolgte bei 87 % der Patienten (n = 83) an 74 % aller Untersuchungstermine (n = 219) entweder durch einen Akteneintrag oder durch das ENTAS-Aktivitätsschema eine Aktivitätsbeurteilung. Bei 30 % dieser Patienten (n = 25 von 83) wurde an 16 % dieser Termine (n = 36 von 219) eine Aktivität im Kopf-Hals-Bereich festgestellt.

Der ENTAS-Verlaufsbogen isoliert betrachtet wurde bei 39 % der Patienten (n = 37) an 16 % der Untersuchungstermine (n = 48) angewendet. Hierbei wurde die Aktivität bei 81 % dieser Patienten (n = 30) an 79 % dieser Termine (n = 38; Minimum 1 – Maximum 4 Termine / Patient) mit „none“, bei 24 % dieser Patienten (n = 9) an 19 % dieser Termine (n = 9; 1 Termin / Patient) mit „mild“ und bei 3 % dieser Patienten (n =

1) an 2 % dieser Termine (n = 1) mit „moderate“ eingestuft. Die Aktivitätswertung „high“ wurde hingegen nie vergeben.

Bei 33 % der Patienten (n = 31) konnten im indirekten Immun-Fluoreszenz-Test (IIF assay) antineutrophile-zytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachgewiesen werden, während die verbliebenen 67 % der Patienten (n = 64) ANCA negativ waren.

Das Färbe-Muster war perinukleär bei 87 % (n = 27 von 31) sowie zytoplasmatisch bei 13 % aller ANCA+ Patienten (n = 4 von 31). Eine anti-MPO-Spezifität wurde bei 77 % (n = 24 von 31), eine anti-PR3-Spezifität bei 3 % aller ANCA+ Patienten (n = 1 von 31) dokumentiert.

Die mittlere Prednisolondosis war 11 mg (Minimum 0 – Maximum 29, SD = 5,57 mg). Außerdem erhielten die Patienten eine Vielzahl verschiedener immunmodulierender Medikamente (Cyclophosphamid, Methotrexat, Azathioprin, Interferon, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Mycophenolat-Natrium, Cyclosporin A, Rituximab, Infliximab, Etanercept, Adalimumab).

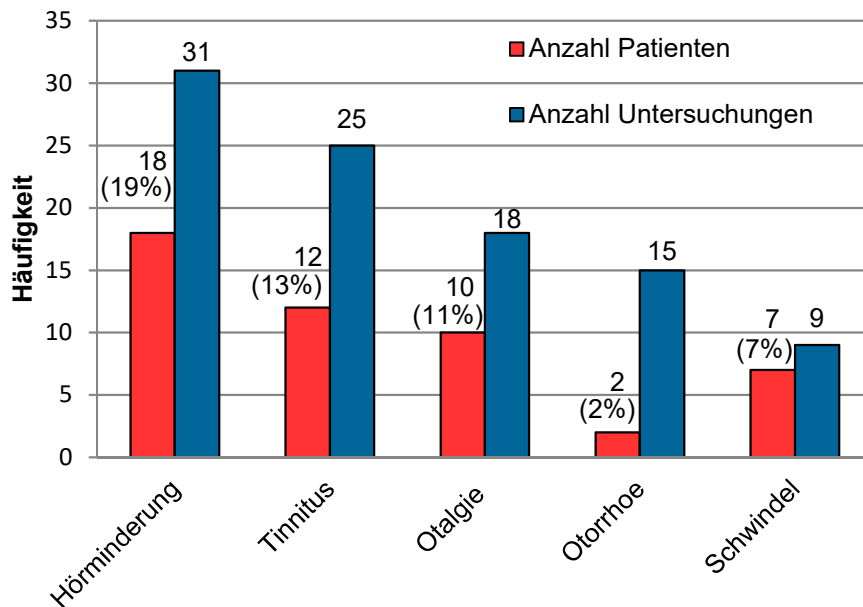
3.2 Otologische Manifestation

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse aus Anamnese, Otoskopie, Audiologie und Radiologie des Os temporale beschrieben.

3.2.1 Ergebnisse der Anamnese

19 % der Patienten (n = 18) berichteten insgesamt 31-mal, an einer subjektiven Hörminderung zu leiden. 13 % der Patienten (n = 12) gaben 25-mal Tinnitusbeschwerden, 11 % der Patienten (n = 10) bei 18 Vorstellungen eine Otalgie an. 2 % der Patienten (n = 2) litten bei 15 Untersuchungen an Otorrhoe und 7 % der Patienten (n = 7) beklagten bei 9 Anamnesegesprächen eine Schwindelsymptomatik (Abbildung 1a).

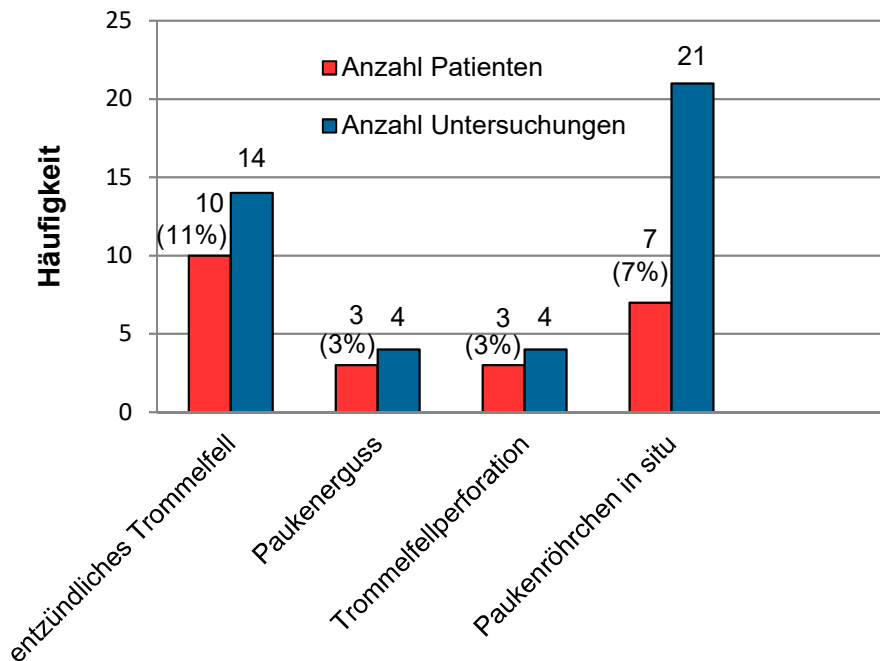
Abb. 1a: Häufigkeitsverteilung für eine positive Anamnese auf Hörminderung, Tinnitus, Otalgie, Otorrhoe und Schwindel innerhalb der Stichprobe (n = 95 bei insgesamt 295 durchgeführten Anamnesen).



3.2.2 Ergebnisse der Otoskopie

Als pathologischer Befund zeigten sich bei 11 % der Patienten (n = 10) in insgesamt 14 Otoskopien entzündliche Trommelfelle. Bei jeweils 3 % der Patienten (n = 3) präsentierten sich bei 4 Untersuchungen Paukenergüsse sowie Trommelfellperforationen. Bei 7 % der Patienten (n = 7) wurden insgesamt 21-mal Paukenröhrchen nachgewiesen (Abbildung 1b).

Abb. 1b: Häufigkeit der Otoskopiebefunde: entzündliches Trommelfell, Parazentese / Paukenröhrchen in situ, Paukenerguss und Trommelfellperforation innerhalb der Stichprobe (n = 95 bei insgesamt 295 durchgeführten Otoskopien).



3.2.3 Ergebnisse der audiologischen Untersuchung

Zur Evaluation des Hörstatus lagen von 89 EGPA-Patienten Tonaudiogramme vor. Insgesamt konnten links 218 und rechts 209 Audiogramme ausgewertet werden (Links: Minimum 1 – Maximum 12; rechts: Minimum 1 – Maximum 9).

Zunächst wurde für jedes beidseitig vorhandene Tonaudiogramm nach der WHO Klassifikation der Grad des Hörverlustes festgestellt. Dies war bei 209 Tonaudiogrammen von 89 EGPA-Patienten möglich. (37;38)

Die Graduierung der Hörverluste ist in Tabelle 2 dargestellt. Für jeden Grad des Hörverlustes (Grad 0-4) sind sowohl die Anzahl der Patienten als auch die Anzahl der Messungen bzw. Tonaudiogramme insgesamt dargestellt. Da einige der Patienten mehrere Audiogramme erhielten, ist zu beachten, dass diese Patienten unterschiedlichen Graden zugeordnet werden konnten. Insgesamt entsprachen 27 Messungen von 15 Patienten einer geringgradigen Hörstörung, 5 Audiogramme von 5 Patienten einem mittleren Hörverlust und 4 Messungen eines einzelnen Patienten einer schweren Hörstörung. Kein Patient wies einen sehr schweren Hörverlust auf, 173 Messungen von 80 Patienten waren im Normbereich des Hörens.

Alles in allem findet sich bei 19 Patienten eine Hörstörung auf dem besser hörenden Ohr. Dies entspricht 21 % der Stichprobe (n = 89).

Tab. 2: Grad des Hörverlustes nach der WHO Klassifikation für das besser hörende Ohr bei 209 Tonaudiogrammen von n = 89 EGPA-Patienten (Mehrfachnennungen).

Grad des Hörverlustes	ISO-Werte	Anzahl der Patienten	Anzahl der Messungen	
Grad 0	(≤ 25 dB)	80	173	
Grad 1	(26-40 dB)	15	27	entspricht 19 Patienten => 21 % von n = 89
Grad 2	(41-60 dB)	5	5	
Grad 3	(61-80 dB)	1	4	
Grad 4	(≥ 81 dB)	0	0	

In einem weiteren Schritt wurden die Daten der Luftleitung beider Ohren im Frequenzbereich von 0,125-8 kHz mit genormten Daten der DIN EN ISO 7029:2000 für otologisch normale Personen verglichen (39).

In der Abbildung 2 ist der Mittelwert sowie das 95 % - Konfidenzintervall der Abweichung für beide Ohren für die Frequenzen 0,125-8 kHz dargestellt. Auf dem linken Ohr findet sich für die mittlere Abweichung von der Norm ein Minimum von 7 dB bei 1 kHz und ein Maximum von 12 dB bei 6 kHz. Rechts zeigt sich das Minimum der mittleren Abweichung bei 8 dB bei 3 kHz und das Maximum bei 13 dB bei 6 kHz.

Abb. 2: Mittelwert und Konfidenzintervall (Fehlerbalken: 95 % CI) der Hörschwellenabweichung ($n = 89$) von den alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten der DIN EN ISO 7029:2000 für otologisch normale Personen (rot: linkes Ohr; blau: rechtes Ohr).

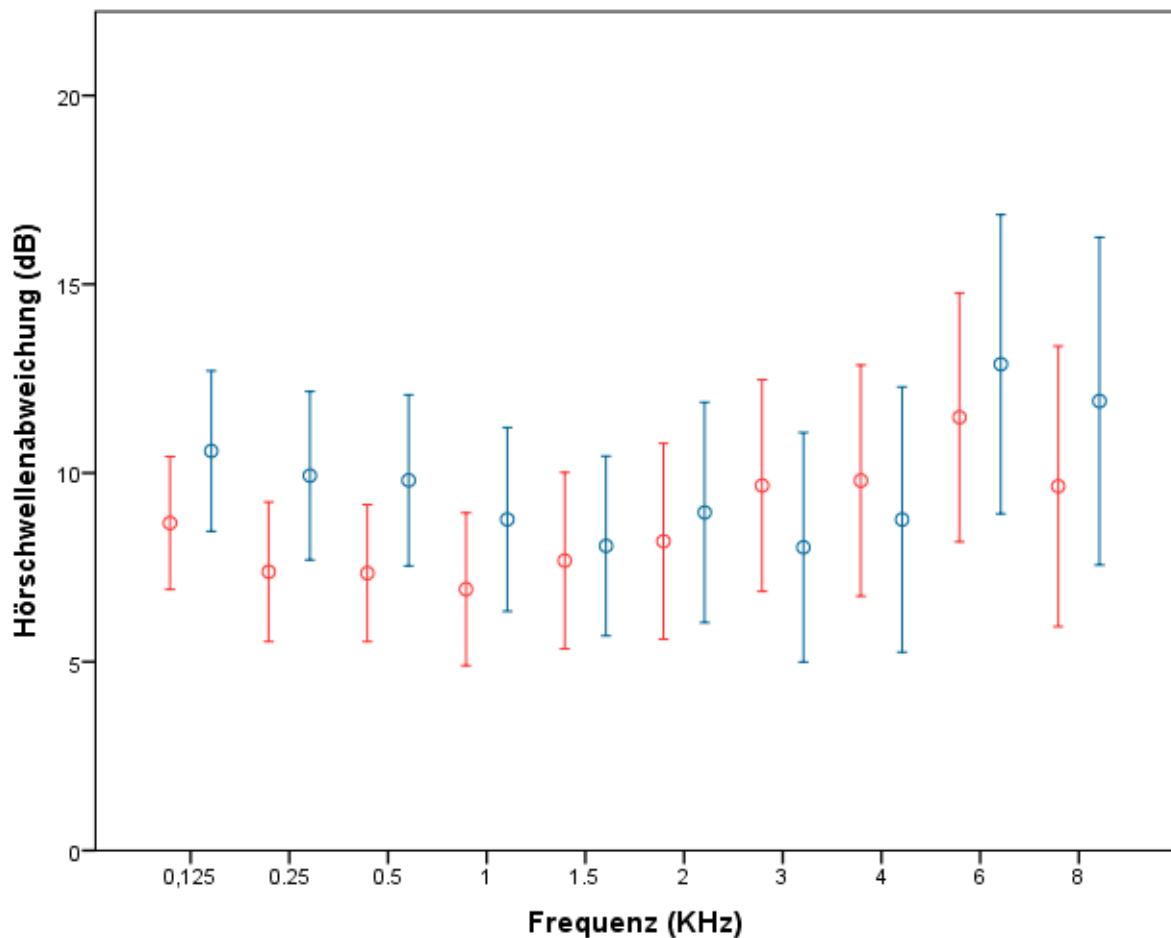
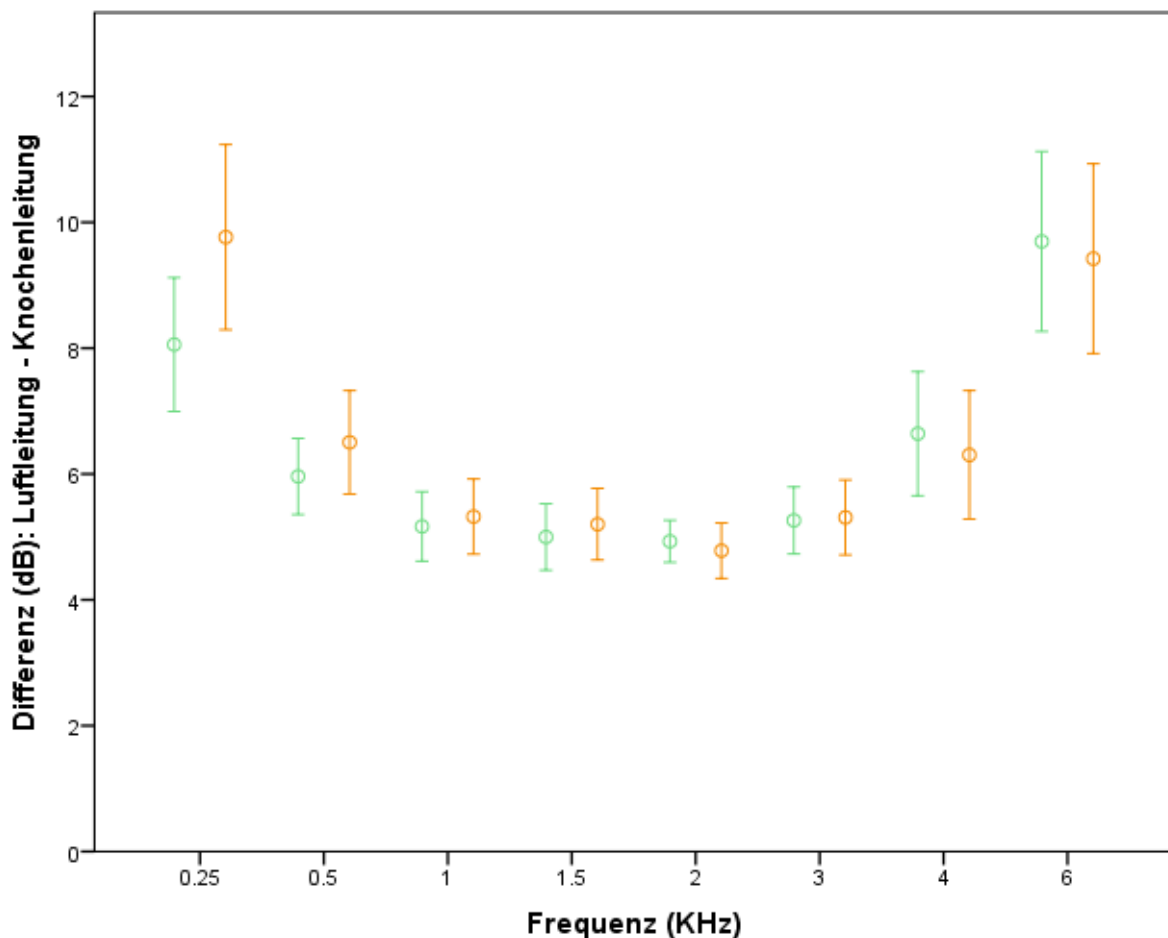


Abbildung 3 zeigt die Differenz zwischen der Luftleitung und der Knochenleitung beider Ohren für die Frequenzen 0,25-6 kHz. Grafisch dargestellt sind auch hier die Mittelwerte sowie das 95 % - Konfidenzintervall bei einer Stichprobengröße von $n = 89$. Auf dem linken Ohr findet sich für die Differenz ein Minimum von 5 dB bei 2 kHz und ein Maximum von 10 dB bei 6 kHz. Rechts zeigt sich ein Differenzminimum von 5 dB bei 2 kHz und ein Maximum von 10 dB bei 0,25 kHz.

Abb. 3: Mittelwert und Konfidenzintervall (Fehlerbalken: 95 % CI) der Differenz zwischen Luft- und Knochenleitung (n = 89) (**grün: linkes Ohr; orange: rechtes Ohr**).

