

Pathophysiologie und klinische Diagnostik entzündlicher Erkrankungen der oberen Atemwege

H. Riechelmann, Universitätsklinikum Ulm
L. Klimek, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Einleitung

Der Kehlkopf trennt die oberen von den unteren Atemwegen. Somit gehören die Nase, das Nasennebenhöhle system, die Mundhöhle und der Rachen zu den oberen Atemwegen. Die Inzidenz entzündlicher Erkrankungen der oberen Atemwege in der BRD wird auf über 300 Millionen pro Jahr geschätzt. Es besteht zumindest bei Kindern ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Erkrankungen und der Exposition gegenüber Umweltschadstoffen [38].

Nase und Nasennebenhöhlen

Physiologie

Die Nase dient der Befeuchtung, Erwärmung und Reinigung (Adhäsionsfilter) der Atemluft. Partikel von mehr als 5 μ Durchmesser werden von der Nase annähernd vollständig ausgefiltert. Als Riechorgan dient sie der Erkennung schädigender Substanzen und hat als Aromasensor wesentliche Bedeutung für die Lebensqualität. Die Funktion der Nasennebenhöhlen ist unklar. Wahrscheinlich hat die Erleichterung des Schädelgewichtes durch Pneumatisation der Knochen einen Selektionsvorteil gebracht. Über die Ostien findet ein ständiger Luftaustausch zwischen Nasennebenhöhlen und Nasenhaupthöhle statt.

Die Nasenhaupthöhle ist vor der Ebene der mittleren Muschel von nicht verhornendem Plattenepithel, im Bereich der Riechrinne und Teilen des oberen Nasengangs von olfaktorischem Epithel ausgekleidet. Die übrige Nasenhaupthöhle und die Nasennebenhöhlen sind von respiratorischer Schleimhaut ausgekleidet.

Wesentliche physiologische Merkmale der respiratorischen Schleimhaut sind Zusammensetzung und Menge des Sekrets, die sekretproduzierenden tubuloalveolären (submukösen) Drüsen und Becherzellen, der transepitheliale Ionen- und Wassertransport, die ziliare Aktivität respiratorischer Epithelien als treibende Kraft des mukoziliaren Transportes, das nasale Schwellgewebe, das den Nasenatmungswiderstand reguliert sowie die unspezifischen und spezifischen Abwehrsysteme.

Das *respiratorische Sekret* schützt das darunterliegende Epithel vor dem Austrocknen und schädlichen Umwelteinflüssen. Es liegt dem Epithel in zwei Lagen auf. Die basale, periziliare Flüssigkeit ist niedrigviskös und die oberflächliche Mukusschicht hochviskös. Das Sekret vereinigt die physikalischen Eigenschaften einer Flüssigkeit (Viskosität) mit denen eines Festkörpers (Elastizität). Diese physikalischen Eigenschaften werden vor allem durch den Glykoproteingehalt bestimmt. Von der Viskoelastizität hängt ab, wie gut das Sekret transportiert werden kann. Ein optimaler Transport findet bei einer mittleren Viskoelastizität statt, Abweichungen nach oben oder unten führen zu einer schlechteren Transportierbarkeit [9]. Die viskoela-

stischen Eigenschaften können durch differenzielle Innervierung der sekretproduzierenden submukösen Drüsen reguliert werden.

In der respiratorischen Schleimhaut finden sich *tubuloalveoläre (submuköse) Drüsen* (Abb. 1). Diese sezernieren gemeinsam mit den Becherzellen das Nasensekret. In den drüsenversorgenden cholinergen Neuronen wird vasoaktives intestinales Peptid (VIP) als Cotransmitter exprimiert. Vagale Stimulation, Parasympathomimetika und VIP erhöhen die Sekretionsrate der tubuloalveolären Drüsen. Es wird vermehrt normovisköses, normoelastisches Sekret sezerniert. Auch α -adrenerge Substanzen erhöhen die Sekretionstätigkeit der tubuloalveolären Drüsen. Es wird niedrigvisköses, normoelastisches Sekret sezerniert. β -adrenerge Substanzen erhöhen ebenfalls die Sekretionstätigkeit. Es wird höhervisköses, niedrigelastisches Sekret sezerniert [6]. *Becherzellen* sezernieren ihr Sekret weitgehend unabhängig von nervaler Beeinflussung. Unspezifische lokale Reizung erhöht die Sekretionstätigkeit. Aus histochemischen, immunhistochemischen und Lektin-histochemischen Untersuchungen kann man schließen, daß das Becherzellsekret hochviskös ist [1].

Die Menge der periziliaren Flüssigkeit wird durch *transepithelialen Ionen- und Wassertransport* reguliert. Dabei werden Natriumionen aus der periziliaren Flüssigkeit durch die Zelle ins Interstitium geschleust, dem freies Wasser nachfolgt. Dies geschieht teils aktiv durch membranständige Ionenpumpen, teils passiv durch Ionenkanäle. Die Zellen können bei Bedarf die Transportrichtung umschalten und Chloridionen und Wasser in das Atemwegslumen abgeben [27].

Die *zilientragenden Epithelien* transportieren das Sekret aus den Nebenhöhlen und der Nasenhaupthöhle in den Nasenrachen, von wo es verschluckt wird (mukoziliarer Transport, Selbstreinigungsmechanismus). Die Regulation der Zilientätigkeit wird durch Ca^{2+} und ATP gesteigert, durch Atropin gehemmt. Substanzen, die die freie Ca^{2+} -Konzentration in der Zelle erhöhen, zum Beispiel Prostaglandin E₂, beschleunigen die Zilientätigkeit [21].

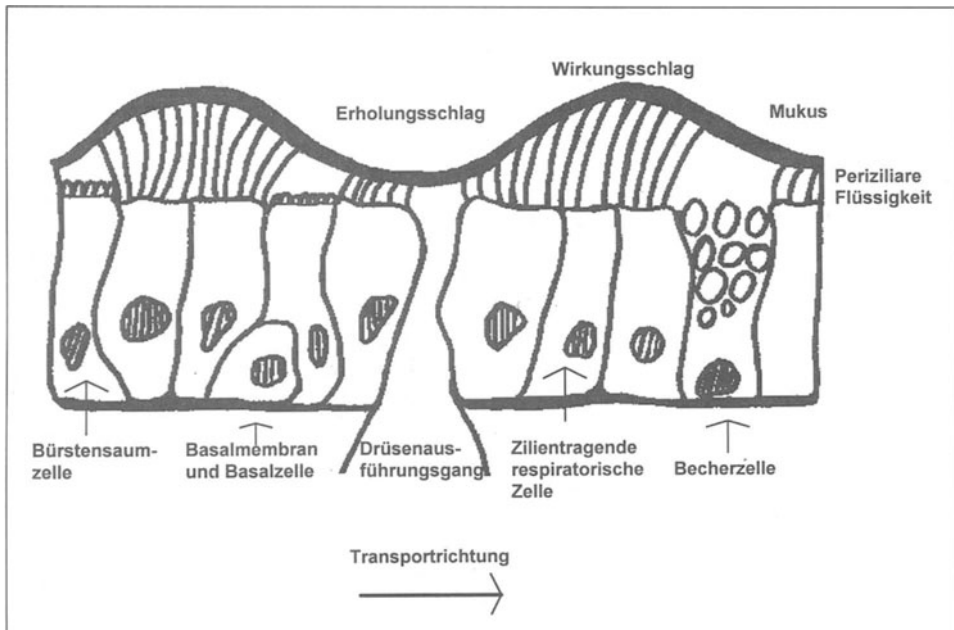


Abb. 1. Funktionell wichtige Strukturen der respiratorischen Schleimhaut (siehe Text).

Im Bereich der Nasenmuscheln, des Septums und der Nasennebenhöhlenostien befindet sich *nasales Schwellgewebe*. Es enthält venöse Sinusoide, die von einer unregelmäßig angeordneten Schicht glatter Muskelzellen umgeben sind. Durch die überwiegend α -adrenerge Steuerung des Blutgehaltes in diesen Sinusoiden wird der Schwellungszustand der Nasenschleimhäute reguliert. Neben Noradrenalin ist an der sympathischen Nervenübertragung das Neuropeptid Y beteiligt. Der Einfluß parasympathomimetischer Substanzen auf den Schwellungszustand der Nasenschleimhaut ist gering [11, 43].

Nicht myelinisierte trigeminale Gruppe-C-Fasern vermitteln *sensible Afferenzen* der Atemwegsschleimhaut nach zentral. Sie sind zum Beispiel am Niesreflex beteiligt. Ihr Neurotransmitter ist Substanz P. Die Erregung der Nervenfasern verläuft nicht nur von peripher nach zentral, sondern kann auch antidrom zu benachbarten Nervenästen verzweigen und dort zur Freisetzung von Substanz P führen. Dies führt zur Gefäßweitstellung, Hypersekretion und erhöhter Gefäßpermeabilität (neurogene Entzündung) [31].

Neben nicht-immunologischen *Abwehrmechanismen* wie dem mukoziliaren Transport, dem Lysozym- und Lactoferringehalt des Nasensekretes, dem Kininsystem, dem Komplementsystem und der unspezifischen zellulären Abwehr ist die Nasenschleimhaut ein hochspezialisiertes Immunorgan (Tabelle 1) [28]. Alle für eine Immunreaktion notwendigen Zelltypen, von der antigenpräsentierenden Zelle über verschiedene T-Zell-Populationen bis zur Immunglobulin produzierenden Plasmazelle, sind in der Nasenschleimhaut nachgewiesen worden. Eine besondere Rolle bei der lokalen Abwehr spielt das Immunglobulin A. Es wird von Plasmazellen nahe der basolateralen Membran der Drüsenzellen in das Gewebe freigesetzt und bindet sich an das secretory component, einen Membranrezeptor der Drüsenzelle. Der Immunglobulin-secretory-component-Komplex wird endozytiert und an der luminalen Zellmembran mit dem Sekret freigesetzt [7]. IgA ist ein neutralisierender Antikörper, das heißt er bewirkt keine Komplementaktivierung und keine Gewebsschädigung. IgA bindet an das entsprechende Antigen, das dann keine weiteren Immunvorgänge mehr induzieren kann (immune exclusion). Wird das IgA-System von eindringenden Erregern überwunden, werden die in allen Geweben vorhandenen spezifischen Abwehrmechanismen wirksam.

Tabelle 1. Unspezifische Abwehrmechanismen der Nasenschleimhaut (nach 39).

physikalisch	sekretorisch	zellulär
Niesreflex	Lactoferrin	Neutrophile
Hypersekretion	Lysozym	Makrophagen
mukoziliärer Transport	Proteasen	NK-Zellen
	Hydrolasen	
	Zytokine/Interferon	

Klinische Diagnostik

Anamnese

Bei nasalen Erkrankungen sollen typische Symptome gezielt erfragt werden (Tabelle 2). Dazu gehört die Frage nach einer Nasenatmungsbehinderung (einseitig/beidseitig), nach nasaler Hypersekretion (Menge, Farbe des Sekretes), nach dem Riechsinn (normal, eingeschränkt, aufgehoben), nach nasopharyngealer Verschleimung, nach Niesreiz und nasalem Irritationsgefühl sowie Gesichts- und/oder Kopfschmerzen. Es müssen weiterhin die Dauer der Symptome, der zeitliche Verlauf der Erkrankung, eine jahreszeitliche oder tageszeitliche Abhängigkeit

Tabelle 2. Leitsymptome von Erkrankungen der Nase und Nasennebenhöhlen. Vorhandensein und Ausprägung sollten gezielt erfragt und schriftlich fixiert werden.

Leitsymptome	zusätzliche Angaben
Nasenatmungsbehinderung	einseitig/beidseitig
Hypersekretion	Farbe/Konsistenz/Menge
Niesreiz	auslösende Faktoren
nasopharyngeale Verschleimung (postnasal drip)	tageszeitl. Abhängigkeit
Kopf-Gesichtsschmerz	Lokalisation, Verstärkung beim Bücken, tageszeitl. Abhängigkeit
Hyp-Anosmie	Geschmackssinn, Wahrnehmung von Speisearomen

sowie besondere auslösende Faktoren in Erfahrung gebracht werden. Es ist wichtig, zu wissen, ob bei dem Patienten eine Allergie vorliegt, ob schon Operationen an Nase und Nasennebenhöhlen oder in der letzten Zeit Zahnbehandlungen durchgeführt worden sind, ob und welche Medikamente genommen werden und wie häufig Nasentropfen gebraucht werden. Erkrankungen der unteren Atemwege oder Allgemeinerkrankungen können wichtige diagnostische Hinweise liefern. Bei Frauen kann eine Schwangerschaftsrhinopathie vorliegen.

Die Ausprägung beziehungsweise der Schweregrad der Symptome kann in Kategorien wie z. B. „leicht“, „mäßig stark“ und „stark“ näher umschrieben werden. Für eine detaillierte Auswertung der Symptomausprägung oder im Rahmen klinischer Studien sind standardisierte Anamnesebögen mit visuellen Analogskalen state of the art (Tabelle 3) [50].

Tabelle 3. Wichtige anamnestische Angaben bei Erkrankungen von Nase und Nasennebenhöhlen.

Anamnestische Angabe	Information/Maßnahmen
Dauer der Symptome/Erkrankung	akut/chronisch
jahreszeitliche Abhängigkeit	saisonale Allergie/Infekthäufung in den Wintermonaten
tageszeitliche Abhängigkeit	morgendlicher Stockschnupfen z. B. bei Hausstaubmilbenallergie
Allergie (Atemwege, Haut, Nahrungsmittel, wie nachgewiesen/ausgeschlossen)	erneute Testung erforderlich?
Operationen an Nase und Nasennebenhöhlen	weiterführende bildgebende Diagnostik (CT) notwendig
Medikamente (blutdrucksenkende Medikamente, Psychopharmaka, Nasentropfen)	mögliche Ursachen nasaler Symptome
Asthma, chronische Bronchitis, Aspirinunverträglichkeit	Pulmologen zuziehen, evtl. adaptive Desaktivierung
internistische Erkrankungen	Therapie der Grundkrankheit
Schwangerschaft	mögliche Ursache nasaler Beschwerden cave Embryo-Fetotoxizität
Zahnbehandlung (bes. bei Kieferhöhlenerkrankungen)	dentogene Sinusitis, Aspergillus, oroantrale Fistel

Untersuchungstechniken

Die Untersuchung der Nase erfolgt vor und nach Abschwellen der Nasenschleimhäute, um durch Gerüstveränderungen und durch Schleimhautschwellung bedingte Stenosen differenzieren zu können (Abb. 2). Zum diagnostischen Abschwellen eignet sich wegen des schnellen Wirkungseintritts Privin.

Vordere Rhinoskopie. Mit der vorderen Rhinoskopie können die anterioren Nasenabschnitte beurteilt werden. In der Regel bedient man sich zur Ausleuchtung eines Stirnreflektors, man kann aber auch ein Otoskop mit einem großen Ohrtrichter verwenden. Beurteilt wird das Septum (mittelständig, rechts/links deviiert, Sporn, Leiste), die Größe der Nasenmuscheln (normal, hyperplastisch), die Farbe der Schleimhaut (blaß, rosig, gerötet, livide), die Feuchtigkeit der Schleimhaut (trocken, normal) und das Vorhandensein von Sekretstraßen.

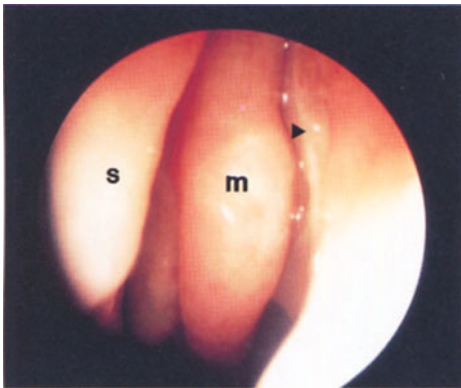


Abb. 2. Nasendoskopie: Sekretstraße linker mittlerer Nasengang (Pfeil), m = mittlere Muschel, s = Septum.

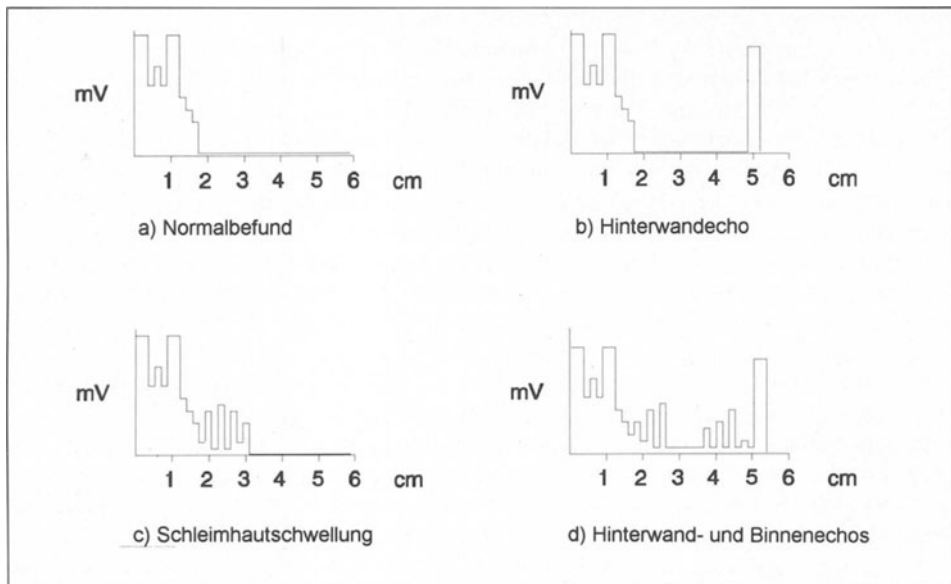


Abb. 3. Typische Untersuchungsbefunde bei der A-mode Sonographie der Kieferhöhlen.