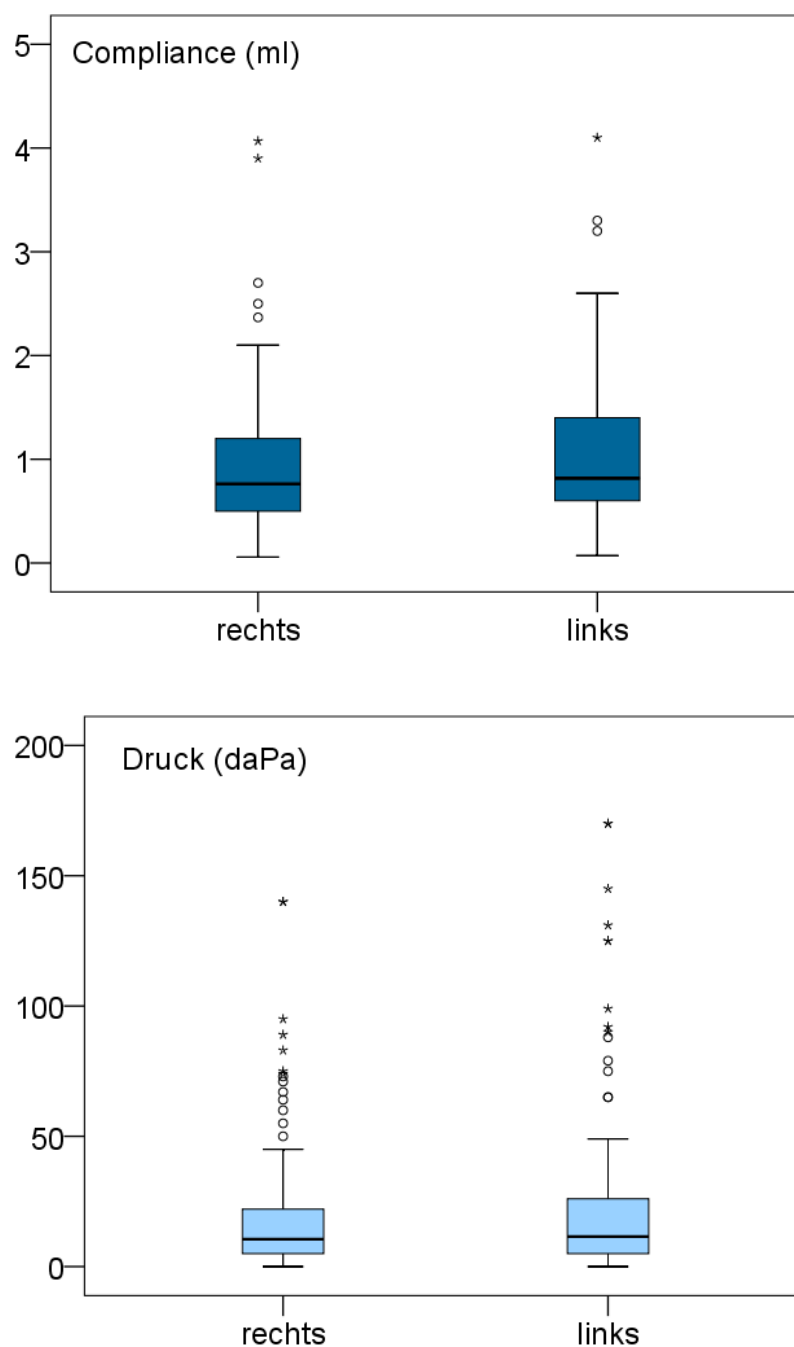


Ergänzend zu den Tonaudiogrammen lagen von 86 EGPA-Patienten Daten von Tympanogrammen vor. Insgesamt konnten links 203 und rechts 205 Tympanogramme ausgewertet werden (links: Minimum 1 – Maximum 10; rechts: Minimum 1 – Maximum 9). Abbildung 4 zeigt hierzu für die Compliance und den Druck beider Seiten das Minimum, das Maximum, den Median sowie das obere 75%ige und untere 25%ige Quartil.

Der Median für die Compliance beträgt rechts 0,8 ml (Mittelwert 1,0 ml, obere Quartil: 1,2 ml; untere Quartil: 0,5 ml) und links 0,8 ml (Mittelwert 1,0 ml, obere Quartil: 1,4 ml; untere Quartil: 0,6 ml). Das Minimum liegt rechts bei 0,06 ml und links bei 0,07 ml. Der maximale Ausreißerwert für die Compliance beträgt rechts 4,07 ml und links 4,10 ml.

Für den Druck zeigt sich rechts ein Median von 10 daPa (Mittelwert: 22 daPa; obere Quartil: 22 daPa; untere Quartil: 5 daPa) und links von 11 daPa (Mittelwert: 28 daPa; obere Quartil: 26 daPa; untere Quartil: 5 daPa). Während das Minimum beidseits 0 daPa beträgt, findet sich rechts ein maximaler Ausreißerwert von 140 daPa und links von 170 daPa.

Abb. 4: Boxplot-Darstellung der Compliance und des Drucks beider Seiten aus den patientenspezifischen Mittelwerten der Tympanogramme (n = 86).



3.2.4 Radiologische Ergebnisse für das Os temporale

Es lagen von 39 Patienten der Stichprobe insgesamt 56 MRT-Kopf-Untersuchungen zur Auswertung vor.

Eine Verlegung des Mittelohres fand sich bei 13 % der Patienten (n = 5 von 39) - rechts bei 13 % der Patienten (n = 5) und links bei 5 % der Patienten (n = 2).

Im Detail zeigte das rechte Mittelohr bei 13 % der Patienten (n = 5 von 39; 9 MRTs) eine Verschattung, während sich bei 90 % der Patienten (n = 35 von 39; 47 MRTs) keine Verlegung feststellen ließ.

Das linke Mittelohr war bei 5 % der Patienten (n = 2 von 39; 5 MRTs) verschattet, bei 95 % der Patienten (n = 37 von 39; 51 MRTs) zeigte sich keine Verschattung.

Bei Betrachtung der Mastoidzellen stellte sich bei 49 % der Patienten (n = 19 von 39) eine Verlegung dar - bei 49 % der Patienten (n = 19) rechts und bei 33 % der Patienten (n = 13) links.

Im Detail zeigte das rechte Mastoid eine Teilverschattung bei 38 % (n = 15 von 39; 19 MRTs) und eine Totalverschattung bei 13 % der Patienten (n = 5 von 39; 5 MRTs). Bei 59 % der Patienten (n = 23 von 39; 32 MRTs) wurde keine Verschattung festgestellt.

Das linke Mastoid zeigte eine Teilverschattung bei 26 % (n = 10 von 39; 11 MRTs) und eine Totalverschattung bei 8 % der Patienten (n = 3 von 39; 6 MRTs). Bei 77 % der Patienten (n = 30 von 39; 39 MRTs) zeigte das MRT reguläre Befunde.

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tab. 3: Häufigkeitsverteilung für den Grad der Mittelohr- und Mastoidverschattung im MRT-Schädel (56 MRT-Untersuchungen von n = 39 Patienten)

		Keine Verschattung	Verschattung	
Rechtes Mittelohr	Anzahl der MRTs	47	9	
	Anzahl der Patienten (Mehrfachnennungen)	35	5	
	Gesamtzahl der Patienten mit einer Verschattung		5 (13 % von n = 39 Patienten)	
Linkes Mittelohr	Anzahl der MRTs	51	5	
	Anzahl der Patienten (Mehrfachnennungen)	37	2	
	Gesamtzahl der Patienten mit einer Verschattung		2 (5 % von n = 39 Patienten)	
		Keine Verschattung	Teilverschattung	Totalverschattung
Rechtes Mastoid	Anzahl der MRTs	32	19	5
	Anzahl der Patienten (Mehrfachnennungen)	23	15	5
	Gesamtzahl der Patienten mit einer Verschattung		18 (46 % von n = 39 Patienten)	
Linkes Mastoid	Anzahl der MRTs	39	11	6
	Anzahl der Patienten (Mehrfachnennungen)	30	10	3
	Gesamtzahl der Patienten mit einer Verschattung		13 (33 % von n = 39 Patienten)	

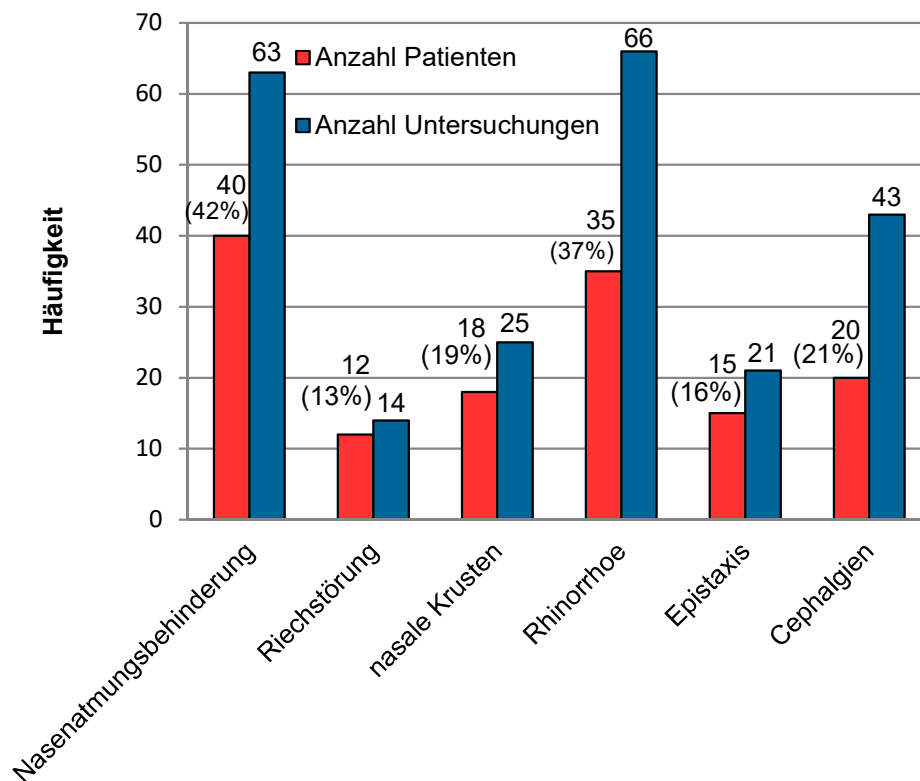
3.3 Rhinologische Manifestation

Die Auswertung der rhinologischen Daten gliedert sich in die Darstellung der Ergebnisse der Anamnese, Rhinoskopie sowie Rhinomanometrie. Dazu kommen die Ergebnisse aus dem Sniffin´Sticks-Screening-Test und aus den radiologischen Daten für die Nasennebenhöhlen.

3.3.1 Ergebnisse der Anamnese

Über 42 % der Patienten (n = 40) gaben insgesamt 63-mal an, an einer Nasenatmungsbehinderung zu leiden. Eine Riechstörung wurde von 13 % der Patienten (n = 12) an 14 Terminen empfunden. Über nasale Krusten klagten 19 % der Patienten (n = 18) an 25 Untersuchungsterminen und über Rhinorrhoe 37 % (n = 35) an 66 Terminen. Von Nasenbluten wurde von 16 % der Patienten (n = 15) an 21 Terminen berichtet und 21 % litten an insgesamt 43 Untersuchungsterminen an Cephalgien (n = 20) (Abbildung 5a).

Abb. 5a: Häufigkeitsverteilung für eine positive Anamnese auf Nasenatmungsbehinderung, Riechstörung, nasale Krusten, Rhinorrhoe, Nasenbluten und Cephalgien innerhalb der Stichprobe (n = 95 bei insgesamt 295 durchgeführten Anamnesen).

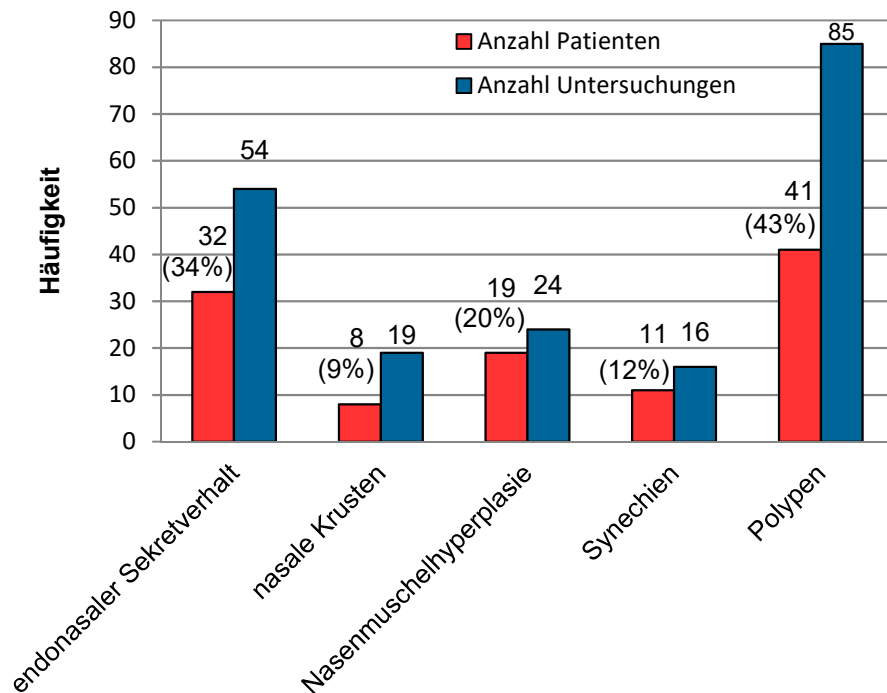


3.3.2 Ergebnisse der Rhinoskopie

Rhinoskopisch wurde bei 34 % der Patienten (n = 32) in insgesamt 54 Untersuchungen endonasaler Sekretverhalt festgestellt. Nasale Krusten wurden bei 8 % der Patienten (n = 8) 19-mal beobachtet. Eine Muschelhyperplasie wurde bei 20 % der Patienten (n = 19) 24-mal festgestellt und endonasale Synechien bei 12 % der

Patienten (n = 11) in 16 Fällen. Polypen wurden bei 43 % der Patienten (n = 41) 85-mal beobachtet (Abbildung 5b).

Abb. 5b: Häufigkeit der Rhinoskopiebefunde endonasaler Sekretverhalt, nasale Krusten, Muschelhyperplasie, endonasale Synechien und Polypen innerhalb der Stichprobe (n = 95 bei insgesamt 295 durchgeführten Rhinoskopien).



40 % der Patienten (n = 38) wiesen an insgesamt 67 Untersuchungsterminen neben dem Vorkommen von Polypen weitere pathologische Veränderungen der Nasenschleimhäute auf. Beispiele hierfür sind „unruhige“, „gereizte“, „geschwollene“, „vulnerable“ oder „livide“ Schleimhautverhältnisse. Besonders auffallend waren hierbei Nasenbluten bei 7 % der Patienten (n = 7), welches 10-mal vorkam, sowie Schleimhautschwellungen bzw. Ödeme, welche bei 12 % der Patienten (n = 11) dokumentiert wurden.

Aus anamnestischen und/oder endoskopischen Daten ließen sich bei 43 % der Patienten (n = 41) Operationen an der Nase dokumentieren (Tabelle 4). Bei 37 % der Patienten (n = 35) fanden demnach 44 Operationen der Nasennebenhöhlen statt und bei 8 % der Patienten (n = 8) wurden 10 Polypektomien durchgeführt. Eine Septumplastik wurde insgesamt bei 6 % der Patienten (n = 6) 7-mal dokumentiert.

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung der Nasen-Operationen [Nasennebenhöhlen-Operation (NNH-OP), Polypektomie und Septumplastik] innerhalb der Kohorte (n = 95).

Operation	Anzahl Operationen	Anzahl Patienten
NNH-OP	44	35 (37 % von n = 95)
Polypektomie	10	8 (8 % von n = 95)
Septumplastik	7	6 (6 % von n = 95)
		entspricht 41 Patienten => 43 % von n = 95

3.3.3 Ergebnisse des Sniffin´Sticks-Tests

Zur Bewertung des Riechvermögens lagen von 65 % der Patienten (n = 62) insgesamt 118 Sniffin´Sticks-Tests mit einer Streuung von 1 bis 5 Tests pro Patient vor. Eine Normosmie konnte bei 79 % der Patienten (n = 49) 86-mal erkannt werden, eine Hyposmie bei 11 % der Patienten (n = 7) 8-mal und eine Anosmie bei 29 % der Patienten (n = 18) in 21 Fällen.

Alles in allem findet sich bei 25 Patienten eine Riechstörung. Dies entspricht 40 % der Stichprobe (n = 62) (Tabelle 5).

Tab. 5: Häufigkeitsverteilung des Riechstatus Normosmie, Hyposmie und Anosmie aus 118 Sniffin´Sticks-Tests bei n = 62 EGPA-Patienten (Mehrfachnennungen).