Untersuchung mit Staboptiken. Mit Staboptiken lassen sich zusätzlich der mittlere Nasengang, die hinteren Nasenabschnitte und der Nasopharynx untersuchen. Insbesondere die pathophysiologisch wichtige Ostienregion kann wesentlich sicherer beurteilt werden als bei der vorderen Rhinoskopie.

Ultraschalluntersuchung der Nasennebenhöhlen. Der Untersuchung gut zugänglich sind Kiefer- und Stirnhöhle. Diese werden üblicherweise im A-mode untersucht. (Abb. 3) Dazu wird ein niederfrequenter Schallkopf (z. B. 3,5 MHz) auf die Haut über der Vorderwand der Nasennebenhöhle aufgesetzt und das Echomuster ausgewertet. Bei lufthaltigem Sinus erfolgt ein Totalreflexionsecho an der Schleimhaut-Luftgrenze im Sinus. Es erscheint ein positiver Amplitudenausschlag auf der x-Achse des Monitors. Dieser liegt bei der Kieferhöhle (Erwachsene) bei 0,8-1 cm und bei der Stirnhöhle bei 0,6-0,7 cm. Bei pathologischen Veränderungen im Sinus wird ein Teil des Schallstrahls weitergeleitet, und man erhält Echos aus tieferen Abschnitten. Typische Befunde sind ein verbreitertes Mukosaecho und das Echo der Nebenhöhlenhinterwand, das bei der Kieferhöhle typischerweise in einer Tiefe von 5-6 cm und bei der Stirnhöhle bei 2,5-3 cm zu erwarten ist. Der große Vorteil der Ultraschalluntersuchung ist die Unschädlichkeit und die prompte Verfügbarkeit. Nachteilig ist, daß Artefakte vorkommen und leicht mißinterpretiert werden können [32, 44].

Röntgenuntersuchung der Nasennebenhöhlen. Im klinischen Alltag wird vor allem die okzipitomentale Aufnahme durchgeführt. Kinn und Nase liegen der Röntgenplatte an, der Strahlengang geht durch das Okziput auf die Apertura piriformis. Stirnhöhle und Kieferhöhle werden überlagerungsfrei dargestellt, Siebbeinzellen und Keilbeinhöhle sind teilweise von anderen Strukturen überlagert. Bei der okzipitofrontalen Aufnahme liegen Nase und Stirn der Röntgenplatte an, der Strahlengang geht durch das Okziput und die Stirn. Dadurch werden die Stirnhöhlen perspektivisch weitgehend unverzerrt und die Siebbeine weitgehend überlagerungsfrei dargestellt. Typische Befunde sind die vollständige, partielle und wandständige Verschleierung (verminderte Transparenz), die Verschattung (aufgehobene Transparenz), und der Sekretspiegel. Bei chronischen Sinusitiden kann eine vermehrte Sklerosierung, überwiegend bei malignen Erkrankungen eine knöcherne Destruktion zur Darstellung kommen. Durch die Kombination von Ultraschalluntersuchung und konventioneller Röntgenaufnahme der Nasennebenhöhlen wird eine hohe diagnostische Treffsicherheit erreicht.

Computertomographie der Nasennebenhöhlen. Die Computertomographie der Nasennebenhöhlen erfolgt in koronarer Schichtung, also senkrecht zur infraorbitomeatalen Linie. Die Schichtdicke sollte maximal 5 mm betragen. Die Darstellung erfolgt im Knochenfenster. Dadurch wird die osteomeatale Einheit lateral der mittleren Nasenmuschel, die pathophysiologische Schlüsselstelle von Ventilation und Drainage der meisten Nasennebenhöhlen, detailliert dargestellt. Typische Befunde sind wandständige, subtotale oder totale Verschattungen einer oder mehrerer Nasennebenhöhlen sowie Sekretspiegel [48, 56].

Kernspintomographie. Die Kernspintomographie weist entzündliche Veränderungen in den Nasennebenhöhlen am sichersten nach. Im Gegensatz zur Computertomographie werden die knöchernen Begrenzungen der Nebenhöhlen nicht direkt abgebildet. Deshalb ist im klinischen Alltag das CT überlegen.

Rhinomanometrie. Im deutschsprachigen Raum hat sich die aktive anteriore Rhinomanometrie durchgesetzt und wird von der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung als Verfahren zur nasalen Widerstandsmessung empfohlen. Dabei wird auf der einen Nasenseite der transnasale Luftstrom während Spontanatmung gemessen (aktive Bewegung der Luft durch den Untersuchten), auf der anderen Nasenseite wird die transnasale Druckdifferenz abgegriffen (anterior, im Gegensatz zur posterioren Druckregistrierung im Naso-Oropharynx). Man erhält eine Druck-Volumenkurve für jede Nasenseite bei In- und Expiration. Weil die Luftströmung im Nulldurchgang linear, bei höheren Luftströmungen zunehmend turbulent ist, biegen die Kurven zur Druckachse hin ab, das heißt, der nasale Strömungswider-

stand ist abhängig vom Luftstrom (bei hohen Luftströmen ist er hoch) und ändert sich fortlaufend während der Atmung. Um einen faßbaren Parameter zu erhalten, wird der nasale Luftstrom in ml/s bei einer transnasalen Druckdifferenz von 150 Pa als Kenngröße für den Nasenatemwiderstand angegeben. Die Ergebnisse der nasalen Widerstandsmessung korrelieren nicht unbedingt mit dem subjektiven Gefühl der Nasenatmungsbehinderung. Die Bedeutung der Ergebnisse für Δp bei 150 Pa geht aus Tabelle 4 hervor.

Tabelle 4. Rhinomanometrische Meßwerte (Summe rechts-links) (nach 13).

Volumenstrom [ml/s] (bei 150 Pa)	Bewertung
0-200	ungenügend
200-400	starke Behinderung
400-500	leichte Behinderung
500	normal

Akustische Rhinometrie. Bei der akustische Rhinometrie wird die Geometrie der Nasenhaupthöhle mit einem akustischen Verfahren vermessen. Dazu wird ein gefilterter Klick in die Nasenhaupthöhle gesendet und die reflektierten Echos analysiert. Direkte Schallreflexionen an der Nasenwand werden durch ein mathematisches Verfahren herausgefiltert. Ausgewertet werden die Schallreflexionen, die durch die Änderungen der lokalen Impedanz (akustischer Widerstand) der in der Nase enthaltenen Luft entstehen. Die Änderungen der lokalen Impedanz hängen unter anderem vom lokalen Luftvolumen ab, und dieses vom Querschnitt der Nase. Die einlaufenden Echos werden zum Beispiel alle 4×10^{-7} Sekunden analysiert, die Schallaufstrecke aus der bekannten Schallgeschwindigkeit berechnet (0,3 mm) und der dazugehörige Querschnitt berechnet. Der Nasenquerschnitt (cm^2) wird gegen den Abstand vom Naseneingang (cm) aufgetragen (Area-distance-curve) (Abb. 4). Diese Kurve hat einen typischen Verlauf, wobei auf den vorderen 2 cm in der Nasenhaupthöhle zwei Engstellen, bedingt durch das Ostium internum und durch die Muschelkopfreion, abgebildet werden. Die vordere Senke wird I-Senke (Isthmus), die zweite Senke C-Senke genannt (Concha). Normalerweise liegt die engste Stelle der Nase im Bereich der I-Senke [45].

Nasen- Rachenabstrich und Nasenlavage. Nasen/Rachenabstriche werden sofort nach Krankheitsbeginn mit einem trockenen, sterilen Watteträger durchgeführt. Dieser wird in ein Röhrchen mit ca. 1 ml Transportmedium eingebracht und bei 4°C möglichst rasch zur mikrobiologischen Untersuchung geschickt. Bei der Nasenlavage werden 5 ml sterile Kochsalzlösung bei vorgebeugtem Kopf in jedes Nasenloch gegeben, die Flüssigkeit in einem sterilen Röhrchen aufgefangen und bei 4°C zur mikrobiologischen oder zytologischen Untersuchung geschickt [14].