Riechstatus	Anzahl Patienten	Anzahl Messungen	
Normosmie	49 (79 % von n = 62)	86	
Hyposmie	7 (11 % von n = 62)	8	entspricht 25 Patienten => 40 % von n = 62
Anosmie	18 (29 % von n = 62)	21	

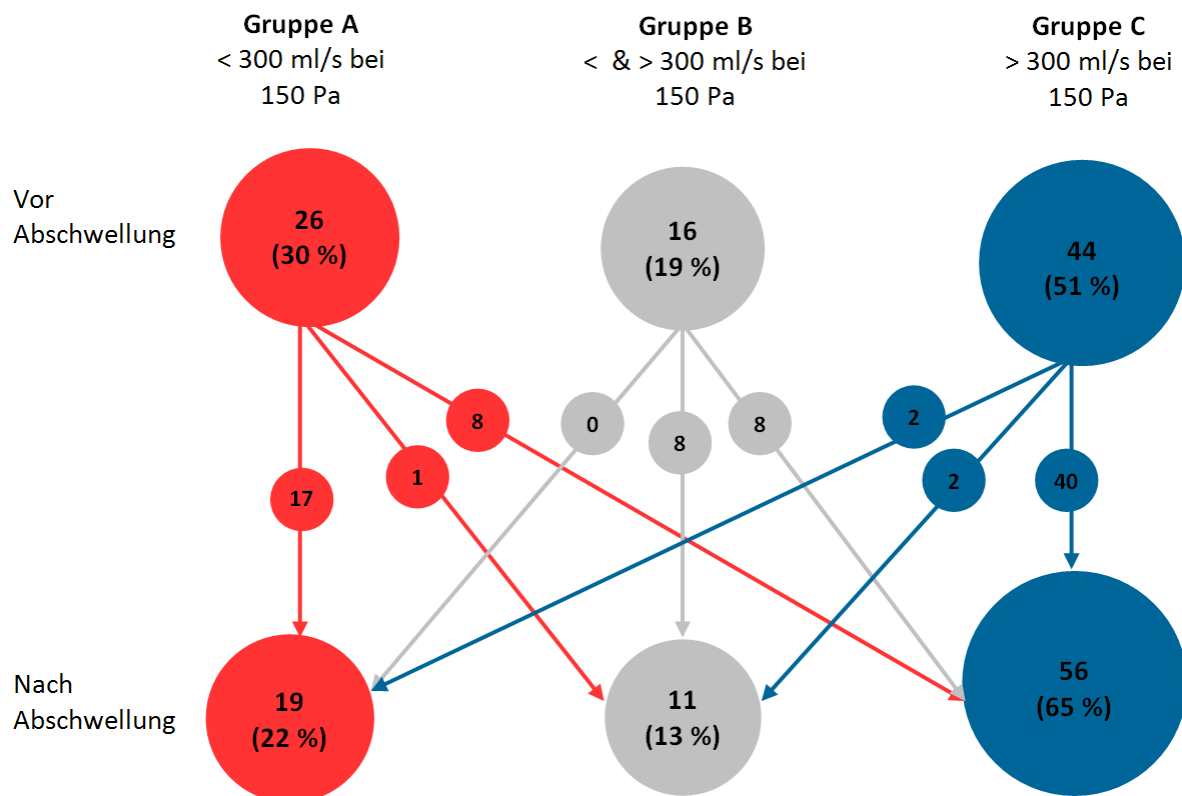
3.3.4 Ergebnisse der Rhinomanometrie

Bei insgesamt 86 Patienten (91 % der Gesamtkohorte) wurden insgesamt 178 Rhinomanometrien vollständig ausgewertet. Bei Inspiration kam es je nach Nasenseite zu folgenden Ergebnissen:

Auf der rechten Nasenseite lag vor Abschwellung bei 30 % der Patienten (n = 26) ausschließlich eine hochgradige Obstruktion vor (< 300 ml/s bei 150 Pa, Gruppe A). Hingegen wiesen 51 % der Patienten (n = 44) bei jeder Messung Werte oberhalb von 300 ml/s (150 Pa, Gruppe C) auf. Bei 19 % der Patienten (n = 16) ließen sich wechselnde Messergebnisse beobachten (Gruppe B).

Nach Abschwellung wiesen aus der Gruppe A noch 65 % der Patienten (n = 17 von 26) eine hochgradige Obstruktion auf. 91 % der Patienten aus Gruppe C (n = 40 von 44) blieben auch nach Abschwellung mit ihren Messwerten oberhalb von 300 ml/s. Während 50 % der Patienten aus Gruppe B (n = 8 von 16) nach Abschwellung nur noch Werte > 300 ml/s vorwiesen, zeigten die anderen 50 % weiterhin wechselnde Messergebnisse zwischen > und < 300 ml/s bei 150 Pa (Abbildung 6a).

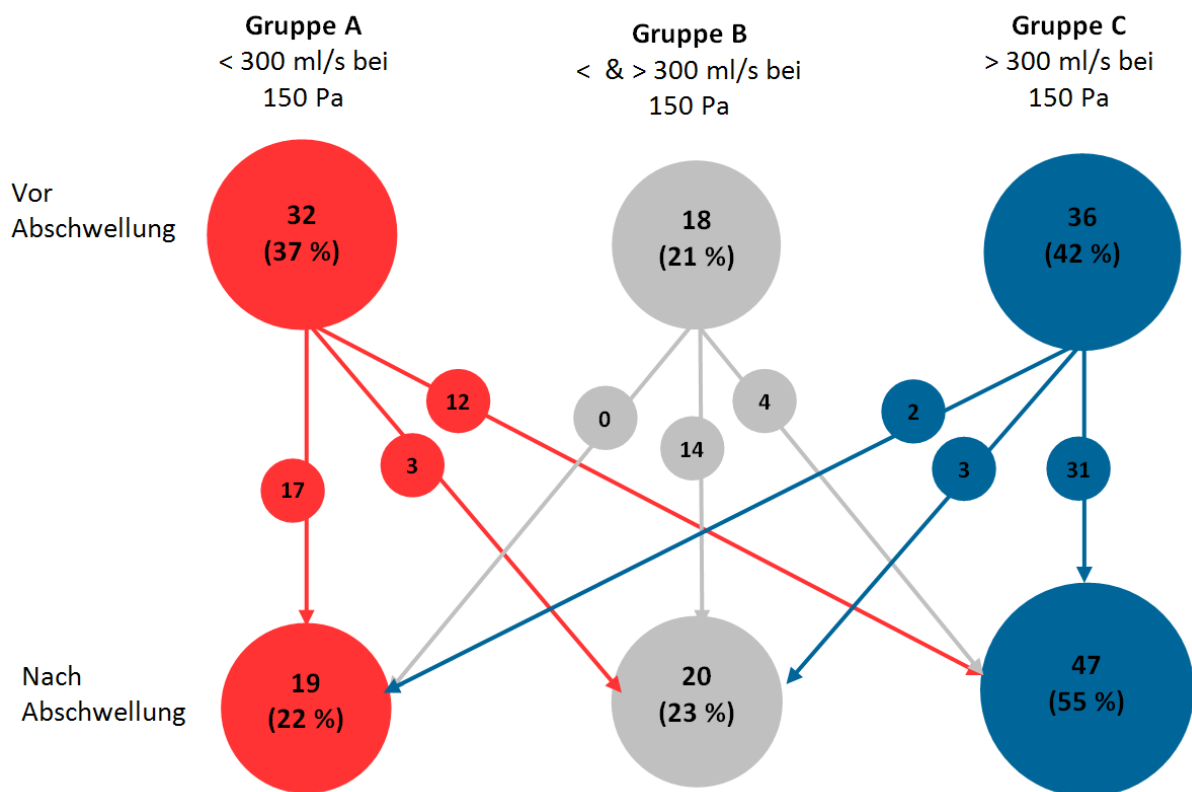
Abb. 6a: Gliederung nach Obstruktionsgrad der rechten Nasenseite in der Rhinomanometrie vor und nach Abschwellung mit Xylometazolin 0,1 % (n = 86 Patienten bei 178 Rhinomanometrien).



Auf der linken Nasenseite lag vor Abschwellung bei 37 % der Patienten (n = 32) ausschließlich eine hochgradige Obstruktion vor (> 300 ml/s bei 150 Pa, Gruppe A). 42 % der Patienten (n = 36) wiesen dagegen bei jeder Messung Werte oberhalb von 300 ml/s (150 Pa, Gruppe C) auf. Wiederum 21 % der Patienten (n = 18) ließen sich aufgrund wechselnder Messergebnisse Gruppe B zuordnen.

Nach Abschwellung wiesen aus Gruppe A noch 53 % der Patienten (n = 17 von 32) eine hochgradige Obstruktion auf. Mit 86 % (n = 31 von 36) blieb der Großteil der Patienten aus Gruppe C auch nach Abschwellung mit ihren Messwerten oberhalb der Grenze von 300 ml/s. Aus Gruppe B stagnierten 78 % der Patienten (n = 14 von 18), während 22 % der Patienten (n = 4 von 18) ausschließlich Werte oberhalb der 300 ml/s – Grenze aufwiesen (Abbildung 6b).

Abb. 6b: Gliederung nach Obstruktionsgrad der linken Nasenseite in der Rhinomanometrie vor und nach Abschwellung mit Xylometazolin 0,1 % (n = 86 Patienten bei 178 Rhinomanometrien).



Bei 15 % der rhinomanometrisch untersuchten Patienten (n = 13 von 86) lagen auf beiden Nasenseiten und in allen durchgeführten Messungen hochgradige Obstruktionen vor (< 300 ml/s bei 150 Pa, Gruppe A). 31 % der Patienten (n = 27 von 86) zeigten gegenteilige Ergebnisse und es konnten auf beiden Nasenseiten bei allen Messungen lediglich niedriggradige Obstruktionen gemessen werden (> 300 ml/s bei 150 Pa, Gruppe C).

Nach Abschwellung verblieben 54 % der Patienten [n = 7 von 13 bzw. 8 % (7 von 86) der rhinomanometrisch untersuchten Patienten] auf beiden Nasenseiten in Gruppe A. In Gruppe C waren auf beiden Nasenseiten 85 % der Patienten [n = 23 von 27 bzw. 27 % (23 von 86) der rhinomanometrisch untersuchten Patienten] nach Abschwellung weiterhin ausschließlich mit niedriggradigen Obstruktionen belastet (Tabelle 6).

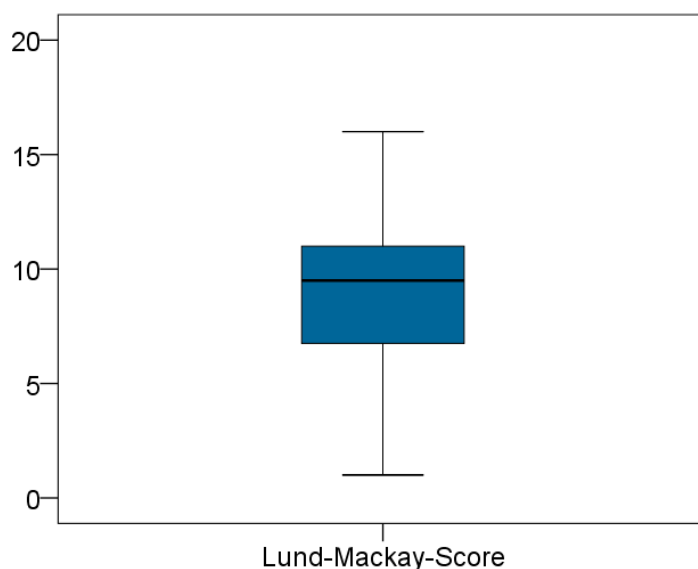
Tab. 6: Unterscheidung des Obstruktionsgrades für beide Nasenseiten in der Rhinomanometrie vor und nach Abschwellung mit Xylometazolin 0,1 % (n = 86 Patienten bei 178 Rhinomanometrien).

	Beidseits Gruppe A (bei allen Messungen sowohl für die linke als auch für die rechte Nasenseite < 300 ml/s bei 150 Pa)	Beidseits Gruppe C (bei allen Messungen sowohl für die linke als auch für die rechte Nasenseite > 300 ml/s bei 150 Pa)
Vor Abschwellung (Anzahl der Patienten)	13	27
	↓	↓
Davon gleiche Gruppe nach Abschwellung (Anzahl der Patienten)	7	23

3.3.5 Radiologische Ergebnisse der Sinus

Es lagen 56 MRT-Aufnahmen von 39 Patienten bei einem Minimum von 1 Aufnahme und einem Maximum von 4 Aufnahmen je Patient vor. Ohne die Bewertung der ostiomeatalen Einheit war der mittlere Lund-Mackay-Score pro Patient 8,84 (SD 3,460; Minimum 1 - Maximum 16) (Abbildung 7).

Abb. 7: Mittelwert und Konfidenzintervall (Fehlerbalken: 95 % CI) des durchschnittlichen Lund-Mackay-Scores pro Patient (n = 39) bei 56 vorhandenen MRT-Aufnahmen.



Im rechten Sinus maxillaris war bei 2 Aufnahmen (4 %) jeweils verschiedener Patienten eine Spiegelbildung vorhanden, im linken Sinus maxillaris war dies bei 1 Aufnahme (2 %) eines der beiden oben genannten Patienten mit einer Spiegelbildung im rechten Sinus maxillaris der Fall.

Bei der Beurteilung der Ausprägung der Schleimhautschwellung in den einzelnen Nasennebenhöhlen fiel eine nur geringe Seitendifferenz der jeweiligen Nasennebenhöhle auf (Tabelle 7). Im Einzelnen betrug die Schleimhautschwellung in den Kieferhöhlen und in den anterioren Ethmoidalzellen bei mehr als 50 % aller MRT-Aufnahmen mehr als 3 mm. Bei ungefähr 15 % aller Aufnahmen war eine Schwellung von mehr als 3 mm in den Sinus frontales zu finden, bei ca. 33 % aller Aufnahmen war dies der Fall in den posterioren Siebbeinzellen und bei ca. 20 % in den Sinus sphenoidales.

Tab. 7: Unterscheidung der Schwellungsdicke in den verschiedenen Nasennebenhöhlen bei 56 MRT-Aufnahmen von 39 Patienten.

Sinus	Keine Schleimhautschwellung	≤ 3 mm	> 3 mm
maxillaris rechts	7 (12.5 %)	18 (32.1 %)	31 (55.4 %)
maxillaris links	10 (17.9 %)	18 (32.1 %)	28 (50 %)
ant. ethmoidalis rechts	1 (1.8 %)	25 (44.6 %)	30 (53.6 %)
ant. ethmoidalis links	3 (5.4 %)	24 (42.9 %)	29 (51.8 %)
post. ethmoidalis rechts	12 (21.4 %)	28 (50 %)	16 (28.6 %)
post. ethmoidalis links	13 (23.2 %)	22 (39.3 %)	21 (37.5 %)
sphenoidalis rechts	22 (39.3 %)	24 (42.9 %)	10 (17.9 %)
sphenoidalis links	19 (33.9 %)	22 (39.3 %)	15 (26.8 %)
frontalis rechts	22 (39.3 %)	26 (46.4 %)	8 (14.3 %)
frontalis links	25 (44.6 %)	22 (39.3 %)	9 (16.1 %)

3.4 Statistische Analyse der Hypothesen I und II

Die statistische Analyse durch den Chi-Quadrat-Test ergab keine Assoziation zwischen den Kennzeichen einer entzündeten nasalen Mukosa und der Existenz oder der Abwesenheit eines anhand der WHO-Klassifikation definierten Hörverlusts (Hypothese I). Weiterhin kann keine Abhängigkeit zwischen einer entzündeten nasalen Mukosa und einer Verschattung des Mittelohrs und/oder des Mastoids im MRT festgestellt werden (Hypothese II).

4 Diskussion

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss-Syndrom) ist durch einen ungeklärten systemischen Entzündungsprozess gekennzeichnet (51). Sie zählt neben der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener'sche Granulomatose) und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA oder mPAN) zu den ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden. (3;9;11;12;52-55)

Aus pathophysiologischer Sicht wurde die EGPA lange als eine überwiegend Th2-vermittelte Erkrankung angesehen. Dies wurde durch die Anwesenheit von Th2-Zellen in krankheitsspezifischen Läsionen und durch erhöhte Spiegel ihrer Zytokine (z.B. IL4, IL13 und evtl. IL5) bestätigt. Vor allem das Auftreten von Granulomen und das Vorhandensein einer Vaskulitis liefern allerdings Hinweise darauf, dass auch Th1- und Th17-Zellen mithilfe ihrer Zytokine (IL2, IFN- γ , IL17) an der Erkrankung mitwirken. Zudem können epithelial oder endothelial produzierte Enzyme Eosinophile aktivieren und anziehen (Eotaxin 3) bzw. Th2-Zellen in das Gewebe rekrutieren (CCL17). Als Schlüsselmediatoren des Gewebeschadens werden die Eosinophilen angesehen, welche einerseits durch Abgabe ihrer Granula das Gewebe schädigen (MBP = granule major basic protein, EDN = eosinophil-derived neurotoxin, oder ECP = eosinophiles kationisches Protein), andererseits aber auch selbst an der Modulierung der Immunreaktion beteiligt sind (IL25, CCL17). B-Zellen könnten möglicherweise T-Zellen aktivieren, welche letztlich IL5 sezernieren - den Hauptüberlebensfaktor der Eosinophilen. Die pathogenetische Rolle von antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) ist nach wie vor ungeklärt. (3;14;56)

Die Literatur bezüglich einer krankheitsspezifischen Beteiligung der EGPA im Kopf-Hals-Bereich ist sehr überschaubar. Zwar wurde eine Beteiligung im Rahmen einzelner Fallberichte oder kleiner Fallserien bzw. Studien beschrieben, größere statistisch verwertbare Studien existieren jedoch nicht. (20-25;27;28;57)

Ziel dieser Studie ist es anhand der bislang größten monozentrischen Kohorte umfassend die Beteiligung der EGPA im Kopf-Hals-Bereich retrospektiv zu analysieren. Eine statistisch verwertbare strukturierte Evaluation dieser Daten schafft die Grundlage, die relevanten Kriterien bei EGPA-Patienten besser zu erfassen.

4.1 Epidemiologie

Mit insgesamt 95 eingeschlossenen Patienten wird über die bisher größte monozentrische HNO-Kohorte berichtet. Die Geschlechterverteilung entspricht mit einem Verhältnis von etwa 1:1 den bisherigen Erkenntnissen (3;5;8;10;13). Mit ca. 51 Jahren lag das Alter der Patienten bei Diagnosefeststellung ebenfalls im bisher beobachteten Bereich (3;21).

Durch den mittleren BVAS3 = 5 wurde in der Kohorte eine niedrige Vaskulitisaktivität dokumentiert und mit dem VDI = 2 ein niedriger Schaden durch die Erkrankung (58-61).

Trotzdem ließ sich mit 84 % eine häufige HNO-Beteiligung feststellen. Sie befindet sich an der oberen Grenze der bisher berichteten Ergebnisse von 45-83 % (3;18;20). Erklären lässt sich dies möglicherweise durch die explizite Fokussierung auf dieses Fachgebiet.

Ungefähr neun von zehn Patienten waren während des Beobachtungszeitraums oder bereits zuvor an Asthma erkrankt, was den Ergebnissen einer vor kurzem veröffentlichten Studie entspricht (3). Aufgrund der Manifestation der Erkrankung in unterschiedlichen medizinischen Fachgebieten wird die Notwendigkeit eines interdisziplinären Behandlungszentrums deutlich.

4.2 Otologische Manifestation

Die wenigen existierenden Fallberichte von EGPA-Patienten mit einer vermuteten krankheitsspezifischen otologischen Beteiligung zeigen ein variables Bild einer Hörstörung in Form einer uni- oder bilateralen Schalleitungsschwerhörigkeit, einer sensorineuralen Schwerhörigkeit oder der Kombination aus beidem. Als Ursache wird zumeist ein entzündlicher Prozess in Form einer Otitis media beschrieben. (20;22-24;26;27)

Ishiyama und Canalis berichten zusammenfassend über fünf EGPA-Patienten mit einer otologischen Manifestation, welche durch eine exazerbierte chronische Otitis media und Mastoiditis mit Hörverlust charakterisiert waren, deren histologisches Korrelat Granulationen und eosinophile Infiltrate waren. Der Hörverlust wurde in allen Fällen als subakut beschrieben und variierte von einer beidseitigen oder einseitigen kombinierten Schwerhörigkeit bis hin zu einer beidseitigen sensorineuralen

Schwerhörigkeit (23). In einer weiteren Untersuchung beschrieben Bacciu et al. eine otologische Beteiligung in 4 von 21 untersuchten EGPA-Patienten (19 %) (20). Auch hier präsentierte sich die otologische Manifestation als variabel, ohne erkennbares Muster. Als Besonderheit beobachteten sowohl Ishiyama und Canalis, als auch Bacciu et al. das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie, während übliche konservative und auch chirurgische Therapiemaßnahmen versagten (20;23).

Im Gegensatz zur EGPA findet sich für die otologische Manifestation bei der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener'sche Granulomatose) eine weit umfassendere Studienlage. Die Ohrbeteiligung bei der GPA wird je nach Studie auf 19-70 % geschätzt und ist geprägt von entzündlichen Prozessen und Hörstörungen (62-67). Als eine seltene Manifestation gilt eine Beteiligung des äußeren Ohres im Sinne einer Otitis externa. Als häufigste Manifestation wird die uni- oder bilaterale seröse Otitis media mit einer Schallleitungsschwerhörigkeit (40-70 % der Patienten) angegeben, welche gewöhnlich assoziiert ist mit einem entzündlichen Prozess der Nasen- und Nasenrachenschleimhaut. (63;64;67)

Die Tatsache, dass die seröse Otitis media assoziiert ist mit rhinosinuitischen Beschwerden, lässt vermuten, dass hier keine direkte Mittelohrbeteiligung durch die GPA vorliegt. Vielmehr handelt es sich möglicherweise um ein sekundäres Ereignis in Folge einer Tubenventilationsstörung. Eine Parazentese und Paukenröhrcheneinlage führt in der Regel zu einer raschen Besserung der Schallleitungsschwerhörigkeit, jedoch zeigt sich die seröse Otitis media unter diesen Therapiemaßnahmen im Verlauf häufig refraktär. (62;63;65;68-70)

Neben der serösen Otitis media können bei der GPA das Mittelohr und/oder Mastoid im Sinne einer chronischen Otitis media (24 % der Patienten) durch einen direkten krankheitsspezifischen, granulomatösen Entzündungsprozess betroffen sein. Die Patienten klagen typischerweise über Otagie, Otorrhoe und Hörverlust in Form einer Schallleitungs- oder kombinierten Schwerhörigkeit. Als adäquate Maßnahme gilt die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie. Während der entzündliche Prozess allein ein gutes Therapieansprechen zeigt, verbleibt in einigen Fällen aufgrund von postentzündlichen Trommelfellperforationen und -vernarbungen sowie Adhäsivprozessen eine Schallleitungsschwerhörigkeit. (63;65;66;69)

Eine sensorineurale Schwerhörigkeit ist bei der GPA mit etwa 8 % viel seltener und häufig assoziiert mit Tinnitus, während Schwindel die Ausnahme zu sein scheint

(63;65;66;71;72). Der Entstehungsmechanismus der Innenohrbeteiligung ist unklar. Neben einer entzündlich bedingten Ursache im Sinne einer Labyrinthitis in Folge eines Mittelohrprozesses werden Granulome, die den Hörnerv komprimieren, eine Vaskulitis der kochleären Gefäße oder Immunkomplexablagerungen im Innenohr diskutiert (65;70).

In Kenntnis der vorhandenen Literatur wäre eine otologische Beteiligung bei der EGPA analog zur GPA denkbar.

In dieser Studie wurde als führendes Symptom bei 19 % der Patienten eine subjektive Hörminderung erkannt. Passend zu den anamnestischen Angaben der Patienten ergab die Auswertung der Tonaudiogramme, dass etwa 21 % der Patienten (n = 89) nach der WHO-Klassifikation an einer Hörminderung leiden, wobei diese überwiegend als leichtgradig und lediglich bei einem Patienten als schwer einzustufen ist. Verglichen mit epidemiologischen Daten, welche auf der WHO-Klassifikation beruhen, bewegen sich die dargestellten Ergebnisse oberhalb der berichteten Prävalenz für Hörverlust (73).

Die etwa 10 dB (7-13 dB) große Hörschwellenabweichung der Stichprobe von der alters- und geschlechtsspezifisch genormten Hörschwellenabweichung (DIN EN ISO 7029:2000) zeigt, dass die Hörleistung der Stichprobe im Vergleich zu jener otologisch normaler Personen leicht vermindert ist. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass innerhalb dieser Größenordnung sowohl technische (z.B. apparative Einrichtung, Raumsituation) als auch Behandler- oder Patienten-abhängige Fehlerquellen (z.B. Sitz der Luft- bzw. Knochenleitungshörer, Instruktion, Compliance / Reaktionsvermögen des Patienten) eine bedeutende Rolle spielen können. (74-76)

Sowohl die Auswertung der Tonaudiogramme im Hinblick auf eine Schallleitungsschwerhörigkeit, als auch die Daten der Tympanogramme lassen keine höhergradige Schallleitungskomponente erkennen. So zeigt sich pantonal über die gesamte Kohorte im Mittel eine Schallleitungskomponente von < 10 dB und auch das Compliance- und Druckniveau der Tympanogramme präsentiert sich im Mittel in normwertigen Bereichen.

Auffällig erscheint eine im Verhältnis häufig vorkommende Verschattung der Mastoidzellen beidseits (links 33 % und rechts 46 %). Die Interpretation ist jedoch durch das Fehlen einer Vergleichsgruppe erschwert, welche Information über die

Häufigkeit von Mastoidverschattungen bei otologisch gesunden Probanden liefern könnte. Studien an MRT-Daten, die allerdings bei Kindern durchgeführt wurden, zeigen das Vorkommen einer ein- oder beidseitigen Mastoidverlegung in 19-27 % (77). Beim Blick in die Literatur trifft man auf die Vermutung, dass ein Flüssigkeitssignal im MRT durch den Radiologen häufig als „Mastoiditis“ fehlinterpretiert wird. Anhand publizierter Daten konnte gezeigt werden, dass bei 28 Patienten, bei denen MR-morphologisch eine Mastoiditis diagnostiziert wurde, nur selten otologische Symptome oder Pathologien vorlagen und in keinem Fall eine Mastoiditis nachweisbar war (78).

Bemessen an den publizierten Daten erscheint das Vorkommen eines hyperintensiven Signals in den Mastoidzellen in der Kohorte der EGPA-Patienten dennoch als hoch und lässt in Zusammenschau mit den audiologischen, anamnestischen und otoskopischen Daten eine otologische Beteiligung annehmen. Der Flüssigkeitsverhalt in den Mastoidzellen könnte, wie für die GPA beschrieben, sekundär durch eine Entzündung der Nasen- und Nasenrachenschleimhaut mit nachfolgender Tubenventilationsstörung induziert sein oder aber bedingt sein durch einen primären krankheitsspezifischen Entzündungsprozess. Für einen krankheitsspezifischen Prozess würde der von Ishiyama und Canalis erbrachte histologische Nachweis von Granulationsgewebe mit eosinophilen Infiltraten aus Gewebeproben aus dem Mastoid sprechen (23). Letztlich sollte eine Beurteilung von MRT-Befunden aber immer individuell und nur in Zusammenschau mit klinischen Daten erfolgen, um eine Fehlinterpretation zu vermeiden.

Bei fehlendem Hinweis auf eine höhergradige Schalleitungsschwerhörigkeit ist anzunehmen, dass die in der Kohorte erfasste Hörstörung vor allem durch eine sensorineurale Schwerhörigkeit verursacht ist. Unterstützt wird diese Hypothese durch das Vorkommen von Tinnitus- und Schwindelbeschwerden bei etwa jedem Zehnten der Patienten (13 % bzw. 7 %). Die Ursache einer Innenohrbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung ist jedoch ebenso wie für die GPA unklar und kaum untersucht (65). Allerdings findet sich bei der EGPA in 5-10 % eine ZNS-Beteiligung, bei der unter anderem kraniale Neuropathien mit Hirnnervenpareesen beschrieben sind (3;5;8;79-82). Die Vermutung liegt also nahe, dass neben einer sekundär induzierten Labyrinthitis eine Vaskulitis der Aa. labyrinthi oder ihrer Äste zu neuronalen oder lokalen Schäden führt und eine sensorineurale Schwerhörigkeit zur Folge hat (23). Diese Hypothese wird durch Befunde histopathologisch

aufgearbeiteter humaner Felsenbeine von Patienten mit vaskulitischer Grunderkrankung unterstützt. Dort zeigten sich hypoxische Veränderungen an kochleären Strukturen, welche möglicherweise sekundär durch eine Vaskulitis der versorgenden Gefäße verursacht sein könnten. (83)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass 21 % der EGPA-Patienten an einer geringgradigen und nur in Ausnahmefällen an einer höhergradigen Schwerhörigkeit leiden. Die Angabe von Otalgie (11 %) oder Otorrhoe (2 %), der Nachweis entzündlicher Trommelfelle (11 %), Paukenergüsse (3 %) und Trommelfellperforationen (3 %) sowie nicht zuletzt das Vorhandensein von Paukenröhrchen (7 %) legen bei einem geringen Prozentsatz der Patienten die Vermutung einer Mittelohrbeteiligung im Sinne einer Otitis media nahe. Anamnestische und otoskopische Daten lassen eine otologische Beteiligung der EGPA vermuten. Insgesamt zeichnet sich ein variables Bild der Schwerhörigkeit in Form einer Schallleitungs- und vor allem sensorineuralen Schwerhörigkeit ab.

In einzelnen Fallberichten wurde die Wirksamkeit einer immunsuppressiven Therapie bei gleichzeitigem Versagen üblicher konservativer und chirurgischer Therapiemaßnahmen demonstriert (23). Die Verzögerung einer adäquaten Therapie kann im Verlauf Komplikationen (z. B. Mastoiditis, intrakranielle Abszesse) und dauerhafte Schäden (z. B. Schwerhörigkeit) zur Folge haben. Es gilt, eine otologische Manifestation der EGPA als solche frühzeitig zu erkennen und in interdisziplinärem Konsens adäquate therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Die Hauptsäule der Therapie sollte dabei die Anpassung der immunsuppressiven Therapie sein. Chirurgische Interventionen sind drohenden oder akuten Komplikationen wie der akuten Mastoiditis vorenthalten (23). Es ist daher empfehlenswert, EGPA-Patienten bei otologischer Symptomatik frühzeitig einem HNO Arzt vorzustellen und unabhängig von akuten Beschwerden regelmäßig HNO-ärztliche Evaluationen durchzuführen.

Auch wenn die Hörminderung nicht von sehr großem Ausmaß ist, lassen sich dennoch Folgen für die Lebensqualität der Patienten vermuten. Die Konsequenzen einer Hörminderung können in emotionale Reaktionen (z.B. Einsamkeit, Frustration, Depression), Verhaltensänderungen (z.B. gesellschaftlicher Rückzug, Irreführung,

Schuldzuweisungen) oder auch kognitive Reaktionen (z.B. Verwirrung, vermindertes Selbstbewusstsein, Kommunikationsstörungen) unterteilt werden (84-86).

4.3 Rhinologische Manifestation

Nach Angaben aus der aktuellen Literatur scheint die rhinologische Beteiligung mit ca. 40-80 % bei der EGPA eine häufige Manifestation zu sein (3;8;11-13;20;25).

Dabei scheint sich die rhinologische Beteiligung am häufigsten in Form einer allergischen Rhinitis und/oder Rhinosinusitis / Polyposis nasi zu äußern (3;8;11-13;20;21).

Für die allergische Rhinitis geben Lanham et al. eine Prävalenz von 75 % an und vermuten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen der allergischen Rhinitis und der Initialphase der Erkrankung. Ähnlich hohe Prävalenzen beschrieben mit 43 % und 63 % auch Bacciu et al. und Solans et al. (8;13;20)

Eine Rhinosinusitis wird für die EGPA im Krankheitsverlauf in 14-77 % der Fälle beschrieben. (Prävalenz chronischer Rhinosinusitis in der Allgemeinbevölkerung: 5-15 %). Während die Prävalenz für nasale Polypen in der Allgemeinbevölkerung bei unter 5 % liegt, stellen sie in den bisher dokumentierten Berichten mit einer Prävalenz von etwa 25-75 % ein wesentliches Merkmal der EGPA-Manifestation im Kopf-Hals-Bereich dar. (3;5;11-13;20;21;25;50)

Bacciu et al. berichteten in einer Studie mit kleiner Studienkohorte (n = 29) von 59 % EGPA-Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt an einer Polyposis nasi litten. 24 % waren zu diesem Zeitpunkt zum Teil bereits mehrfach via FESS (functional endoscopic sinus surgery) an den Nasennebenhöhlen operiert worden, wobei stets frühzeitige Rezidive beobachtet wurden. (21)

Nach der Definition des European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012 für epidemiologische Studien handelt es sich bei einer chronischen Rhinosinusitis mit oder ohne Polypen um eine Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen bei der zwei oder mehr Symptome für mehr als 12 Wochen vorliegen müssen. Als Symptome werden nasale Obstruktion, Nasensekretion (anterior / postnasal drip), Gesichtsschmerz / Druckgefühl und/oder Riechminderung (Hyp-, Anosmie) angegeben. Darüber hinaus sollten sich entweder endoskopische Zeichen wie Nasenpolypen, eitriger Ausfluss aus dem mittleren Nasengang und

Schwellung sowie Schleimhautobstruktion vornehmlich im mittleren Nasengang präsentieren und/oder Schleimhautveränderungen in den Nasennebenhöhlen in der Computertomographie zeigen. (50)

In der vorliegenden Studie bestätigt das häufige Vorkommen von Polypen (43 %) die bisher veröffentlichten Werte.

Passend zu den Angaben der Patienten [Nasenatmungsbehinderung (42 %) und Rhinorrhoe (37 %)] findet sich in der Rhinomanometrie vor Abschwellung der Nasenschleimhaut bei etwa einem Drittel der Patienten (30 % der Patienten auf der rechten Nasenseite, 37 % der Patienten auf der linken Nasenseite) eine hochgradige Obstruktion der Nasenatmung. Bei 13 Patienten (15 %) ließ sich sogar eine beidseitige hochgradige Nasenatmungsbehinderung messen, von denen 7 Patienten (8 %) diese auch nach Abschwellung der Nasenschleimhaut aufwiesen.

Zu beachten ist, dass hier lediglich zwischen einer hochgradigen und niedriggradigen Nasenatmungsbehinderung differenziert wurde. Es ist aber davon auszugehen, dass eine Differenzierung der Nasenatmungsbehinderung in hochgradig, mittelgradig und leichtgradig die Häufigkeit der Nasenatmungsbehinderung insgesamt sowie der beidseitigen Nasenatmungsbehinderung vor und nach Abschwellung erhöhen würde. Insbesondere eine beidseitige Nasenatmungsbehinderung gibt Hinweis auf einen ubiquitären entzündlichen Prozess der Nasenschleimhaut im Sinne einer chronisch polypösen Rhinosinusitis. Im Gegensatz hierzu zeigt sich bei einer anatomischen Variante wie der Septumdeviation häufig eine einseitige, asymmetrische Behinderung der Nasenatmung. (87)

Die Sniffin´Sticks-Ergebnisse zeigen, dass bei etwa 40 % der mit dieser Methode untersuchten Patienten (n = 62) eine Riechstörung vorlag, wobei mit knapp einem Drittel häufiger eine Anosmie (30 %) als Hyposmie (10 %) diagnostiziert wurde. Dysosmie kommt bei bis zu 20 % der Allgemeinbevölkerung vor. (88-90)

Die Dysosmie bei der chronisch polypösen Rhinosinusitis wird als sinunasale Dysosmie bezeichnet und ist überwiegend bedingt durch eine Kombination aus konduktiver und entzündlicher Ursache.

Als konduktive Ursache versteht man hierbei eine Dufttransportstörung zum Riechepithel, welche bedingt ist durch eine komplette oder teilweise Verlegung der Nasenhaupthöhle mit Polypen oder eine Verlegung der Riechspalte durch hyperplastische oder ödematöse Schleimhaut. Darüber hinaus können auch

Synechien, nasale Krustenbildung, verlegende Septumdeviationen oder Septumperforationen ein konduktives Strömungshindernis darstellen.

Eine entzündliche Ursache basiert hingegen auf einem direkten Einfluss von Entzündungsmediatoren auf das Riechepithel mit nachfolgender Funktionseinschränkung. Im Unterschied zu gesunden Kontrollen kommt es zum Auftreten von Tryptase, ECP, IL-8 und IL-5. Diese Entzündungsmediatoren könnten einen direkten Einfluss auf das Riechepithel haben. Genaue Kenntnisse über die Pathomechanismen existieren bislang jedoch nicht. (91-93)

Das häufige Vorkommen von Polypen (43 %) zusammen mit dem Vorfinden von hyperplastischer und ödematöser Schleimhaut (20 %), endonasalem Sekretverhalt (34 %), nasalen Krusten (9 %) sowie Synechien (12 %) lässt auch bei der Gruppe der EGPA-Patienten mit Riechstörung eine konduktive Ursache vermuten. Verstärkt wird die Annahme durch die hohe Anzahl an Patienten mit einer subjektiv empfundenen und rhinomanometrisch nachgewiesenen hochgradigen Obstruktion der Nasenatmung. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass nur 15 % der Atemluft das olfaktorische Epithel erreicht und dass eine Verminderung des Dufttransportes aus den Messergebnissen der Rhinomanometrie nicht ableitbar ist. Eine positive Beziehung zwischen den Messwerten der anterioren Rhinomanometrie und der Riechleistung besteht nach Damm et al. nur bei einer hochgradigen Nasenatmungsbehinderung (94;95). In dieser Studie tritt eine hochgradige beidseitige Nasenatmungsbehinderung jedoch nur bei 8 % der Patienten auf.

Neben der konduktiven Ursache wäre demnach auch eine entzündliche Genese im Sinne einer nicht infektiösen Dysosmie denkbar, zumal auch für die EGPA zahlreiche Entzündungsmediatoren nachgewiesen werden konnten (14;56).