Allergiediagnostik. Bei der gezielten allergologischen *Anamnese* werden die geschilderten Symptome jeweils im Zusammenhang ihres örtlichen, zeitlichen und situativen Auftretens bewertet. Fragen nach der häuslichen und beruflichen Umgebung gehören ebenso zur Anamnese wie die Frage nach jahreszeitlicher Abhängigkeit der Beschwerden, Beschwerdeänderung im Urlaub oder bei sonstigem Milieuwechsel. Nach allergischen Erkrankungen in der Familie soll gefragt werden.

Die *Hauttestung* zeigt bei vorhandener Sensibilisierung durch Bildung spezifischer mastzellgebundener Antikörper im betroffenen Areal ein Erythem und eine Quaddelbildung. Die Größe und Beschaffenheit des reagierenden Areals wird als Maß für den Sensibilisierungsgrad des Organismus auf das entsprechende Allergen benutzt. Beim *Reibetest* wird das native All-

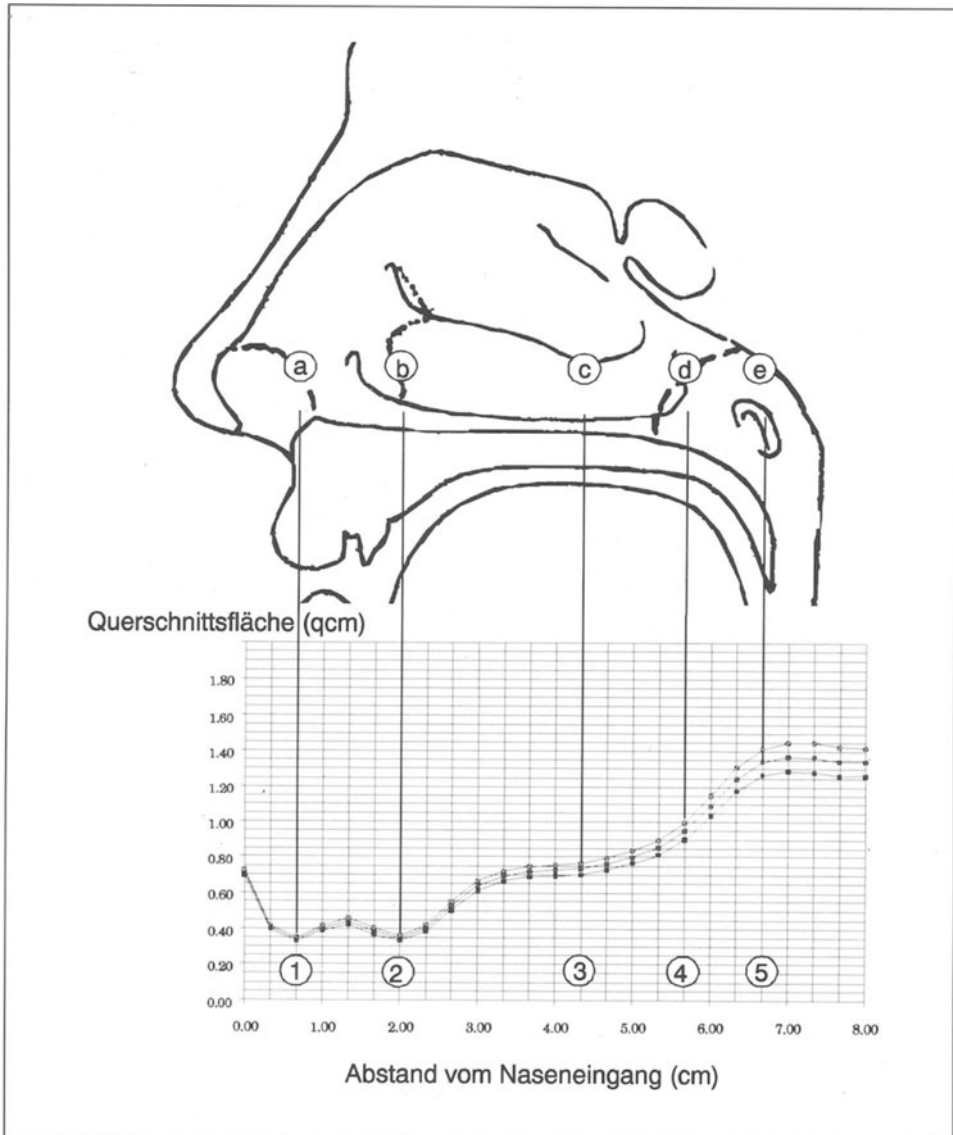


Abb. 4. Typische Area-Distanz-Kurve der akustischen Rhinometrie bei Kindern im Vorschulalter. Der Punkt (1) bezeichnet den I-notch, der mit dem Isthmus nasi korrespondiert (a), Punkt (2) den c-notch, der mit der Muschelkopfreion korrespondiert (b), Punkt (3) mit einem Plateau im Bereich der Muschelregion (c), Punkt (4) mit der Septumhinterkante (d) und Punkt (5) mit dem Nasopharynx (e)

ergen in die Haut eingerieben, beim *Scratchtest* diese zusätzlich angeritzt. Beim *Prick-Test* wird ein Tropfen einer Allergenlösung, z. B. auf die Beugeseite der Unterarme aufgebracht und durch den Tropfen die Haut mittels Lanzette oder Nadel durchstochen. Bei der *Intrakutantestung* wird durch Einspritzen der Allergenlösung in die Cutis eine kleine Quaddel gesetzt. Neben den zu testenden Allergenen soll immer eine Negativkontrolle (allergenfreie Trägerlösung) und eine Positivkontrolle (Histamin) mitgeführt werden. Die Auswertung der erhaltenen

Reaktion erfolgt in Bezug auf die mitlaufende Positivkontrolle (Histamin). Hierbei wird die Histaminantwort mit +++ gewertet. Antworten, die stärker als Histamin sind, bzw. bei Pseudopodien erhalten +++, schwächere Antworten + und ++. Jede positiv gewertete Antwort muß sich deutlich von der ebenfalls mitlaufenden Negativkontrolle unterscheiden. Prick-Test und Intrakutantest sind die in der Routinediagnostik am häufigsten eingesetzten Verfahren. Validiert man am RAST-Ergebnis, erreicht der Prick-Test eine Sensitivität von 65%-87%, der Intrakutantest 79%-98%, und eine Spezifität von 92%-99% gegenüber 88%-94%. [2, 3, 8, 25, 52, 58]. Die geringere Zahl falsch positiver Ergebnisse wird also beim Prick-Test mit einer höheren Zahl falsch negativer Ergebnisse erkauft. Sensitivität und Spezifität unterscheiden sich zusätzlich deutlich für die unterschiedlichen Allergene.

Das Prinzip der *nasalen Provokationstestung* besteht in der Exposition der Nasenmukosa mit dem vermuteten Allergen und der subjektiven, nach Möglichkeit auch objektivierten Beurteilung der ausgelösten Symptomatik. Indikationen sind positiver Hauttest auf perenniale Allergene, Diskrepanzen zwischen Anamnese und dem Ergebnis von Hauttestungen oder In-vitro-Testverfahren, vor Einleitung einer Hyposensibilisierungsbehandlung sowie zu deren Verlaufskontrolle [17]. Bei perennialen Beschwerden und positivem Hauttest auf mehrere Allergene kann der Nachweis einer tatsächlich rhinologischen Pathogenität eines Allergens geführt werden. Die Allergenapplikation wird mittels Dosieraerosolspray vorgenommen. Es erfolgt zunächst eine Leerkontrolle mit der Trägerlösung. Die Testlösung wird vor Applikation auf Raumtemperatur gebracht, um thermisch ausgelöste Schleimhautreaktionen zu vermeiden. Sie sollte nach Möglichkeit keine schleimhautreizenden Konservierungsstoffe enthalten. Bei der nasalen Applikation hält der Patient nach vorhergehender tiefer Inspiration den Atem an, das Allergen wird in Richtung auf die untere Muschel gesprayed. Entsprechend der von der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung empfohlenen Richtlinien wird die Reaktion nach einem Symptom-Score (Tabelle 5) und mit der aktiven anterioren Rhinomanometrie bewertet. Der nasale Provokationstest ist positiv bei Absinken des Ventilationsvolumens um mehr 40% vom Ausgangswert binnen der ersten 15 Minuten.