Nicht zuletzt wird nicht nur bei der akut-rezidivierenden und chronischen Rhinosinusitis sondern auch bei der GPA ein langsam fortschreitender, irreversibler Schaden im Riechepithel durch Besiedlung der Riechschleimhaut mit *Staphylococcus aureus* diskutiert (96-98). Um diese Vermutung auch für die EGPA aufstellen zu können, fehlt es jedoch an Untersuchungen zur Besiedlung der Nasenschleimhaut mit *Staphylococcus aureus* bei der EGPA.

Auffallend ist, dass im Vergleich zu den Ergebnissen der Riechtests insgesamt weniger Patienten eine Dysosmie in der Anamnese angaben (13 % aus n = 95). Es ist allerdings bekannt, dass gerade bei Patienten mit chronischer Entzündung der

Nasenschleimhaut häufig Riechstörungen vorliegen, die primär von den Patienten nicht beklagt werden (99).

Verglichen mit kürzlich veröffentlichten Daten erscheinen die anamnestischen Angaben zu nasalen Krusten und Epistaxis viel niedriger (Epistaxis: 16 % zu 60 %; nasale Krusten: 19 % zu 75 %). Auch endoskopisch wurden bei jeweils weniger als 10 % der Patienten entsprechende Befunde erhoben. Die Auswahl der Patienten könnte diese unterschiedlichen Ergebnisse erklären – auf der einen Seite Patienten eines tertiären Überweisungszentrums, auf der anderen Seite hoch motivierte und sachkundige Patienten einer Selbsthilfegruppe. Zudem könnte der Unterschied zur genannten Studie durch unterschiedliche Untersuchungsansätze erklärt sein. Während in dieser Studie stichpunktartig nur die Daten der Untersuchungstage berücksichtigt wurden, wurde in der früher veröffentlichten Studie die auf Patientenüberwachung basierende Patienten-Historie beschrieben (longitudinale kumulative Untersuchung). (28)

Die Auswertung der MRT-Kopf-Untersuchungen im Hinblick auf Zeichen einer chronischen Rhinosinusitis erfolgte anhand des Lund-Mackay-Scores. Das Lund-Mackay-Scoring ist zwar ein Computertomographie-basiertes Staging-System, lässt sich jedoch nach Analysen von Lin und Bhattacharyya auch auf das Verfahren der MRT-Diagnostik übertragen (43). Nach Aussage der Autoren besteht eine signifikante Assoziation zwischen den CT- und MRT-basierten Scores, ohne Anhalt für ein signifikantes Über- oder Unterklassifizieren der Patienten in der MRT-Diagnostik. Allerdings wird aufgrund der Schichtdicken der MRT-Aufnahmen und der daraus resultierenden schlechteren Beurteilbarkeit eine Wertung der ostiomeatalen Einheit nicht empfohlen (44).

Die Auswertung aller MRT-Kopf-Untersuchungen (n = 56), exklusive der Scores für die ostiomeatale Einheit, ergab einen mittleren Lund-Mackay-Score von 8,84 (SD 3,460; Minimum 1 - Maximum 16). Der eigentliche Gesamt-Score ist aufgrund der fehlenden Wertung der ostiomeatalen Einheit jedoch sehr wahrscheinlich als höher einzustufen.

Es ist bekannt, dass der Lund-Mackay-Score auch bei Patienten ohne klinische Zeichen einer Rhinosinusitis im Durchschnitt nicht 0 beträgt. In einer Kohorte, bei der klinisch keine Rhinosinusitis festgestellt wurde, zeigte sich ein durchschnittlicher Lund-Mackay-Score von 4,26 +- 0,42. Eine weitere Studie zeigte bei Patienten, die im Rahmen einer Hypophysenerkrankung sowohl ein CT als auch MRT erhalten

haben, einen durchschnittlichen Score von 2,3 +/- 0,6 (95 % CI) für das CT-basierte und 2,1 +/- 0,5 (95 % CI) für das MRT-basierte Staging. Ein Wert von > 8 entspricht also mindestens einer Verdopplung des für die Normalbevölkerung angenommenen durchschnittlichen Lund-Mackay-Scores und ist somit als pathologisch zu werten. (43;100;101) Zudem ist ein chronischer entzündlicher Prozess der Nasennebenhöhlen wahrscheinlich, da eine verdickte Mukosa bei bis zu 50 % der Patienten gefunden wurde.

Der Nachteil des Lund-Mackay-Systems ist jedoch die bislang mangelnde Zuordnungsmöglichkeit der CT-Scores zu den von den Patienten subjektiv empfundenen Symptomen. So wiesen zahlreiche Studien eine fehlende Korrelation zwischen dem Lund-Mackay-Score und dem anerkannten, validierten und häufig verwendeten Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22) nach (102-104). Zwar konnte kürzlich die Arbeitsgruppe um PJ Wormald eine signifikante Korrelation zwischen dem Adelaide Disease Severity Score und dem Lund-Mackay-Score nachweisen, eine Graduierung ist der Veröffentlichung allerdings nicht zu entnehmen (105). So bleibt es schwer, das Ergebnis dieser Studie in Kontext zu der subjektiven Schwere der nasalen Beteiligung zu bringen.

Erstmals kann anhand einer größeren Studienpopulation das aus Fallberichten, Fallserien und kleineren Studien bekannte häufige Vorkommen einer rhinologischen Beteiligung bei der Gruppe der EGPA-Patienten detailliert analysiert werden. Als häufigster Befund zeigte sich bei den Patienten, wie auch in der Literatur angegeben, das Auftreten von endonasalen Polypen in 43 %. Das Symptombild, der weitere rhinologische / endoskopische Untersuchungsbefund sowie die Ergebnisse der speziellen rhinologischen Diagnostik in Form von Rhinomanometrie, Riechtest (Sniffin´Sticks) und MRT der Nasennebenhöhlen komplettieren das Bild einer chronischen Rhinosinusitis.

Auch dieser Untersuchung ist zu entnehmen, dass sich viele Patienten (43 %) einer Operation der Nase unterzogen. Am häufigsten handelte es sich neben Septumplastiken und Polypektomien um zum Teil mehrfache Eingriffe an den Nasennebenhöhlen (37 %). Eine zeitliche Zuordnung der Operationen ist hier nicht erfolgt. Die Häufigkeit der durchgeführten Operationen deckt sich jedoch sehr gut mit dem oben beschriebenen Vorkommen einer rhinologischen Manifestation, sodass

anzunehmen ist, dass bei einem Großteil der Patienten mit rhinologischer Beteiligung auch eine oder mehrfache Operation(en) der Nase erfolgte(n). In Kombination mit der Annahme einer hohen und frühzeitigen Rezidivrate der rhinologischen Beteiligung bei Patienten mit einer EGPA muss die Indikation zur Operation jedoch zurückhaltend gestellt werden. Bei der Frage einer Operation sollte das Operationsrisiko, der Leidensdruck des Patienten und dessen Nutzen sowie die ausstehenden Möglichkeiten der konservativen Therapie (z. B. Optimierung der immunsuppressiven Therapie) gegeneinander abgewogen werden, um dann interdisziplinär eine individuelle Entscheidung mit dem Patienten treffen zu können. Hierfür ist es auch essenziell, den Verlauf der Erkrankung bzw. der rhinologischen Manifestation zu kennen. Dieses bedarf unter anderem einer regelmäßigen HNO-ärztlichen Verlaufskontrolle.

Die Folgen einer chronischen Rhinosinusitis auf die Lebensqualität eines Patienten sind gravierend. Eine Rhinosinusitis führt häufig bei den betroffenen Patienten zu einer Schlafstörung. Folglich können Denkfunktion, Tageswachheit, soziale Beziehungen, berufliche und schulische Leistungen, Stimmung und Emotionen negativ beeinflusst werden. Ständige Symptome der Rhinosinusitis können zu einer mangelnden Belastbarkeit und allgemeiner Erschöpfung führen (106-114).

4.4 Hypothesen

Bei der GPA wird eine otologische Manifestation in 19-70 % beschrieben. Als häufigste Manifestation gilt die durch einen entzündlichen Prozess der Nasen- bzw. Nasenrachenschleimhaut sekundär induzierte seröse Otitis media. Analog zur GPA stellt sich auch für die EGPA die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der rhinologischen Manifestation und einer otologischen Beteiligung im Sinne einer sekundär induzierten Belüftungsstörung des Mittelohrs existiert. Die statistische Analyse zeigte jedoch keine signifikanten Korrelationen rhinologischer Daten (Polypen, Nasenmuschelhyperplasie, endonasaler Sekretverhalt, Lund-Mackay-Score) im Hinblick auf eine Hörstörung oder eine MR-morphologisch nachgewiesene Verschattung der Mastoidzellen oder des Mittelohres. Das deutet daraufhin, dass die otologischen Symptome der Patienten nicht sekundär entstehen, sondern durch einen autoimmunen Entzündungsprozess. Zwar liegt in Anbetracht der geringen

Inzidenz der EGPA eine große Studienkohorte vor, jedoch muss diese im statistischen Sinne weiterhin als klein angesehen werden. Es ist also trotzdem denkbar, dass sich durch Analysen größerer Studienpopulationen signifikante Zusammenhänge zwischen den o. g. Manifestationsformen zeigen. Solche Analysen würden das Bild der EGPA-Manifestation im Kopf-Hals-Bereich umfassender beschreiben lassen. Voraussetzung wäre eine international standardisierte Verlaufsdokumentation nach Vorbild des auch in dieser Studie verwendeten ENTAS. Dies würde zukünftig multizentrische Studien mit großen Studienkohorten ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Trotz einer offensichtlichen klinischen Beteiligung des Hals-, Nasen-, Ohren (HNO)-Trakts in der EGPA (Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis), gibt es nur spärliche systematische Daten. Nur einige Fallserien und Fallberichte sind veröffentlicht, die insbesondere rhinologische, otologische oder andere Beteiligungen der EGPA im HNO-Trakt beschreiben. Daher war es das Ziel dieser retrospektiven Studie, epidemiologische Daten zur HNO-Beteiligung in einer großen Kohorte systematisch darzustellen.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die sich zwischen 1990 und 2010 über die Klinik für Rheumatologie und Immunologie des Klinikums Bad Bramstedt, einem überregionalen Zentrum für entzündliche Systemerkrankungen und Arthritiden, mit der Diagnose einer EGPA in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vorstellten. Nach einer umfangreichen Literaturrecherche wurden Kriterien zur HNO-Manifestation fünf Untergruppen zugeordnet (Anamnese, HNO-Untersuchung, audiologische und rhinologische Befunde und kranielle MRTs) und kumulativ dokumentiert.

EGPA-Patienten wurden standardisiert basierend auf dem validierten ENT Activity Score (ENTAS) oder dessen Vorläuferversion untersucht. Rhinologische Diagnostik (Rhinomanometrie und Riechtest) sowie otologische Diagnostik (Reintonaudiogramm und Impedanzmessung) erfolgten halbjährlich oder bei besonderen Fragestellungen. MRTs wurden routinemäßig angefertigt, um eine zentrale Beteiligung der Vaskulitis abzuklären.

95 EGPA-Patienten wurden in die größte monozentrische Studie eingeschlossen. Bei ca. 80 % der Patienten wurde eine HNO-Beteiligung dokumentiert. Die Vermutung einer häufigen rhinologischen Manifestation wurde bestätigt (83 %). Sie stellt möglicherweise einen wichtigen Faktor in der Initialphase der Erkrankung dar. Des Weiteren liefern die Daten bemerkenswerte Hinweise für eine otologische Manifestation (47 %).

Um eine Beteiligung des HNO-Trakts zu erkennen und mögliche Komplikationen sowie permanenten Schaden zu verhindern, sollte die häufig vorkommende HNO-Beteiligung frühzeitig und in regelmäßigen Verlaufskontrollen erkannt und interdisziplinär behandelt werden.

Eine fehlende Korrelation zwischen der rhinologischen und der otologischen Manifestation deutet auf einen unabhängigen autoimmun-entzündlichen Prozess dieser Beteiligungen hin. Daher sollte der initiale Fokus auf einer immunmodulierenden Therapie liegen.

Generell gilt die EGPA heute als eine chronisch rezidivierende Erkrankung und lebensgefährliche Manifestationen können in aller Regel vermieden werden. Daher müssen therapeutische Entscheidungen in stärkerem Ausmaß Aspekte der Lebensqualität berücksichtigen.

Entsprechend ist zusätzlich zu einer korrekten Immuntherapie eine symptomatische Therapie von besonderer Wichtigkeit. Aufgrund mangelnder Daten für EGPA-Patienten sollte die derzeitige symptomatische Therapie auf den existierenden nationalen und internationalen Richtlinien basieren.

Chirurgische Interventionen sind in erster Linie schweren oder akuten Komplikationen vorbehalten. Rehabilitation sowie Funktionsfähigkeit sollten erreicht werden, um die Belastung der Patienten durch die EGPA zu minimieren.

Die Stärke dieser Studie ist ihre einheitliche, interdisziplinäre diagnostische Herangehensweise. Dennoch gibt es aufgrund des retrospektiven Charakters und der geringen Kohortengröße Limitationen.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CI	confidence interval / Konfidenzintervall
CLL17	Chemokin CCL17 / thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (TARC)
CSS	Churg-Strauss-Syndrom
CT	Computertomographie
ECP	eosinophil cationic protein / eosinophiles kationisches Protein
EDN	eosinophil-derived neurotoxin
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
ENT	ear, nose and throat
ENTAS	Ear-Nose-Throat Activity Score
EPOS	European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HNO	Hals, Nasen und Ohren
IFN- γ	Interferon-gamma
IIF assay	indirect immunofluorescence test / Indirekter Immunfluoreszenztest
IL	Interleukin
MBP	granule major basic protein
MPA / mPAN	mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie (im Plural hier abgekürzt mit „MRTs“)
NNH-OP	Nasennebenhöhlen-Operation
PR3	Proteinase 3
SD	standard deviation / Standardabweichung
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test 22
Th	T-Helferzelle
VDI	Vasculitis Damage Index
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

7 Literaturverzeichnis

- (1) CHURG J, STRAUSS L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951 March;27(2):277-301.
- (2) Pagnoux C. Churg-Strauss syndrome: evolving concepts. *Discov Med* 2010 March;9(46):243-52.
- (3) Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, Maurier F, Jouneau S, Bienvenu B, Puechal X, Aumaitre O, Le GG, Le QA, Cevallos R, Fain O, Godeau B, Seror R, Dunogue B, Mahr A, Guilpain P, Cohen P, Aouba A, Mouthon L, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013 January;65(1):270-81.
- (4) Della RA, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambuceti G, Puccini R, Colangelo C, Bombardieri S. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)* 2002 November;41(11):1286-94.
- (5) Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999 January;78(1):26-37.
- (6) Hellmich B, Lamprecht P, Aries PM, Gross WL. [Early diagnosis of vasculitides]. *Z Rheumatol* 2005 November;64(8):538-46.
- (7) Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003 September;115(4):284-90.
- (8) Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984 March;63(2):65-81.
- (9) Pagnoux C, Wolter NE. Vasculitis of the upper airways. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13541.
- (10) Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DG. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998 March;91(3):219-29.
- (11) Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, Blockmans D, Cordier JF, Delaval P, Puechal X, Lauque D, Viallard JF, Zoulim A, Guillevin L. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005 November 1;143(9):632-8.
- (12) Sinico RA, Di TL, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, Grasselli C, Pavone L, Gregorini G, Monti S, Frassi M, Vecchio F, Corace C, Venegoni E, Buzio C. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005 September;52(9):2926-35.

- (13) Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, Orriols R, Armadans L, Vilardell M. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001 July;40(7):763-71.
- (14) Zwerina J, Axmann R, Jatzwauk M, Sahinbegovic E, Polzer K, Schett G. Pathogenesis of Churg-Strauss syndrome: recent insights. *Autoimmunity* 2009 May;42(4):376-9.
- (15) Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, Chan KA, Frazier EA, Weller PF, Wechsler ME, Yood RA, Davis KJ, Platt R. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol* 2005 June;32(6):1076-80.
- (16) Loughlin JE, Cole JA, Rothman KJ, Johnson ES. Prevalence of serious eosinophilia and incidence of Churg-Strauss syndrome in a cohort of asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 March;88(3):319-25.
- (17) Martin RM, Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999 May;8(3):179-89.
- (18) Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007 January;19(1):25-32.
- (19) Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005 April;19(2):191-207.
- (20) Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, Ingegnoli F, Grasselli C, Vaglio A, Pasanisi E, Vincenti V, Garini G, Ronda N, Ferri T, Corradi D, Buzio C. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol* 2006 May;126(5):503-9.
- (21) Bacciu A, Buzio C, Giordano D, Pasanisi E, Vincenti V, Mercante G, Grasselli C, Bacciu S. Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope* 2008 February;118(2):325-9.
- (22) Diri E, Buscemi DM, Nugent KM. Churg-Strauss syndrome: diagnostic difficulties and pathogenesis. *Am J Med Sci* 2003 February;325(2):101-5.
- (23) Ishiyama A, Canalis RF. Otological manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope* 2001 September;111(9):1619-24.
- (24) Martinez Del PM, Moffat D, Sudhoff H. Unusual presentation of temporal bone involvement in Churg-Strauss syndrome. *J Laryngol Otol* 2008 April;122(4):425-7.
- (25) Olsen KD, Neel HB, III, DeRemee RA, Weiland LH. Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Otolaryngol Head Neck Surg* (1979) 1980 January;88(1):85-9.
- (26) Ovadia S, Dror I, Zubkov T, Tanay A, Levy D, Zandman-Goddard G. Churg-Strauss syndrome: a rare presentation with otological and pericardial manifestations: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2009 June;28 Suppl 1:S35-S38.
- (27) Saka N, Seo T, Shimano K, Kashiba K, Mori T, Sakagami M. A case of Churg-Strauss syndrome with refractory otitis media. *Auris Nasus Larynx* 2009 February;36(1):79-81.
- (28) Srouji I, Lund V, Andrews P, Edwards C. Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg-Strauss syndrome vasculitis. *Am J Rhinol* 2008 July;22(4):406-9.

- (29) Moosig F. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. 2013 June.
- (30) Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, . The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990 August;33(8):1094-100.
- (31) Garske U, Haack A, Beltran O, Flores-Suarez LF, Bremer JP, Lamprecht P, Hedderich J, Quetz J, Gross WL, Ambrosch P, Laudien M. Intra- and inter-rater reliability of endonasal activity estimation in granulomatosis with polyangiitis (Wegener s). *Clin Exp Rheumatol* 2012 January;30(1 Suppl 70):S22-S28.
- (32) Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitis GD, Gordon C, Savage CO, Adu D. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997 February;40(2):371-80.
- (33) Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994 November;87(11):671-8.
- (34) Paulsen JI, Rudert H. [Manifestations of primary vasculitis in the ENT region]. *Z Rheumatol* 2001 August;60(4):219-25.
- (35) Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Thibult N, Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996 January;75(1):17-28.
- (36) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, CHURG J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, . Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 February;37(2):187-92.
- (37) Mathers C, Smith A, Concha M. Global burden of hearing loss in the year 2000. *Global burden of Disease* 2000;18:1-30.
- (38) WHO. Prevention of blindness and deafness - Grades of hearing impairment; http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/index.html. 16-2-2014.
- (39) DIN EN ISO, 7029:2000. Akustik - Statistische Verteilung von Hörschwellen als eine Funktion des Alters. 28-4-2000.
- (40) Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007 March;264(3):237-43.
- (41) Mlynski G, Beule A. [Diagnostic methods of nasal respiratory function]. *HNO* 2008 January;56(1):81-99.
- (42) Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995 October;167:17-21.

- (43) Lin HW, Bhattacharyya N. Diagnostic and staging accuracy of magnetic resonance imaging for the assessment of sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy* 2009 January;23(1):36-9.
- (44) McNeill E, O'Hara J, Carrie S. The significance of MRI findings for non-rhinological disease. *Clin Otolaryngol* 2006 August;31(4):292-6.
- (45) Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993 December;31(4):183-4.
- (46) Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, Kennedy DW, Duncavage JA, Hoffman SR, Ohnishi T, Terrell JE, White PS. Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 October;117(4):372-9.
- (47) Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996 February;21(1):91-5.
- (48) Lindbaek M, Johnsen UL, Kaastad E, Dolvik S, Moll P, Laerum E, Hjortdahl P. CT findings in general practice patients with suspected acute sinusitis. *Acta Radiol* 1996 September;37(5):708-13.
- (49) Vogl TJ, Mack MG, Balzer J. [Chronic infections of the paranasal sinuses]. *Radiologe* 2000 June;40(6):500-6.
- (50) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012 March;(23):3-298.
- (51) Hellmich B, Metzler C, Gross WL. [Churg-Strauss syndrome--recent developments in diagnosis and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006 October 13;131(41):2270-4.
- (52) Guillevin L, Lhote F, Brauner M, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and abnormal angiograms in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the diagnosis of microscopic polyangiitis. *Ann Med Interne (Paris)* 1995;146(8):548-50.
- (53) Holle JU, Gross WL, Latza U, Nolle B, Ambrosch P, Heller M, Fertmann R, Reinhold-Keller E. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011 January;63(1):257-66.
- (54) Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol* 2010 January;22(1):21-8.
- (55) Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003 August;48(8):2299-309.
- (56) Vaglio A, Moosig F, Zwerina J. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2012 January;24(1):24-30.
- (57) Heeg JE, van Rijswijk MH, Hazenberg BP, van Leeuwen MA. Churg-Strauss syndrome with severe polyradiculoneuropathy and unilateral nerve deafness. *Neth J Med* 1988 April;32(3-4):185-93.

- (58) Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, Adu D. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997 February;40(2):371-80.
- (59) Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994 November;87(11):671-8.
- (60) Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD, Bacon PA. Disease assessment and management of the vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997 May;11(2):423-46.
- (61) Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scott D, Young L, Luqmani RA. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009 December;68(12):1827-32.
- (62) Bradley PJ. Wegener's Granulomatosis of the ear. *J Laryngol Otol* 1983 July;97(7):623-6.
- (63) Gubbels SP, Barkhuizen A, Hwang PH. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2003 August;36(4):685-705.
- (64) Jennings CR, Jones NS, Dugar J, Powell RJ, Lowe J. Wegener's granulomatosis--a review of diagnosis and treatment in 53 subjects. *Rhinology* 1998 December;36(4):188-91.
- (65) McCaffrey TV, McDonald TJ, Facer GW, DeRemee RA. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1979) 1980 September;88(5):586-93.
- (66) Shiva Prasad BN, Balasubramanian R. Chronic otitis media and facial paralysis as a presenting feature of Wegener's granulomatosis. *Singapore Med J* 2009 April;50(4):e155-e157.
- (67) Vartiainen E, Nuutinen J. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Ear Nose Throat J* 1992 September;71(9):423-4.
- (68) Fauci AS. Corticosteroids in autoimmune disease. *Hosp Pract (Off Ed)* 1983 October;18(10):99-18, 113.
- (69) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992 March 15;116(6):488-98.
- (70) Kornblut AD, Wolff SM, Fauci AS. Ear disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1982 July;92(7 Pt 1):713-7.
- (71) Illum P, Thorling K. Otological manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1982 July;92(7 Pt 1):801-4.
- (72) Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, Boumpas DT. Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2004 July;22(4):485-94.
- (73) Johansson MS, Arlinger SD. Prevalence of hearing impairment in a population in Sweden. *Int J Audiol* 2003 January;42(1):18-28.

- (74) Lehnhardt E, Laszig R. Hörschwellenmessung und -wertung. Praxis der Audiometrie; 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2009.
- (75) Feldmann H. Das Gutachten des Hals-Nasen-Ohren-Arzt; 6. überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart; Thieme-Verlag; 2006.
- (76) Böhme G, Welzl-Müller K. Audiometrie - Hörprüfungen im Erwachsenen- und Kindesalter; 5. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Hogrefe (Vorm. Verlag Hans Huber); 2005.
- (77) von KT, Fabig-Moritz C, Heumann H, Winkler P. Incidental findings in paranasal sinuses and mastoid cells: a cross-sectional magnetic resonance imaging (MRI) study in a pediatric radiology department. *Rofo* 2012 July;184(7):629-34.
- (78) Meredith JR, Boyev KP. Mastoiditis on MRI: fact or artifact? *Ear Nose Throat J* 2008 September;87(9):514-8.
- (79) Acheson JF, Cockerell OC, Bentley CR, Sanders MD. Churg-Strauss vasculitis presenting with severe visual loss due to bilateral sequential optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 1993 February;77(2):118-9.
- (80) Mencacci NE, Bersano A, Cinnante CM, Ciammola A, Corti S, Meroni PL, Silani V. Intracerebral haemorrhage, a possible presentation in Churg-Strauss syndrome: case report and review of the literature. *J Neurol Sci* 2011 February 15;301(1-2):107-11.
- (81) Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995 April;70(4):337-41.
- (82) Shintani S, Tsuruoka S, Yamada M. Churg-Strauss syndrome associated with third nerve palsy and mononeuritis multiplex of the legs. *Clin Neurol Neurosurg* 1995 May;97(2):172-4.
- (83) Joglekar S, Deroee AF, Morita N, Cureoglu S, Schachern PA, Paparella M. Polyarteritis nodosa: a human temporal bone study. *Am J Otolaryngol* 2010 July;31(4):221-5.
- (84) Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Pastore A. The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. *Clin Interv Aging* 2012;7:159-63.
- (85) Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil* 1995 January;16(1):51-74.
- (86) Monzani D, Galeazzi GM, Genovese E, Marrara A, Martini A. Psychological profile and social behaviour of working adults with mild or moderate hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008 April;28(2):61-6.
- (87) Strutz J. Spezielle Probleme und Rahmenbedingungen. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010. p. 992.
- (88) Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope* 2004 April;114(4):733-7.
- (89) Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004 October;114(10):1764-9.

- (90) Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002 November 13;288(18):2307-12.
- (91) Damm M, Binkowski K, Vent J, et al. Zytokine und Entzündungsmediatoren im Nasensekret bei Riechstörung. German Medical Science GMS Publishing House. 2007.
- (92) Damm M, Temmel A, Welge-Lussen A, Eckel HE, Kreft MP, Klussmann JP, Gudziol H, Huttenbrink KB, Hummel T. [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *HNO* 2004 February;52(2):112-20.
- (93) Vincent AJ, Choi-Lundberg DL, Harris JA, West AK, Chuah MI. Bacteria and PAMPs activate nuclear factor kappaB and Gro production in a subset of olfactory ensheathing cells and astrocytes but not in Schwann cells. *Glia* 2007 July;55(9):905-16.
- (94) Damm M, Eckel HE, Streppel M, Jungehulsing M, Stennert E. [Dependence of uni- and bilateral olfactory capacity on nasal airflow in patients with chronic rhinosinusitis]. *HNO* 2000 June;48(6):436-43.
- (95) Zhao K, Pribitkin EA, Cowart BJ, Rosen D, Scherer PW, Dalton P. Numerical modeling of nasal obstruction and endoscopic surgical intervention: outcome to airflow and olfaction. *Am J Rhinol* 2006 May;20(3):308-16.
- (96) Ge Y, Tsukatani T, Nishimura T, Furukawa M, Miwa T. Cell death of olfactory receptor neurons in a rat with nasosinusitis infected artificially with *Staphylococcus*. *Chem Senses* 2002 July;27(6):521-7.
- (97) Kern RC, Conley DB, Haines GK, III, Robinson AM. Pathology of the olfactory mucosa: implications for the treatment of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004 February;114(2):279-85.
- (98) Laudien M, Lamprecht P, Hedderich J, Holle J, Ambrosch P. Olfactory dysfunction in Wegener's granulomatosis. *Rhinology* 2009 September;47(3):254-9.
- (99) Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology* 1998 March;36(1):15-9.
- (100) Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the "incidental" Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001 November;125(5):483-6.
- (101) Chen CJ, Chen DL, Chen JJ. The Lund-Mackay Score for Adult Head and Neck Computed Tomography. *J Radiol Sci* 2011;36 No.4.
- (102) Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 October;137(4):555-61.
- (103) Ryan WR, Ramachandra T, Hwang PH. Correlations between symptoms, nasal endoscopy, and in-office computed tomography in post-surgical chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope* 2011 March;121(3):674-8.
- (104) Wabnitz DA, Nair S, Wormald PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005 January;19(1):91-6.

- (105) Naidoo Y, Tan N, Singhal D, Wormald PJ. Chronic rhinosinusitis assessment using the Adelaide Disease Severity Score. *J Laryngol Otol* 2013 April 2;1-5.
- (106) Chester AC. Symptoms of rhinosinusitis in patients with unexplained chronic fatigue or bodily pain: a pilot study. *Arch Intern Med* 2003 August 11;163(15):1832-6.
- (107) Chester AC, Sindwani R, Smith TL, Bhattacharyya N. Fatigue improvement following endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2008 April;118(4):730-9.
- (108) Flemons WW, Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997 February;99(2):S750-S756.
- (109) Kenny TJ, Duncavage J, Bracikowski J, Yildirim A, Murray JJ, Tanner SB. Prospective analysis of sinus symptoms and correlation with paranasal computed tomography scan. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001 July;125(1):40-3.
- (110) Kessler RC, Almeida DM, Berglund P, Stang P. Pollen and mold exposure impairs the work performance of employees with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 October;87(4):289-95.
- (111) Marshall PS, O'Hara C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000 April;84(4):403-10.
- (112) Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, Wallaert B. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999 July;104(1):79-84.
- (113) Spaeth J, Klimek L, Mosges R. Sedation in allergic rhinitis is caused by the condition and not by antihistamine treatment. *Allergy* 1996 December;51(12):893-906.
- (114) Wilken JA, Berkowitz R, Kane R. Decrements in vigilance and cognitive functioning associated with ragweed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 October;89(4):372-80.

8 Veröffentlichung

1. Laudien M, Petersen H, Götz P, Both M, Moosig F. Nasale Beteiligung bei eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom) [Meeting Abstract]. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Dortmund, 28.05.-01.06.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014; Doc14hnod622;
2. Petersen H, Götz P, Both M, Hey M, Ambrosch P, Bremer JP, Holle J, Moosig F, Laudien M. Manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Rhinology* 2015 March; 53: 277-285. (Impact factor: 3.7)

<http://www.egms.de/static/en/meetings/hnod2014/14hnod622.shtml>

GMS
German Medical Science

Deutsch

- Portal
- Journals
- Meetings
- Reports
- Handbooks [↗](#)

HNOD 2014 [Contact](#) [Imprint](#)



85th Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery

German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery
28.05. - 01.06.2014, Dortmund

Article
Overview
Search in HNOD 2014

Article

[XML version](#)

[Send article](#)

Search Medline for

Laudien M >>

Petersen H >>

Götz P >>

Both M >>

Moosig F >>

Meeting Abstract

Nasale Beteiligung bei eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)

Martin Laudien - Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie CAU zu Kiel, Kiel

Hannes Petersen - Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie CAU zu Kiel, Kiel

Paul Götz - Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie CAU zu Kiel, Kiel

Markus Both - Klinik für diagnostische Radiologie UKSH, Campus Kiel, Kiel

Frank Moosig - Klinik für Rheumatologie, Universität Lübeck, Lübeck

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. 85. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Dortmund, 28.05.-01.06.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14hnod622

doi: [10.3205/14hnod622](https://doi.org/10.3205/14hnod622), um:nbn:de:0183-14hnod6225

Published: April 14, 2014

© 2014 Laudien et al.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free to Share - to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Outline

[^ Top](#)

[Text](#)

Text

Einleitung: Eine nasale Beteiligung bei der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (eGPA) wird in kleinen Fallserien beschrieben. Eine statistisch relevante Aufarbeitung der epidemiologischen Daten erfolgte bisher bei diesem seltenen Krankheitsbild nicht und ist Gegenstand der Studie.

Patienten und Methoden: Von 1990 bis 2010 wurden 95 Patienten mit histologisch oder durch klinische Surrogatparameter gesicherter eGPA und bei Vorliegen von mindestens 4 von 6 Kriterien der American College of Rheumatology Klassifikation in die Studie eingeschlossen. Neben der strukturierten Anamnese und klinischen Untersuchung erfolgte die aktive anteriore Rhinomanometrie, die Testung des olfaktorischen Systems mittels sniffin` sticks und die Exploration der MRT der Nase/Nasennebenhöhlen mittels des modifizierten Lund-Mackay-Score.

Ergebnisse: Anamnestisch ergab sich bei 42% der Patienten eine Nasenatmungsbehinderung, 13% eine Dysosmie, 19% nasale Krusten, 36% eine Rhinorrhoe, 16% Epistaxis und 21% Cephalgien. Rhinoskopisch wurde in 34% eine Rhinorrhoe, 8% nasale Krusten, 20% eine Hyperplasie der Nasenmuschel, 12% Synechien und 43% polypöse Schleimhaut dokumentiert. Eine Operation an Nase oder Nasennebenhöhlen war bei 43% der Patienten erfolgt. Bei 40% der untersuchten Patienten zeigte sich eine Dysosmie in den sniffin` sticks-Untersuchungen. Bei 8% der Patienten wurde eine hochgradige Nasenatmungsbehinderung beiderseits vor und nach Abschwellen der Schleimhäute festgestellt. Die Auswertung der MRT ergab einen durchschnittlichen Lund-Makay-Score von 8,8.

Diskussion: Die Ergebnisse belegen erstmals an einer relevanten Kohortengröße die häufige rhinologische Beteiligung bei eGPA. Sie sind Grundlage für die Analyse möglicher Zusammenhänge mit der systemischen Krankheitsaktivität. Der Erstautor gibt keinen Interessenkonflikt an.

Manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in head and neck*

Hannes Petersen^{1#}, Paul Götz^{1#}, Marcus Both², Matthias Hey¹, Petra Ambrosch¹, Jan Phillip Bremer³, Julia Holle³, Frank Moosig³, Martin Laudien¹

Rhinology 53: 277-285, 2015

DOI:10.4193/Rhino14.074

¹ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Kiel, Kiel, Germany

² Department of Radiology and Neuroradiology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

³ Klinikum Bad Bramstedt, Department of Rheumatology and University Hospital Schleswig-Holstein, Bad Bramstedt, Germany

***Received for publication:**

March 16, 2014

Accepted: March 5, 2015

* Both authors have equally contributed to this article

Abstract

Introduction: Besides an obvious clinical involvement of the ear, nose and throat (ENT)-region in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA), systematic data is sparse. Only a few case series and case reports are available that particularly describe rhinological, otological or other manifestations of EGPA in the ENT-region. Therefore, the objective of this study is to systematically describe data on ENT-region involvement in a large series of EGPA patients.

Method: EGPA patients examined in the Department of Otorhinolaryngology of the Christian-Albrechts-University of Kiel between 1990 and 2010 were included in the study. Criteria for ENT-manifestation were assigned to five subgroups (history, ENT examination, audiological and rhinological diagnostic findings and cranial MRI) and documented cumulatively. EGPA patients were examined in a standardized way based on the validated Ear Nose and Throat Activity Score (ENTAS) or its precursor, including audiological and rhinological diagnostic findings. MRI scans were analysed to further evaluate ENT involvement.

Results: A total of 95 EGPA patients were included in the study. In approximately 80% of them, ENT-involvement was documented and the assumption of a frequent rhinological manifestation in patients with EGPA was confirmed. Moreover, the data reveals remarkable evidence for an otological manifestation. A missing correlation between the rhinological and the otological manifestation indicates an independent autoimmune-inflammatory process for this manifestation.

Conclusion: The data of the largest monocentric study presented here confirms the hypothesis of a frequent ENT involvement in EGPA patients, in whom rhinological and otological manifestations are most common. Therefore, treatment should include long term follow-up and should be managed interdisciplinary.

Key words: EGPA, ENT, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Churg-Strauss syndrome, head and neck

Introduction

The Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-associated small-vessel vasculitis Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss syndrome) is a rare autoimmune disease of unknown aetiology. EGPA was first described as "allergic angiitis and allergic granulomatosis" in 1951 by Churg and Strauss^(1,2). Besides the appearance of blood and tissue eosinophilia, eosinophil-rich broncho-alveolar infiltrates and asthma, the head and neck region seems to be involved regularly⁽³⁻¹⁴⁾. In 1984, Lanham et al. described 3 phases. The 1st phase (pro-

dromal phase) is characterized by asthma, frequently allergic rhinitis and recurring rhinosinusitis with nasal polyps. This phase may persist for many years. In the 2nd phase, peripheral blood eosinophilia and eosinophilic tissue infiltrates occur and may persist for years, until finally the life-threatening 3rd phase (vasculitic phase) affecting extrapulmonary organs is reached^(8,15).

The occurrence of vasculitic manifestations in a patient with known allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis with polyps and late-onset asthma is pathognomonic⁽²⁾.

Petersen et al.

Besides the above mentioned clinical obvious involvement of the ear, nose and throat (ENT)-region, EGPA scoring systems relying on expert consensus emphasizing such involvement. Surprisingly only a few case series and case reports are available, that particularly describe rhinological, otological or other manifestations^(6,15-23).