Als *In-vitro-Testverfahren* ist in der Routinediagnostik der Nachweis allergenspezifischer IgE im Serum mit einem Radio- oder einem Enzymimmunoassay sinnvoll.

Olfaktometrie

Für die klinische Olfaktometrie finden je nach Fragestellung qualitative oder quantitative Verfahren mit subjektivem oder objektivem Charakter Anwendung. Die einzelnen Verfahren unterscheiden sich insbesondere in der Auswahl der verwendeten Aromen und in der Duftstoffapplikation. Jede Prüfung sollte monorhin für beide Nasenseiten getrennt durchgeführt werden.

Für die qualitative Riechprüfung ist das Schnüffeln an offenen Flaschen mit verschiedenen Aromen weit verbreitet. Das sog. große Riechbesteck (16) enthält Kampfer, Vanillin und

Tabelle 5. Bewertung des nasalen Provokationstests nach dem Symptom-Score. Der Test wird positiv gewertet, wenn die Summe der Symptom-Scores mehr als drei Punkte beträgt.

Symptom	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Sekretion	kein Sekret	wenig Sekret	viel Sekret
Irritation	0-2x Niesen	3-5x Niesen	>5x Niesen
Fernsymptome	kein Fernsymptom	Tränenfluß u/o Gähnenjucken u/o Ohrenjucken	Konjunktivitis u/o Chemosis u/o Urtikaria u/o Husten u/o Atemnot

Schwefelkohlenstoff als reine Riechstoffe, Dichlorethan und Menthol als Mischreizstoffe, und Ameisensäure als Trigemiusreizstoff in jeweils 7 verschiedenen Konzentrationen.

Alternativen bestehen in der Riechprüfung an Papierstreifen mit mikroverkapselten Aromen (University of Pennsylvania Smell Identification Test) oder mittels Sprayflaschen (Aachener Spraytest).

Für quantitative Prüfungen, insbesondere Schwellenbestimmungen, wird über Schlauchzuleitungen aus einem geschlossenen Gasraum inspiriert.

Der Objektivierung olfaktometrischer Untersuchungen dient die Ableitung olfaktorisch evokeder Potentiale im Rahmen der Computerolfaktometrie.

Pathophysiologie und spezielle Diagnostik

Akute Rhinitis

Die akute Rhinitis (Schnupfen, Koryza, common cold) ist eine die Nasenschleimhaut und evtl. den Rachen betreffende virale Infektion ohne virämische Phase oder Fieber mit vorwiegend lokalen und diskreten Allgemeinsymptomen. Die Erkrankung limitiert sich nach ungefähr sieben Tagen selbst.

Die häufigsten Erreger der viralen Rhinitis und deren Subtypen gehen aus Tabelle 6 hervor. Bei 30-40% der Erwachsenen und 70% der Kinder mit viraler Rhinitis gelingt kein Erregernachweis. Rhinoviren treten gehäuft im Herbst und Frühjahr auf, Coronaviren im Winter.

Für das saisonal gehäufte Auftreten von Schnupfenerkrankungen sind weniger direkte Witterungseinflüsse verantwortlich, sondern der Umstand, daß man sich in den Wintermonaten überwiegend im Haus aufhält. Dadurch wird die Virusübertragung begünstigt. Das Haupterregersreservoir sind Kindergarten- und Schulkinder, die die Erkrankung auf die Eltern übertragen. Die Inkubationszeit beträgt zwei bis drei Tage. Zu dieser Zeit sind in den Nasensekretedie höchsten Virustiter nachweisbar. Wichtigster Übertragungsmodus ist die Kontaktinfektion über kontaminierte Hände, die Tröpfcheninfektion ist zweitrangig [19, 20].

Die viralen Erreger respiratorischer Infektionen verfügen über spezielle Mechanismen, um die Schleimhautbarriere zu durchbrechen und die respiratorische Zelle zu infizieren. Bei den Rhinoviren ist dies zum Beispiel der Rezeptor für ICAM 1 [18], bei Adenoviren die Virusfiber, bei Influenza Hämagglutinin und Neuraminidase [57]. Die histologisch nachweisbaren Schleimhautveränderungen sind je nach Virusart unterschiedlich. Bei experimentellen Influenza-Virus-Infektionen kommt es zu einer breitflächigen Epitheldesquamation, bei Rhinoviren

Tabelle 6. Häufigste Erreger der viralen Rhinitis und deren Subtypen (nach 20).

Erreger	Antigen-Typen	Häufigkeit [%]	typische Krankheitsbilder neben Rhinitis
Rhinoviren	über 110	30	
Coronaviren	3 (humanpathogen)	20	
Parainfluenzaviren	4 (1, 2, 3, 4)	5	Laryngitis, Pseudokrupp
Influenzaviren	3 (A, B, C)	5	Grippe (Fieber)
Adenoviren	33	5	besonders Pharyngitis, Tonsillitis, Konjunktivitis
RS-Virus	1	5	Bronchiolitis
ECHO-, Coxsackie-Viren, andere/unbekannt		30	

und natürlich erworbenen respiratorischen Infektionen finden sich lediglich sporadisch Zilienerluste [20, 55]. Unabhängig vom viralen Erreger findet sich ein Schleimhautödem und ein akut entzündliches Zellinfiltrat aus Lymphozyten, Neutrophilen und Phagozyten. Die Gefäße sind weitgestellt [22]. Diese Veränderungen sind weniger durch die virusbedingte Zellschädigung, sondern in erster Linie durch körpereigene Abwehrvorgänge bedingt. Dabei spielt die unspezifische Abwehr, insbesondere das Kininsystem, die Komplementaktivierung, Interferon und NK-Zellen während der symptomatischen Phase der Erkrankung die wesentliche Rolle [12, 24, 29, 40]. Infolge der unspezifischen Abwehrvorgänge kommt es zu einer Reizung trigeminaler Nociceptoren der Nasen- und Rachenschleimhaut, die die leichten Schmerzen, die Hyperämie und Hypersekretion verstärken (neurogene Entzündung). Zusätzlich bilden sich in den Kapillaren und postkapillaren Venolen Endothellücken, die zu einem Schleimhautödem führen. Es resultiert eine über mehrere Tage dauernde Erhöhung des nasalen Atemwegswiderstandes, der nasalen Schleimhauttemperatur, des nasalen kapillaren Blutflusses und der nasalen Sekretion (Tabelle 7) [3]. Immunglobulin E, Mastzellen und Histamin spielen außer bei RS-Virus und Parainfluenzaviren keine Rolle [41, 53]. Bis spezifische zelluläre und humorale Abwehrmechanismen greifen und die Erkrankung beenden, vergehen einige Tage [10, 20]. Als Folgen der viral induzierten Schleimhautschäden ist der mukoziliare Transport gestört, die Adhärenz von Bakterien am Epithel wird erleichtert, die lokale Abwehrfunktion wird beeinträchtigt und Ventilation und Drainage der Nasennebenhöhlen gestört [47, 54]. Deshalb sind Viruserkrankungen die Wegbereiter bakterieller Infektionen.

Tabelle 7. Veränderungen im Nasensekret bei viraler Rhinitis (nach 12, 24, 29, 40).

Kinine steigen um das 10fache an	Zunahme von Proteasen
Zunahme von Lymphozyten, Neutrophilen Monozyten	Zunahme von IgA und IgG (nach 7 Tagen)
Zunahme von Albumin	keine Zunahme von Histamin
Zunahme von Lactoferrin und Lysozym	

Eine bleibende Immunität entsteht aus verschiedenen Gründen in der Regel nicht. Influenzaviren verändern durch Antigen-shift und Antigen-drift ihr Antigenspektrum, Rhinoviren kommen in über 110 verschiedenen Subtypen vor, und Coronaviren hinterlassen aus ungeklärten Gründen nur eine flüchtige Immunität.

Die Symptome der viralen Rhinitis sind jedem so geläufig, daß die Diagnose in der Regel schon durch den Patienten selbst erfolgt. Typisch sind nasale Obstruktion, im frühen Stadium meist wäßrige, später zähe, nicht eitrig-nasale Sekretion, brennendes Gefühl in Nase und Augen, Niesreiz, Hyposmie, leichte Kopfschmerzen und leichtes Krankheitsgefühl. Gelegentlich kommt es zu Nasenbluten. Das Leistungsvermögen ist eingeschränkt [49].

Der Naseneingang ist häufig gerötet und zeigt kleine Hautfissuren. Endonasal finden sich gerötete und geschwollene Schleimhäute sowie eine nasale Hypersekretion. Trübes oder gelbliches Sekret kann ohne bakterielle Komplikation auftreten [55]. Im Rachen findet sich in der Regel eine diffus gerötete Schleimhaut mit vermehrter Gefäßzeichnung und gelegentlich eine feine Granulation der Rachenhinterwand, die durch geschwollene Lymphfollikel bedingt ist. In der Regel kommt es nicht zu Fieber und die Laborparameter sind normal. Zur Differentialdiagnose siehe Tabelle 8.