Therefore, the objective of this study is to describe the ENT-region involvement in EGPA.

Patients and methods

Study design and population

EGPA patients seen in the Department of Otorhinolaryngology of the Christian-Albrechts-University of Kiel between 1990 and 2010 were included in the study. The ENT examination is a fundamental part of the clinical work within the interdisciplinary vasculitis referral center as described elsewhere⁽²⁴⁾. Vasculitis was diagnosed histologically or by clinical surrogate parameters. In addition 4 of the 6 ACR-classification criteria had to be fulfilled⁽²⁵⁾.

Development of the data collection table

Criteria for ENT-manifestation were primarily defined using the ENT Activity Score (ENTAS), a validated ENT examination method for vasculitis, results of literature research and criteria of established indices as well as definitions⁽²⁶⁾. Finally, ENT-manifestations becoming apparent during chart examination were included. The criteria were assigned to five subgroups (history, ENT examination, audiological diagnostic, rhinological diagnostic and radiology).

Data collection

EGPA-patients were examined in a standardized process based on the validated ENTAS or its precursor⁽²⁶⁾. In addition, the available MRI data (indication: suspected CNS-involvement) was analysed with respect to the sinuses and the temporal bone. Frequent conspicuous data were further analysed.

Audiology

The WHO hearing level was determined for the better hearing ear^(27,28). Additionally, the audiological data was compared to the age and sex-specific standardized data of the DIN EN ISO 7029:2000 for otologically normal people⁽²⁹⁾.

To avoid an overrepresentation of patients with more than one measurement, the average of the air conduction data from both ears was determined. To analyse the influence of a possible conductive hearing loss, the difference between air and bone conduction was calculated and tympanograms were analysed. In each MRI, opacification in the middle ear and mastoid on both sides were evaluated by an experienced investigator (MB).

Rhinology

The olfactory function was tested by the "Sniffin´Sticks Screening 12" test⁽³⁰⁾. The objective ability to breathe through the nose was evaluated by active anterior rhinomanometry before and after decongestion. A flow of < 300 ml/s (cm^3/s) at 150 Pa was defined as a severe obstruction and a flow \geq 300 ml/s (cm^3/s) at 150 Pa was classified as a mild or no obstruction [device specific standard values and validated grading⁽³¹⁾]. Since patients had multiple measurements with fluctuating results, patients were subdivided into different levels of obstruction (Level A: patients with exclusively <300 ml/s results, Level C: patients with thresholds \geq 300ml/s results and Level B for those patients with variable results). A modified (omitting the ostiomeatal complex because of low reproducibility in MRI) Lund-Mackay-score was used for the evaluation of MRI scans of the sinuses⁽³²⁻³⁷⁾. In addition, the existence or absence of a fluid level in the maxillary sinus was evaluated and the thickness of the mucosa of all sinuses was measured to distinguish acute and chronic inflammation^(38,39).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 20) and MS Excel (Microsoft Office XP, Version 2003 + 2007).

The existence of any association between signs of an inflammatory process [defined as rhinosinusitis according to the clinical definition of rhinosinusitis by the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012⁽⁴⁰⁾] of the nasal mucosa and a hearing loss based on the WHO classification (hypothesis I) was analysed. Furthermore, an opacification in the MRI of the mastoid and/ or the middle ear (hypothesis II) was analysed with respect to said inflammatory process of the nasal mucosa. To avoid the influence of multiple examinations, only data of the first examination was used.

Results

Patient characteristics

In this study, 95 patients were included (46 women [48%] and 49 men [52%]). There were a total of 295 consultations with each patient having anywhere from 1 to 26 consultations. The average age at diagnosis was 51 years (range: 16-75) and the age at first manifestation was on average 46 years (range: 15-72).

The average Birmingham Vasculitis Activity Score (BVASV3) was 5 (range: 0 - 25; SD = 5.95). The average Vasculitis Damage Index (VDI) was 2 (range: 0 - 11; SD = 2.36).

In 33% (n = 31) of the patients, ANCA were detected (4%, n = 4, C-ANCA and 28%, n = 27 P-ANCA) with 1% (n = 1) anti-PR3 and

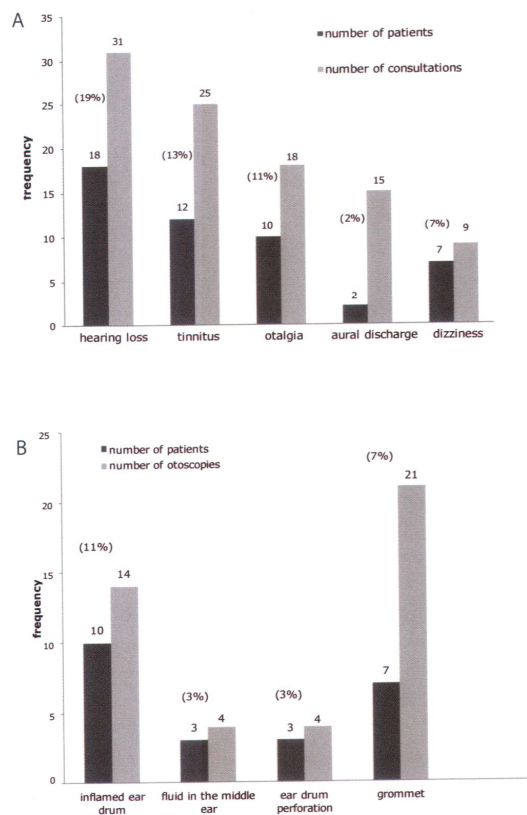


Figure 1. A) Positive history for hearing loss, tinnitus, otalgia, aural discharge and dizziness (95 patients with 295 consultations). B) Positive findings for inflamed ear drum, fluid in the middle ear, ear drum perforation and grommet (95 patients with 295 otoscopies).

25% (n = 24) anti-MPO specificity. The average prednisolone dosage was 11 mg (range 0 - 29, SD 5.57 mg). Further, patients received a variance of different immune modulatory medication (cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine, interferon, leflunomide, mycophenolatmofetil, mycophenolatnatrium, cyclosporin A, rituximab, infliximab, etanercept, adalimumab).

Otological manifestation

Medical history

Patients reported subjective hearing loss in 19% (n = 18). Thirteen percent of the patients (n = 12) complained about tinnitus and 11% about otalgia (n = 10). Two percent of the patients (n = 2) suffered from aural discharge and 7% (n = 7) from dizziness (Figure 1a).

Table 1. Level of hearing loss based on the WHO classification for the better hearing ear (209 pure tone audiometries of 89 patients; multiple entries).

Level of hearing loss	ISO-data	number of patients	number of measurements
Level 0	(≤ 25 dB)	80	173
Level 1	(26 - 40 dB)	15	27
Level 2	(41 - 60 dB)	5	5
Level 3	(61 - 80 dB)	1	4
Level 4	(≥ 81 dB)	0	0

equates 19 patients => 21% of n = 89

Otoscopy

An inflamed eardrum was documented in 11% of the patients (n = 10). In 3% of the patients (n = 3), fluid in the middle ear and ear drum perforation was detected. Additionally in 7% of the patients (n = 7), grommets could be identified (Figure 1b).

Audiology

For the evaluation of hearing ability, pure tone audiograms were conducted for 89 patients, 209 for the right ear (1 - 9 audiogramms per patient) and 218 for the left ear (1 - 12 audiogramms per patient). For each pure tone audiogram available for both sides, the level of hearing loss was evaluated based on the WHO classification (27,28) (Table 1).

Hearing loss was diagnosed in 21% of the patients (n = 19 of 89, multiple entry due to multiple examinations: slight impairment in 17% of the patients [n = 15 of 89], moderate impairment in 6% [n = 5 of 89] and severe impairment in 1% of the patients [n = 1 of 89]).

Furthermore, data of sound conduction of both ears between 0.125 - 8 kHz was compared to data of DIN EN ISO 7029:2000 (29) (Figure 2). On the left side, a divergence from the norm with a minimum of 7 dB at 1 kHz and a maximum of 11 dB at 6 kHz was detected. Similarly on the right side, a minimum of 8 dB at 3 kHz and a maximum of 13 dB at 6 kHz was assessed.

Figure 3 shows the difference between sound and bone conduction for both ears between 0.25 - 6 kHz. On the left ear, there is a minimum difference of 5 dB at 2 kHz and a maximum of 10 dB at 6 kHz. Similarly, a minimum difference of 5 dB at 2 kHz and a maximum difference of 10 dB at 0.25 kHz were detected on the right side.

Corresponding tympanograms of 86 patients (205 right and 203 left side [range right: 1-9 tympanograms per patient; left: 1-10 tympanograms per patient]) were analysed. The median

Petersen et al.

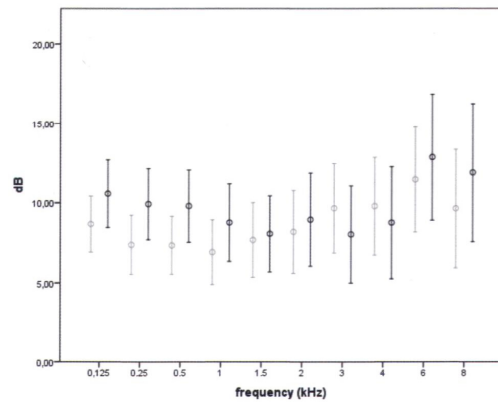


Figure 2. Average and 95% confidence interval of the divergence of the hearing threshold level from the age and sex-specific norm data (DIN EN ISO 7029:2000) for both ears between 0.125-8 kHz. (grey: left ear, 218 audiograms; black: right ear, 209 audiograms).

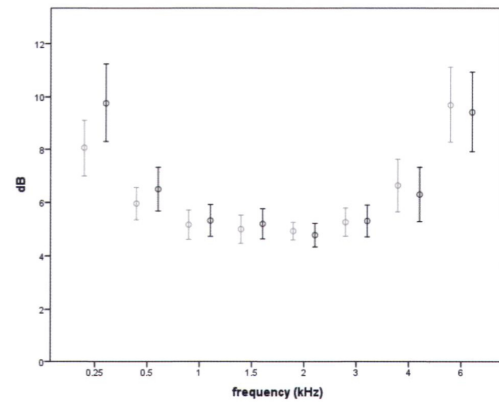


Figure 3. Average and 95% confidence interval of the difference between the sound conduction and the bone conduction for both ears between 0.25-6 kHz (n=89) (grey: left ear, 218 audiograms; black: right ear, 209 audiograms).

compliance on the right side was 0.8 ml (average: 1.0 ml; upper quartile: 1.2 ml; lower quartile: 0.5 ml) and on the left side 0.8 ml (average: 1.0 ml; upper quartile: 1.4 ml; lower quartile: 0.6 ml). A median of 10 daPa (average: 22 daPa; upper quartile: 22 daPa; lower quartile: 5 daPa) on the right and 11 daPa (average: 28 daPa; upper quartile: 26 daPa; lower quartile: 5 daPa) on the left ear was documented for middle ear pressure.

Radiological results of the temporal bone

Thirty nine patients had 56 MRI's of the head including the temporal bone. An opacification in the middle ear was detected in 13% of the patients (n = 5). The assessment of the mastoid has shown an opacification in 49% of the patients (n = 19, Table 2).

Rhinological manifestation

Table 2. Level of opacification of the middle ear and mastoid in the MRI of the temporal bone of both sides.

		no opacification	opacification	
Right middle ear	Number of MRIs	47	9	
	number of patients (multiple entries)	35	5	
	total number of patients with a shadow		5 (13% of n = 39 patients)	
Left middle ear	Number of MRIs	51	5	
	number of patients (multiple entries)	37	2	
	total number of patients with a shadow		2 (5% of n = 39 patients)	
		no opacification	partial opacification	total opacification
Right mastoid	number of MRIs	32	19	5
	number of patients (multiple entries)	23	15	5
	total number of patients with a shadow		18 (46% of n = 39 patients)	
Left mastoid	number of MRIs	39	11	6
	number of patients (multiple entries)	30	10	3
	total number of patients with a shadow		13 (33% of n = 39 patients)	

ENT involvement in EGPA patients

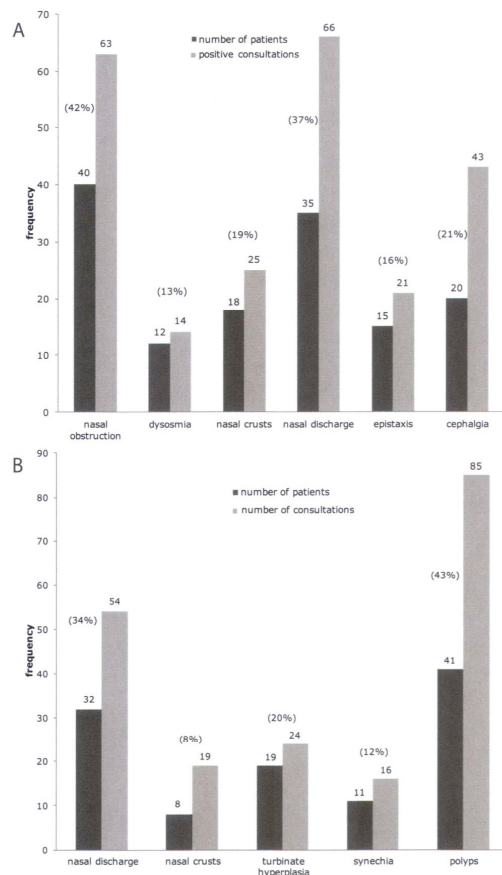


Figure 4. A) Positive history for nasal obstruction, dysosmia, nasal discharge, epistaxis and cephalgia (95 patients with 295 consultations). B) Positive findings for nasal discharge, nasal crusts, turbinate hyperplasia, synechia and polyps (95 patients with 295 rhinoscopies).

Medical history

Forty two percent of the patients (n = 40) complained about nasal obstruction. A dysosmia was reported in 13% of the patients (n = 12). Nasal crusts were complained about by 19% of the patients (n = 18) and nasal discharge by 37% of the patients (n = 35). Epistaxis was reported by 16% of the patients (n = 15) and 21% (n = 20) complained about cephalgia (Figure 4a). Both history and rhinoscopic information suggested past surgery of the nose in 43% of the patients (n = 41). Thirty seven percent of the patients (n = 35) had sinus surgeries, 8% (n = 8) had polypectomies and a septoplasty was done in 6% of the patients (n = 6).

Rhinoscopy

The appearance of nasal discharge was documented in 34%

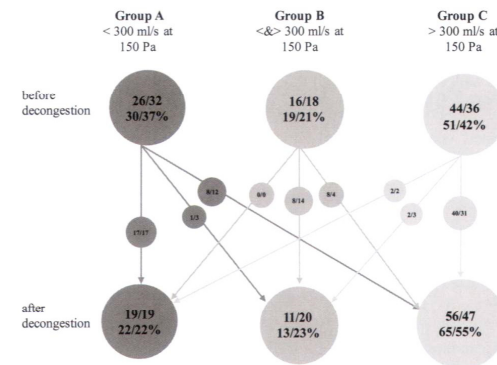


Figure 5. Level of nasal obstruction in the rhinomanometry of the right/left side before and after decongestion by Xylometazolin 0.1% (86 patients with 178 rhinomanometries).

of the patients (n = 32). Nasal crusts were seen in 8% of the patients (n = 8), a hyperplasia of the turbinates in 20% of the patients (n = 19) and synechia in 12% of the patients (n = 11). Polyps could be demonstrated in 43% of the patients (n = 41, Figure 4b). Forty percent of the patients (n = 38) showed changes of the nasal mucosa like swelling/edema, irritation and vulnerability. A swollen, edematous mucosa was seen in 12% of the patients (n = 11).

Olfactory test

The olfactory system was analysed using the results of 118 Sniffin' sticks-tests (1 - 5 tests per patient) of 65% of the patients (n = 62 of 95). In 79% of the patients (n = 49) a normosmia, in 11% of the patients (n = 7) a hyposmia and in 29% of the patients (n = 18) anosmia was observed. Dysosmia was observed in 40% of the tested patients (n = 25).

Rhinomanometry

One hundred seventy eight rhinomanometries of 86 patients were evaluated. A severe obstruction (group A) before decongestion was detected in about 30% of the patients (right side 30%, n = 26 and left side 37%, n = 32). On the other hand, approximately 50% of the patients (right side 51%, n = 44 and left side 42%, n = 36) had little to no obstruction (group C). In about 20% of the patients (right side 19%, n = 16 and left side 21%, n = 18), varying results were observed over time (group B). After decongestion of the nasal mucosa, in more than 50% of the patients of group A (right side 65%, n = 17 of 26 and left side 53%, n = 17 of 32) still a severe obstruction was detected. However, almost all patients of group C (right side 91%, n = 40 of 44 and left side 86%, n = 31 of 36) stayed above 300 ml/s. Twenty to 50% of the patients of group B switched to group C

Petersen et al.

Table 3. Level of mucosa thickness of the sinuses.

Sinus	no mucosa swelling	≤ 3 mm	>3 mm
maxillaris right	7 (12.5%)	18 (32.1%)	31 (55.4%)
maxillaris left	10 (17.9%)	18 (32.1%)	28 (50%)
ant. ethmoidalis right	1 (1.8%)	25 (44.6%)	30 (53.6%)
ant. ethmoidalis left	3 (5.4%)	24 (42.9%)	29 (51.8%)
post. ethmoidalis right	12 (21.4%)	28 (50%)	16 (28.6%)
post. ethmoidalis left	13 (23.2%)	22 (39.3%)	21 (37.5%)
sphenoidalis right	22 (39.3%)	24 (42.9%)	10 (17.9%)
sphenoidalis left	19 (33.9%)	22 (39.3%)	15 (26.8%)
frontalis right	22 (39.3%)	26 (46.4%)	8 (14.3%)
frontalis left	25 (44.6%)	22 (39.3%)	9 (16.1%)

(right side 50%, n = 8 of 16 and left side 22%, n = 4 of 18) the other showed no shift after decongestion (right side 50%, n = 8 of 16 and left side 78%, n = 14 of 18, Figure 5).

Analyzing both sides together, 15% of the patients (n = 13) showed a severely obstructed nose (group A) in all measurements. After decongestion, 8% of the patients (n = 7) kept a severe both-sided nasal obstruction. However, 31% of the patients (n = 27) showed data above 300 ml/s on both sides before decongestion. After decongestion the remaining patients made up 27% (n = 23).

Radiological results of the sinuses

In total, 56 MRIs of the sinuses of 39 patients (range: 1 - 4) were evaluated. Excluding the ostiomeatal complex, the average of the Lund-Mackay-score was 8.84 (range: 1 - 16, SD: 3.460).