Ein Erregernachweis aus einem Abstrich oder einer Lavage ist in der Frühphase der Erkrankung möglich. Neben den klassischen Methoden des Virusnachweises wie Isolierung in Gewebekulturen, Brutei oder Labortier können direkte Methoden zum Virusnachweis wie Immunfluoreszenz-Untersuchung, RIA, Chemilumineszenz, PCR oder Immunelektronenmikroskopie

Tabelle 8. Differentialdiagnose der akuten Rhinitis.

Erkrankung	klinische Unterscheidung	Diagnostik
allergische Rhinitis	Anamnese	Allergietest
vasomotorische Rhinitis	chronisch verstopften Nase oder anfallsartiges Nasenlaufen	Ausschlußdiagnose
akute Sinusitis	Gesichtsschmerz	Sonographie, Röntgen
Scharlach/Masern	Himbeerzunge, Exanthem	Rachenabstrich
Fremdkörper	Kinder, einseitig, fötider Geruch	Nasenendoskopie, Röntgen
Adenoide	Kinder, Paukenerguß	Epipharyngoskopie

eingesetzt werden. Die zeitaufwendigen und teuren Untersuchungen werden aber nur selten bei kompliziertem Krankheitsverlauf (Pneumonie) durchgeführt. Eine Serodiagnostik ist bei Rhinoviren nicht möglich, bei den anderen Virenarten ist ein vierfacher Titeranstieg zum Beispiel in der KBR zwischen Krankheitsbeginn und der Kontrolluntersuchung 3 Wochen nach Krankheitsbeginn diagnostisch verwertbar [14].

Akute Sinusitis

Die akute Sinusitis ist eine meist bakterielle Entzündung einer oder mehrerer Nasennebenhöhlen. Je nach betroffener Nasennebenhöhle unterscheidet man die Sinusitis maxillaris, ethmoidalis, frontalis und sphenoidalis. Eine Sonderform ist die dentogene Sinusitis maxillaris.

In ca. 0,5% der viralen Rhinitiden kommt es zu einer akuten Sinusitis. Wie bei der viralen Rhinitis treten akute Sinusitiden gehäuft in Herbst, Winter und Frühjahr auf. Die Erkrankung heilt in der Regel von selbst ab [36].

Die Sinusitis maxillaris entsteht zu ca. 90% auf dem Boden einer viralen Rhinitis, zu ca. 4% dentogen und zu ca. 6% aus anderer Ursache. Die häufigsten Erreger bei der akuten Sinusitis sind *Streptococcus pneumoniae* und *Hämophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* und β -hämolyisierende Streptokokken [34, 37].

Branhamella catarrhalis ist häufig Penicillinasebildner, *Hämophilus influenzae* in bis zu 10%. Begünstigende Faktoren für die Entstehung einer akuten Sinusitis sind Septumdeviationen, nasale Allergien und bei Kindern Adenoide. Unter einer Badesinusitis versteht man eine akute Sinusitis nach Schwimmbadbesuch.

Die Bahnung der bakteriellen Sinusitis durch Viren erfolgt, indem virale Krankheitserreger die Nasennebenhöhlenostien passieren und in den Nebenhöhlen eine lokale Entzündungsreaktion induzieren. Dadurch wird die Schleimhautbarriere und der mukoziliare Transport geschädigt. Bakterien können in die geschädigte Schleimhaut eindringen und diese infizieren. Die im Rahmen einer viralen Rhinitis auftretende Schleimhautschwellung im Ostienbereich führt zusätzlich zu einer Beeinträchtigung von Belüftung und Drainage der Nasennebenhöhlen [35]. Eine gestörte Belüftung führt zu einem CO₂-Anstieg und O₂-Abnahme im betroffenen Sinus. Dies bedingt eine weitere Funktionsstörung des Sekrettransportes in der Nasennebenhöhle, die das Angehen von Bakterien begünstigt. Bei der Badesinusitis werden bakterielle Erreger in das Sinuslumen eingeschwemmt und führen dort zur Entzündung. Histologisch erkennt man jeweils ein ausgeprägtes Schleimhautödem, eine akut entzündliches Zellinfiltrat, Epitheldesquamation und weitgestellte Gefäße [22].

Leitsymptom der akuten Sinusitis sind Gesichts- und Kopfschmerzen. Der Schmerz wird beim Bücken schlimmer. Je nachdem, welcher Sinus betroffen ist, wird der Schmerz an

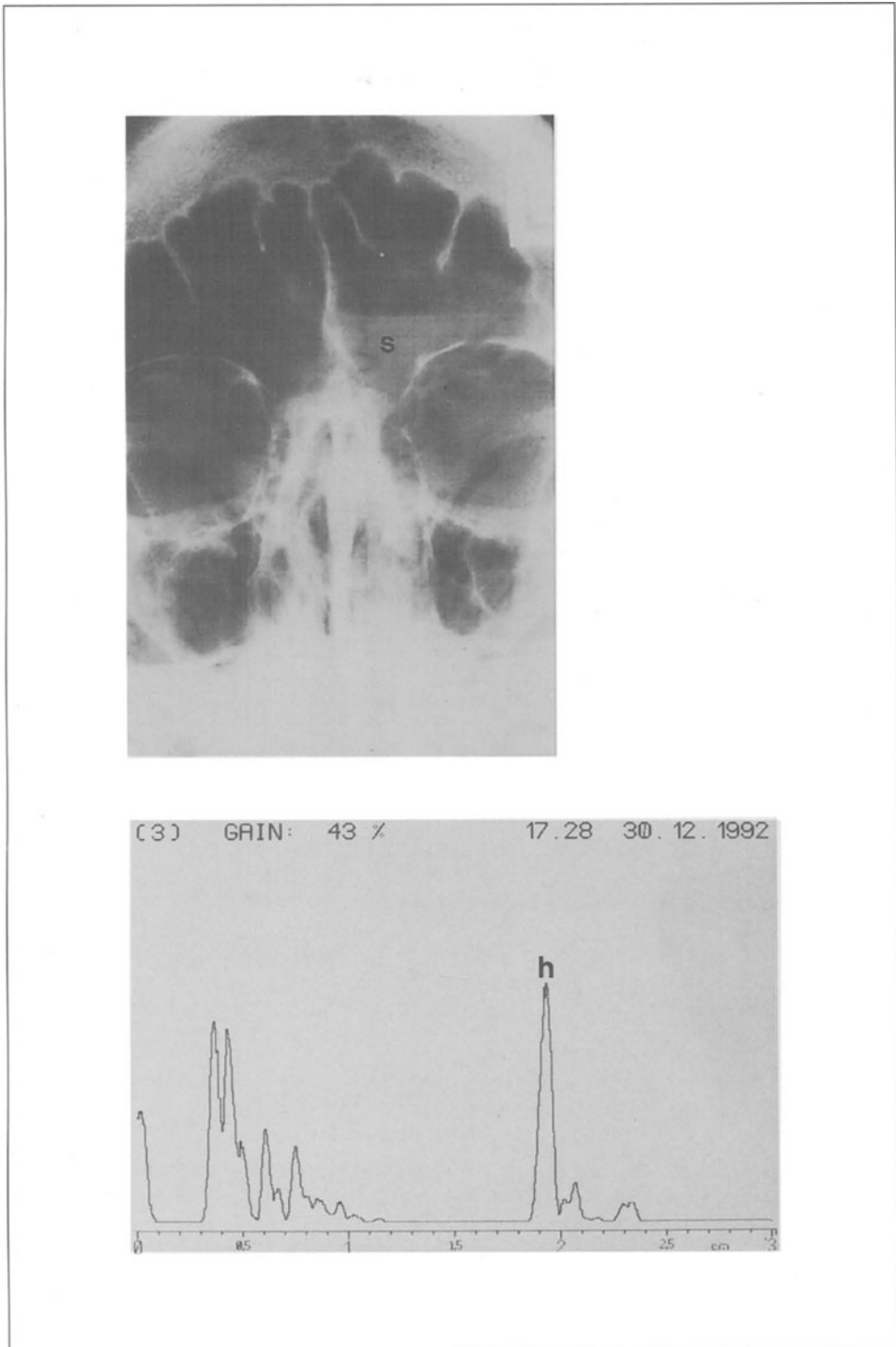


Abb. 5. Akute Sinusitis frontalis links im Röntgenbild (linke Seite) und in der A. mode-Sonographie. s = Sekretspiegel in der linken Stirnhöhle, h = Hinterwandecho.

bestimmte Stellen des Kopfes fortgeleitet. Für die Sinusitis maxillaris ist der Mittelgesichtsschmerz typisch, der oft mit Zahnschmerzen verwechselt wird. Für die Sinusitis ethmoidalis ist der Schmerz im Bereich der Nasenwurzel, für die Sinusitis frontalis der Stirnkopfschmerz und für die Sinusitis sphenoidalis der hochokzipitale Schmerz typisch. Zusätzlich tritt meistens eine Nasenatmungsbehinderung auf, während eitrig Nasensekretion durchaus auch fehlen kann.