In the MRIs of two patients (4%, n = 2), air fluid levels were documented in the maxillary sinuses. A thickened mucosa of > 3 mm was detected in the maxillary and anterior ethmoid sinuses in ≥ 50% of MRIs. Moreover, thickened mucosa of >3mm was also detected in about 15% in the frontal sinuses, in 33% in the posterior ethmoid sinuses and in 20% in the sphenoid sinuses (Table 3).

Statistical analysis of hypotheses I and II

The statistical analysis by the chi-square-test demonstrated no association between the attributes of an inflamed nasal mucosa and the existence or the absence of a hearing loss according to the WHO classification (hypothesis I). Additionally, it can be con-

cluded that there is no association between an inflamed nasal mucosa and an opacification in the MRI of the mastoid and/or middle ear (hypothesis II).

Discussion

Together with Granulomatosis with Polyangiitis (GPA, Wegener's) and microscopic polyangiitis (MPA), EGPA belongs to the ANCA-associated small-vessel-vasculitides.

Eosinophils are considered as key mediators. They damage tissue by releasing their toxic granule constituents and are involved in the modulation of the immune response. While the pathogenetic role of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is still uncertain, B-cells seem to activate T-cells, which secrete IL5, the main survival factor for eosinophils^(3,14,41).

The gender distribution with a ratio of 1:1 and the mean age of 51 years at diagnosis confirm the data of previous studies^(3,16). With the mean BVASV3 of 5 a low activity of vasculitis was documented in the cohort. This is similar to a low damage documented by the mean VDI of 2.

As a major symptom, a subjective hearing loss was detected in 19% of the patients and corresponding results could be demonstrated by audiograms⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Compared to epidemiological data, based on WHO classification, the results presented are above the reported prevalence of hearing loss⁽⁴²⁾.

A few case reports have indicated an otological manifestation of EGPA [uni- or bilateral conductive hearing loss, a sensorineural hearing loss or a combination of both^(15,17-19,21,22)].

Regarding a conductive hearing loss, both the results of the pure tone audiogram and the results of the tympanograms do not indicate a higher conductive component. Furthermore, there was no statistical association between an inflamed nasal mucosa and a hearing loss with respect to a secondarily induced serous otitis media (hypothesis I) as described for GPA^(43,44).

The occurrence of tinnitus and dizziness in about 10% of patients support the hypothesis of a mostly sensorineural damage. The cause of an involvement of the inner ear/central nervous system as a complication of a vasculitis is yet to be sufficiently investigated⁽⁴³⁾. However, 6-10% of EGPA patients show a CNS involvement, in which palsies of central nerves are described^(3,5,8,45-48). In addition to a secondary labyrinthitis, a vasculitis of the Aa. labyrinthi or its branches including necrotizing granuloma could also lead to neuronal or local damages causing a sensorineural hearing loss⁽¹⁸⁾.

Ishiyama and Canalis as well as Bacciu et al. described an improvement of the otological symptoms after immunosuppressive therapy supporting the hypothesis of a damage by vasculitis^(15,18).

Furthermore, the history and the otoscopic data suggest an inflammation of the middle ear for a small percentage of patients. In relation to this, an increased opacity of the mastoid was pro-

minently observed. MRI-studies show one or dual-sided opacity of the mastoid in 19-27% in otologically unaffected patients⁽⁴⁹⁾. Based on this data, the occurrence of a hyperintense signal in the mastoid of the EGPA study population seems to be high. This could possibly be a sign of an autoimmune inflamed process, especially because there is no significant correlation between the rhinological results and the results of the MRIs (hypothesis II). According to the definition of rhinosinusitis in the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012 for epidemiological studies⁽⁴⁰⁾, a high percentage of EGPA patients of this study are suffering from chronic rhinosinusitis with well-known individual and health economic consequences.

The supporting history (cephalgia, nasal crusts, dysosmia and epistaxis, nasal obstruction and nasal discharge) was confirmed by rhinoscopic data (polyps, nasal discharge, turbinate hyperplasia, nasal crusts, synechia and further symptoms) and almost half of the patients (43%) underwent one or more surgical procedures on the nose and/or nasal sinus.

In a small case series 59% of EGPA patients were suffering from polyposis nasi at the time of diagnosis, 24% of them had sinusoidal surgery with early recurrence of symptoms⁽¹⁶⁾.

In comparison to this data chronic rhinosinusitis affects about 5-15% of the general population. The prevalence of nasal polyps is less than 5%⁽⁴⁰⁾.

History and rhinomanometric data showed a severe nasal obstruction in about one third of all patients and in 40% of the examined patients a dysosmia (general population: up to 20%) was detected⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Dysosmia as a result of rhinosinusitis with polyps is described as sinunasal dysosmia and caused by a combination of conductive and inflammable reasons⁽⁵³⁾.

Mediators also detected in EGPA (e.g. IL5) seem to directly influence the olfactory mucosa or possibly the neural system, while detailed knowledge of the pathomechanism is missing⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

The frequent occurrence of structural nasal obstruction seems to support the hypothesis of a conductive olfactory disorder in EGPA. However, it is known that even in the healthy population, only a small portion of inhaled air reaches the olfactory epithelium (approximately 15%). Damm et al. could only show a positive correlation between the results of the rhinomanometry and the olfactory abilities for a severe nasal obstruction^(56,57). Interestingly, there are noticeably fewer patients (13%) with a positive history of dysosmia compared to the results of the olfactory test. However, it is known that especially patients who are suffering from chronic rhinosinusitis do not complain about a dysosmia although it is detected in olfactory tests⁽⁵⁸⁾.

Compared to previously reported data, the number of patients with nasal crusting and epistaxis in this study appear to be lower (epistaxis: 16% vs. 60%; nasal crusting: 19% vs. 75%). Patient selection might influence these differing results (consecutive patients of a tertiary referral center versus a highly motivated

and skilled patient support group). In addition, nasal crusting and epistaxis was confirmed by endoscopy in less than 10% of patients. The difference from the previous study might be explained by the fact that in the presented study only data from examination days is considered whereas the earlier stated study presents patient history based on patient surveys (point versus cumulative longitudinal examination)⁽²³⁾. The average of the Lund-Mackay-score of all MRI scans yields 9. However, the total score would most likely be higher if the omitted analysis of the ostiomeatal complex is also considered.

Even for patients without any clinical sign of rhinosinusitis, it is known that the Lund-Mackay-score is not zero⁽⁵⁹⁾. Accordingly, an average Lund-Mackay-score of 4 was found in a group of patients without clinical signs of rhinosinusitis⁽⁶⁰⁾. Hence a score of 9, as shown in this study, is valued as pathological. Furthermore a chronic inflammatory process of the sinus is likely since a thickened mucosa was detected in up to 50% of the examined patients.

The presented data of the largest monocentric study confirms the hypothesis of a high (approximately 80%) percentage of ENT-region involvement in EGPA-patients. In addition the rhinological manifestation is possibly an important factor in the initial phase of the disease^(3,8,11-13,15,20).

To prevent complications and permanent damage from EGPA, this frequently occurring manifestation should be identified at an early stage. The long-term follow-ups should be managed interdisciplinary. Since the autoimmune inflammatory process itself seems to be a cause for the otological and rhinological manifestations, adjusting immunomodulating therapy should be the initial focus.

Today, EGPA is considered a chronic relapsing disease and life threatening manifestations can usually be prevented. Therefore therapeutic decisions have to increasingly include aspects of quality of life.

Hence, in addition to an accurate immunotherapy, a symptomatic therapy is of particular importance. Due to the lack of data for EGPA patients, the current symptomatic therapy should be based on the existing national and international guidelines⁽⁴⁰⁾. Surgical interventions are primarily reserved for severe or acute complications⁽¹⁸⁾. Rehabilitation of functionality should be achieved to minimize the burden of EGPA.

The strength of this study is its uniform, interdisciplinary diagnostic approach. However, there are limitations based on the retrospective character and the small sample size.

Acknowledgement:

Dipl. Math. Arne Jochens for his support in statistical analysis. Sabine Lübker for her support in literature search. Martin Stager and Roop Petersen for their support to edit the text.

Petersen et al.

Author contributions

HP: conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of manuscript, final approval; PG: conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of manuscript, final approval; MB: conception and design, analysis and interpretation of data, critical revision of manuscript, final approval; MH: analysis and interpretation of data, critical revision of manuscript, final approval; PA: critical revision of manuscript, final approval; JPB: analysis and

interpretation of data, critical revision of manuscript, final approval; JH: critical revision of manuscript, final approval; FM: data acquisition, conception and design, analysis and interpretation of data, critical revision of manuscript, final approval; ML: conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of manuscript, final approval.

Conflict of interest

There is no conflicts of interest.

References

- Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301.
- Pagnoux C. Churg-Strauss syndrome: evolving concepts. *Discov Med*. 2010; 9: 243-252.
- Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 270-281.
- Della RA, Baldini C, Tavoni A, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41: 1286-1294.
- Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78: 26-37.
- Hellmich B, Lamprecht P, Aries PM, Gross WL. Early diagnosis of vasculitides. *Z Rheumatol*. 2005; 64: 538-546.
- Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med*. 2003; 115: 284-290.
- Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63: 65-81.
- Pagnoux C, Wolter NE. Vasculitis of the upper airways. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: w13541.
- Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DG. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM*. 1998; 91: 219-229.
- Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 632-638.
- Sinico RA, Di TL, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2926-2935.
- Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 763-771.
- Zwerina J, Axmann R, Jatzwauk M, Sahinbegovic E, Polzer K, Schett G. Pathogenesis of Churg-Strauss syndrome: recent insights. *Autoimmunity*. 2009; 42: 376-379.
- Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2006; 126: 503-509.
- Bacciu A, Buzio C, Giordano D, et al. Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope*. 2008; 118: 325-329.
- Diri E, Buscemi DM, Nugent KM. Churg-Strauss syndrome: diagnostic difficulties and pathogenesis. *Am J Med Sci*. 2003; 325: 101-105.
- Ishiyama A, Canalis RF. Otolological manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope*. 2001; 111: 1619-1624.
- Martinez Del PM, Moffat D, Sudhoff H. Unusual presentation of temporal bone involvement in Churg-Strauss syndrome. *J Laryngol Otol*. 2008; 122: 425-427.
- Olsen KD, Neel HB, III, DeRemee RA, Weiland LH. Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1980; 88: 85-89.
- Ovadia S, Dror I, Zubkov T, Tanay A, Levy D, Zandman-Goddard G. Churg-Strauss syndrome: a rare presentation with otological and pericardial manifestations: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2009; 28 Suppl 1: S35-S38.
- Saka N, Seo T, Shimano K, Kashiba K, Mori T, Sakagami M. A case of Churg-Strauss syndrome with refractory otitis media. *Auris Nasus Larynx*. 2009; 36: 79-81.
- Srouji I, Lund V, Andrews P, Edwards C. Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg-Strauss syndrome vasculitis. *Am J Rhinol*. 2008; 22: 406-409.
- Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1011-1017.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 1094-1100.
- Garske U, Haack A, Beltran O, et al. Intra- and inter-rater reliability of endonasal activity estimation in granulomatosis with polyangiitis (Wegener s). *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(1 Suppl 70): S22-S28.
- Mathers C, Smith A, Concha M. Global burden of hearing loss in the year 2000. *Global burden of Disease*. 2000; 18: 1-30.
- WHO. Prevention of blindness and deafness - Grades of hearing impairment; http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/index.html. 2014. RefType: Online Source
- DIN EN ISO, 7029:2000. Akustik - Statistische Verteilung von Hörschwellen als eine Funktion des Alters. 2000. RefType: Online Source
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007; 264: 237-243.
- Mlynski G, Beule A. Diagnostic methods of nasal respiratory function. *HNO*. 2008; 56: 81-99.
- Lin HW, Bhattacharyya N. Diagnostic and staging accuracy of magnetic resonance imaging for the assessment of sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2009; 23: 36-39.
- Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31: 183-184.
- Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995; 167: 17-21.
- McNeill E, O'Hara J, Carrie S. The significance of MRI findings for non-rhinological disease. *Clin Otolaryngol* 2006; 31: 292-296.
- Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, et al. Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 117: 372-379.
- Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q,

- White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996; 21: 91-95.
38. Lindbaek M, Johnsen UL, Kaastad E, et al. CT findings in general practice patients with suspected acute sinusitis. *Acta Radiol.* 1996; 37: 708-713.
 39. Vogl TJ, Mack MG, Balzer J. Chronic infections of the paranasal sinuses. *Radiologe.* 2000; 40: 500-506.
 40. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012; (23): 3-298.
 41. Vaglio A, Moosig F, Zwerina J. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24: 24-30.
 42. Johansson MS, Arlinger SD. Prevalence of hearing impairment in a population in Sweden. *Int J Audiol.* 2003; 42: 18-28.
 43. McCaffrey TV, McDonald TJ, Facer GW, DeRemee RA. Otolgic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1980; 88: 586-593.
 44. Kornblut AD, Wolff SM, Fauci AS. Ear disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope.* 1982; 92: 713-717.
 45. Acheson JF, Cockerell OC, Bentley CR, Sanders MD. Churg-Strauss vasculitis presenting with severe visual loss due to bilateral sequential optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 1993; 77: 118-119.
 46. Mencacci NE, Bersano A, Cinnante CM, et al. Intracerebral haemorrhage, a possible presentation in Churg-Strauss syndrome: case report and review of the literature. *J Neurol Sci.* 2011; 301: 107-111.
 47. Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70: 337-341.
 48. Shintani S, Tsuruoka S, Yamada M. Churg-Strauss syndrome associated with third nerve palsy and mononeuritis multiplex of the legs. *Clin Neurol Neurosurg.* 1995; 97: 172-174.
 49. von Kalle T, Fabig-Moritz C, Heumann H, Winkler P. Incidental findings in paranasal sinuses and mastoid cells: a cross-sectional magnetic resonance imaging (MRI) study in a pediatric radiology department. *Rof.* 2012; 184: 629-634.
 50. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA.* 2002; 288: 2307-2312.
 51. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope.* 2004; 114: 1764-1769.
 52. Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the Skovde population-based study. *Laryngoscope.* 2004; 114: 733-737.
 53. Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, et al. Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland. *HNO.* 2004; 52: 112-120.
 54. Damm M, Binkowski K, Vent J, et al. Zytokine und Entzündungsmediatoren im Nasensekret bei Riechstörung. 2007.
 55. Vincent AJ, Choi-Lundberg DL, Harris JA, West AK, Chuah MI. Bacteria and PAMPs activate nuclear factor kappaB and Gro production in a subset of olfactory ensheathing cells and astrocytes but not in Schwann cells. *Glia.* 2007; 55: 905-916.
 56. Damm M, Eckel HE, Streppel M, Jungehulsing M, Stennert E. Dependence of uni- and bilateral olfactory capacity on nasal airflow in patients with chronic rhinosinusitis. *HNO.* 2000; 48: 436-443.
 57. Zhao K, Pribitkin EA, Cowart BJ, Rosen D, Scherer PW, Dalton P. Numerical modeling of nasal obstruction and endoscopic surgical intervention: outcome to airflow and olfaction. *Am J Rhinol.* 2006; 20: 308-316.
 58. Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology.* 1998; 36: 15-19.
 59. Chen CJ, Chen DL, Chen JJ. The Lund-Mackay Score for Adult Head and Neck Computed Tomography. *J Radiol Sci.* 2011; 36 No.4.
 60. Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the "incidental" Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125: 483-486.

Martin Laudien, MD
 Department of Otorhinolaryngology
 Head and Neck Surgery
 University of Kiel
 Arnold-Heller-Straße 3
 Haus 27
 24103 Kiel
 Germany

Tel: +49-431-597 2324/2241
 Fax: +49-431-597 2272
 E-mail: laudien@hno.uni-kiel.de

9 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Petra Ambrosch für das Ermöglichen dieser Dissertation.

Mein herzlicher Dank gilt PD Dr. med. Martin Laudien für die motivierte Betreuung, für die perfekt funktionierende Kommunikation teils auch über größere Distanzen hinweg und auch für die Vermittlung von Freude am wissenschaftlichen Arbeiten.

Bei Prof. Dr. med. Frank Moosig möchte ich mich für die Bereitstellung von Patientendaten und für das stets offene Ohr bei Fragen bedanken.

Für die große Unterstützung beim Finden und bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen gilt mein Dank Prof. Dr. med. Marcus Both.

Für die aufgewendete Freizeit im Rahmen der Veröffentlichung, für wichtige Diskussionsanregungen und für ein sehr angenehmes Miteinander bedanke ich mich herzlich bei Dr. med. Hannes Petersen.

Vielen Dank für die Bereitstellung der audiometrischen Daten an Dipl. Phys. Dr. Matthias Hey und Herrn Olesch.

Für die Unterstützung bei der statistischen Analyse gilt mein Dank Dipl. Math. Arne Jochens.

Vielen Dank an Dr. Janet Wohlers für die Hilfe während der Arbeit im Doktorandenbüro und bei Fragen zu SPSS.

Vielen Dank auch an Sabine Lübker für die Unterstützung bei der Literatursuche.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken für die große Unterstützung und Motivation, die ich erhalten habe.

Anhang

Zustimmung der Ethik-Kommission

Aktenzeichen des Ethikvotums:

Az A101/07

Curriculum Vitae

Name:

Paul Götz

Geburtsdatum und -ort:

08.08.1985 / Kronach

Schulische Ausbildung:

09/1992-06/1996 Grundschule / Reitsch

09/1996-06/2005 Kaspar-Zeuß-Gymnasium / Kronach

Zivildienst:

09/2005-05/2006 Bayerisches Rotes Kreuz / Kronach

Praktikum:

08-09/2006 Dentaltechnik Schüler / Stockheim

Studium:

10/2006-03/2013 Zahnmedizin / Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Promotion:

Seit 01/2012 an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts Universität zu Kiel

Beruf:

10/2013

Stelle als Vorbereitungsassistent bei Dr. med. dent. Bernd Nies / Konstanz

01-06/2014

Stelle als Vorbereitungsassistent bei ZA Reiner Pechtold / Mitwitz

07/2014-12/2015

Stelle als Vorbereitungsassistent bei Dr. med. dent. Thomas Löffler / Kronach

Seit 12/2015

Stelle als angestellter Zahnarzt bei Dr. med. dent. Thomas Löffler / Kronach

Sprachkenntnisse:

Deutsch (Muttersprache), Englisch (Verhandlungssicher),

Französisch (Grundkenntnisse), Italienisch (Grundkenntnisse)