Bei der Untersuchung findet sich ein Klopfschmerz über der betroffenen Nebenhöhle, zusätzlich können die Nervenaustrittspunkte V1 und V2 druckschmerzhaft sein. Die Periorbitalregion kann diskret geschwollen sein. Bei der Rhinoskopie zeigt sich eine gerötete und geschwollene Nasenschleimhaut und häufig eitrig tingiertes Sekret. Ungefähr die Hälfte der Erwachsenen haben subfebrile Temperaturen.

Bei der sonografischen Untersuchung zeigt sich entweder eine Verbreiterung des Mukosaechos oder ein Hinterwandecho der betroffenen Nebenhöhle. Radiologische Kennzeichen sind die Verschleierung (verminderte Transparenz), die Verschattung (aufgehobene Transparenz) oder der Sekretspiegel der Nebenhöhle (Abb. 5).

Der Erregernachweis durch Nasenabstrich bei akuter Sinusitis ist wenig sinnvoll. Das Erregerspektrum der Sinusitis ist aus zahlreichen Untersuchungen bekannt. Eine Übereinstimmung des Keimspektrums in der Nasenhaupthöhle und der erkrankten Nasennebenhöhle findet sich nur in ca. 60% [15]. Eine diagnostische Sinuspunktion über den unteren Nasengang oder die fossa canina ist nur in Ausnahmefällen sinnvoll, etwa zum Nachweis einer Aspergillose bei HIV-infizierten Patienten. Bei der manchmal durchgeführten mikroskopischen Untersuchung des Nasenabstrichs (z. B. May-Grünwaldfärbung) ist eine Neutrophilie festzustellen. Laborchemisch findet sich meist eine leicht erhöhte BSG sowie eine leichte Leukozytose mit Linksverschiebung. Das C-reaktive Protein ist meist erhöht.

Differentialdiagnostisch kann die Unterscheidung zwischen einer viralen Rhinitis und einer leichtgradigen Sinusitis schwierig sein, weil sich die Symptomatik erheblich überlappt. Eitrig tingiertes Nasensekret ist ein schlechter klinischer Parameter, da es auch bei der unkomplizierten viralen Rhinitis zu einer erheblichen Neutrophilie des Nasensekretes kommen kann, das dann eitrig erscheint. Die wichtigste Differentialdiagnose sind Zahnerkrankungen und Erkrankungen des Zahnhalteapparates. Gehen die Beschwerden bei unauffälligem Zahnstatus nicht binnen weniger Tage zurück, ist eine weiterführende HNO-ärztliche und neurologische Abklärung notwendig. Septumdeviationen, das myofasciale Schmerzsyndrom, Trigeminusneuralgie, Arteriitis temporalis, Migräne, Bing-Horton-Syndrom (Cluster-Kopfschmerz), Nasoziliarisneuralgie, Sluder-Neuralgie (Neuralgie des Ganglion pterygopalatinum), Glaukom, Malignome, vertebrale Schmerzen und bei Kindern Nasenfremdkörper, Adenoide sowie eine Choanalatresie kommen in Betracht.

Pharynx

Der vordere Gaumenbogen und die Linea terminalis der Zunge trennen die Mundhöhle vom Pharynx. Die Gaumentonsillen gehören zum Pharynx.

Physiologie

Neben seiner Funktion als Atemweg ist der Pharynx am Schluckvorgang und an der Lautartikulation beteiligt. Es handelt sich um einen muskulären Schlauch, in dessen Vorderseite die Nasenhöhle, die Mundhöhle und der Larynxeingang münden. Die Schleimhaut besteht im Nasopharynx teils aus respiratorischem Epithel, im Oro- und Hypopharynx aus unverhorntem Plattenepithel. Die endolaryngeale Schleimhaut besteht überwiegend aus respiratorischem Epithel.

In den Pharynx sind spezialisierte Immunorgane eingelagert, die als *lymphoepitheliales System* des Waldeyerschen Rachenrings zusammengefaßt werden. Es handelt sich dabei um die Rachentonsille, die Gaumentonsille, die Zungengrundtonsille, die Seitenstränge (*Plicae tubopharyngicae*) und lymphoepitheliales Gewebe im Sinus morgagnii. Diese Organe sind physiologische Wunden, über die das Immunsystem in kontrollierter Weise relevante Antigene kennenlernt. Lymphoepitheliales Gewebe weist folgende Besonderheiten auf:

- Die Schleimhautoberfläche ist durch Fältelung vergrößert (z. B. Tonsillenkrypten). Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit eines Antigen-Kontaktes erhöht.
- Das oberflächliche Epithel ist netzartig verzweigt und zeigt, wie die darunterliegende Basalmembran, Lücken.
- Es finden sich M-Zellen, spezialisierte Epithelien, die antigenes Material durch ein tubulovesiculäres System hindurchschleusen und benachbarten immunkompetenten Zellen zuführen können.
- Es findet sich direkt subepithelial ein lymphknotenähnliches, voll ausgebildetes Immunorgan mit antigenpräsentierenden Zellen, T- und B-Zellen, Plasmazellen, die teilweise IgA produzieren sowie Memory-Zellen.

Die Organe des Waldeyerschen Rachenrings haben somit alle Charakteristika, wie sie für das Mucosa-assoziierte lymphoide Gewebe (MALT) im Gastrointestinaltrakt (GALT) und Bronchialtrakt (BALT) beschrieben sind [7, 5].

Nach Impfung von Kindern mit Diphtherie-Toxoid steigt in den Tonsillen neben spezifischen IgA und IgG gegen Diphtherie auch die Immunglobulinproduktion gegen andere Antigene. Dies beruht wahrscheinlich auf einer polyklonalen Kostimulation von B-Zellen [42]. Diese unspezifische, polyklonale Aktivierung der Immunglobulinproduktion erfolgt auch bei *Diplococcus pneumoniae*, *Hämophilus influenzae* und β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A [46], und zwar sowohl nach lokalem Kontakt als auch nach oraler und systemischer Immunisierung.

Durch Kontakt mit einem normalerweise hochpathogenen Erreger kann lokal soviel spezifisches Immunglobulin gebildet werden, daß die pathogenen Eigenschaften neutralisiert und der Erreger selbst von weiteren Immunreaktionen ausgeschlossen werden kann. Er lebt dann wie ein Kommensale auf der Schleimhaut. Dazu gehören Keime wie β -hämolisierende Streptokokken, *Staphylococcus aureus*, Pneumokokken, *Hämophilus*arten, *Fusobakterien*, *Bacteroides*-Arten und *Candida albicans*.

Klinische Diagnostik

Anamnese

Die gezielte Anamnese bei Erkrankungen des Nasenrachens gleicht der von Nase- und Nasennebenhöhlen. Zusätzlich wird nach Ohrenschmerzen, Ohrläufen, Hörminderung und Schwindel gefragt. Bei der gezielten Anamnese bei Erkrankungen des Oropharynx wird nach dem Schmerzcharakter (konstant, nur beim Schlucken, mit Ausstrahlung ins Ohr), nach Hypersalivation, Mundtrockenheit, Fremdkörpergefühl, Kieferklemme, Geschmacksstörung, Heiserkeit, Husten, Auswurf, Blutbeimengungen, Dyspnoe und Aspirationsneigung gefragt.

Untersuchungstechniken

Bei der Nasopharynxinspektion wird die Zunge des Patienten mit einem Mundspatel nach unten gedrückt und der Nasopharynx mit einem abgewinkelten Spiegel eingesehen. Alternativ kann man auf gleichem Weg mit Lupenlaryngoskop oder transnasal mit einer Staboptik oder einem flexiblen Kinderbronchoskop den Nasopharynx visualisieren. Beurteilt werden Vorhandensein und Größe adenoiden Gewebes, die Tubenostien und die hinteren Muschelenden.

Bei der Inspektion des Oropharynx sitzt der Patient dem Untersucher aufrecht gegenüber. Ein eventueller Zahnersatz wird entfernt. Die Ausleuchtung erfolgt mit dem Strinreflektor und die Untersuchung mit zwei Mundspateln, am besten aus Metall. Es werden die Wangenschleimhaut, die Zähne, der Mundboden, die Zunge, der Gaumen und die Tonsillen inspiziert. Durch Druck mit dem Spatel auf den vorderen Gaumenbogen können normale Tonsillen aus ihrem Bett luxiert werden, und es entleert sich aus den Krypten kein Detritus. Beurteilt werden Schwellung, Feuchtigkeit, Farbe, und Oberfläche der Schleimhaut sowie Größe und Symmetrie der Tonsillen, Luxierbarkeit, Exprimat und Beläge. Die Inspektion wird bei unklaren Befunden durch die bimanuelle Palpation, Überprüfung der Zungen- und Rachenmotorik, Sensibilitätsprüfung und Geschmacksprüfung ergänzt.

Pathophysiologie und Spezielle Diagnostik

Akute Pharyngitis

Die akute Pharyngitis ist eine virale oder bakterielle Infektion der Pharynxschleimhaut, meist unter Mitbeteiligung des lymphatischen Gewebes des Waldeyerschen Rachenringes. Sie tritt gehäuft in den Wintermonaten auf.

Bei Erkältungskrankheiten ist eine Mitbeteiligung der Pharynxschleimhaut häufig. Sie findet sich bei ca. 50% der Infekte mit Rhinoviren, Coronaviren, Influenza-Typ A und Adenoviren. Bei Parainfluenzaviren ist der Pharynx in ca. 80% mitbeteiligt. Darüber hinaus gibt es virale Erkrankungen, die primär die Mund- und Rachenschleimhaut betreffen wie Infektionen mit Coxsackie-Viren, ECHO-Viren, Herpes-simplex-Virus, Epstein-Barr-Virus und Cytomegalie-Viren [19]. Die wichtigsten bakteriellen Erreger der Pharyngitis sind β -hämolisierende Streptokokken (Tabelle 9). Der Nachweis von β -hämolisierenden Streptokokken im Rachenabstrich ist nicht beweisend für die Ätiologie der Erkrankung, da ca. 15-40% gesunder Kinder Träger von β -hämolisierenden Streptokokken sind. In ca. 30-50% finden sich im Rachenabstrich *Staphylococcus aureus*, in ca. 10% wird *E. coli* und *Streptococcus pneumoniae* im Abstrich gefunden [34, 37].

Akute Pharyngitiden machen ungefähr 5% des Krankenguts einer Allgemeinarztpraxis aus. Die Patienten klagen in der Regel über leichte Halsschmerzen, gelegentlich besteht Räusperzwang. Schweres Krankheitsgefühl, Fieber und starke Schmerzen beim Schlucken sind ungewöhnlich. Bei der Untersuchung kann die Pharynxschleimhaut normal aussehen, meist ist die

gerötet, die Gefäße sind dilatiert, und es zeigt sich eine granuliert Rachenhinterwand. Meist ist die Schleimhaut trocken, und es zeigen sich geringe Mengen zähen Sekrets. Die regionären Lymphknoten können vergrößert sein. Die Laborparameter sind in der Regel normal.

Die Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Pharyngitis ist klinisch oft nicht möglich. Der Rachenabstrich hilft wegen der Häufigkeit symptomloser Keimträger meist nicht weiter. Gelegentlich läßt massenhaftes Auftreten eines Keimes im Abstrich einen Rückschluß auf die Ätiologie der Erkrankung zu. In der Regel gehen bakterielle Pharyngitiden mit ausgeprägterer klinischer Symptomatik einher als virale Erkrankungen. Eine Vielzahl ähnlicher Krankheitsbilder wie die akute Tonsillitis, der Peritonsillarabszeß, Stomatitis aphthosa, Herpangina, das pharyngokonjunktivale Fieber, infektiöse Mononukleose, Angina Plaut-Vincenti oder die oropharyngeale Candidiasis werden in der Regel aufgrund der Synopsis von klinischem Bild und mikrobiologischem Befund diagnostiziert. Bei Nachweis von β -hämolisierenden Streptokokken sollte wegen möglicher renaler oder kardialer Komplikationen ein Urinstatus und bei Tachykardie ein EKG veranlaßt werden.

Akute Tonsillitis

Die akute Tonsillitis ist eine kombiniert viral-bakterielle Erkrankung der Gaumenmandel (Tonsilla palatina). Meist ist die Pharynxschleimhaut mitbetroffen.

Das Keimspektrum hat sich gewandelt. Waren in den 50er Jahren β -hämolisierende Streptokokken noch der mit Abstand häufigste Erreger, werden in neueren Untersuchungen *Staphylococcus aureus*, *Hämophilus influenzae* und *parainfluenzae* annähernd gleichhäufig im Abstrich nachgewiesen [Mann 1983].

Nach dem Konzept der bakteriell-viralen Genese [51] wird ausgehend von neu erworbenen oder reaktivierten ortsständigen Viren die Abwehrfunktion der Schleimhaut geschwächt und ortsständige Bakterien werden dadurch pathogen. Durch immunologische Untersuchungen wurde diese Vorstellung gestützt. Viren induzieren eine lokale IgG-Produktion, die zur Komplementaktivierung führt. Dadurch wird die Penetration anderer, unbeteiligter Substanzen

Tabelle 9. Erreger der akuten Pharyngitis (in Anlehnung an 19).

Erreger	für Erreger außerdem typische Erkrankung	geschätzte Häufigkeit %
Rhinoviren	virale Rhinitis	20
Coronaviren	virale Rhinitis	5-10
Adenoviren	pharyngokonjunktivales Fieber	5
Herpes-simplex-Virus	Stomatitis aphthosa	5
Parainfluenza-Virus	Pseudokrupp	2
Coxsackie-A-Virus	Herpangina	2
Epstein-Barr-Virus	infektiöse Mononukleose	<1
β -hämolisierende Streptokokken	Pharyngitis, Tonsillitis	15-30
<i>Hämophilus influenzae</i>	Epiglottitis	5-10
anaerobe Mischinfektionen	Angina Plaut-Vincenti, Peritonsillarabszeß	<1
unbekannt		30%

in die Schleimhaut des MALT erleichtert [30]. So könnten ortsständige Bakterien infolge viraler Erkrankungen invasiv werden [7].

Leitsymptom der akuten Tonsillitis sind starke Schluckschmerzen, verbunden mit Fieber und Krankheitsgefühl. Die Entzündungsparameter sind erhöht. Die Tonsille ist gerötet, häufig zeigen sich durch Leukozyteninfiltrate bedingte Stippchen (Angina follicularis), die konfluieren und mit einer fibrinösen Exsudation einhergehen können (Angina lacunaris). Die Schleimhaut des Rachens ist häufig ebenfalls gerötet. Die regionären Lymphknoten sind vergrößert. Der Rachenabstrich ist klinisch verwertbar, wenn ein Keim in Massen gefunden wird. Ein Urinstatus und bei relativer Tachykardie ein EKG dienen dem Ausschluß von Komplikationen.

Peritonsillarabszeß

Es handelt sich um eine eitrige Einschmelzung im peritonsillaren Gewebe, in der Regel als Komplikation einer akuten Tonsillitis. Peritonsillarabszesse nach Tonsillektomie nehmen ihren Ausgang vom His'schen Gang, einem am oberen Tonsillenpol gelegenen Rest des Sinus zervikalis [23].

Neben Streptokokken finden sich meist anaerobe gramnegative Stäbchen, insbesondere der Bacteroides-Gruppe [34, 37]. Leitsymptom ist die Kieferklemme mit schwerem Schluckschmerz, der ins Ohr ausstrahlen kann. Zusätzlich sind die zervikalen Lymphknoten geschwollen, und es besteht Fieber mit schwerem Krankheitsgefühl. Bei der Oropharynxinspektion zeigt sich eine meist einseitige Vorwölbung und Medianverlagerung der betroffenen Tonsille und des peritonsillaren Gewebes. Die Untersuchung kann wegen der Kieferklemme erschwert sein. In den Blutuntersuchungen sind die Entzündungsparameter deutlich erhöht.

Stomatitis aphthosa (Gingivostomatitis herpetica)

Es handelt sich um eine Herpes-simplex-Typ-1-Infektion der Mund-Rachen-Schleimhaut. Ausgehend von der Schleimhaut befällt das Virus die zugehörigen sensiblen Ganglien. Während das Virus mit Einsetzen der Immunantwort aus der Schleimhaut vollständig eliminiert wird, persistiert es in einem Teil der infizierten Neurone. Klinisch bestehen starke, brennende Schmerzen in der Mundhöhle. Bei Erstinfektion kommen Fieber, Halslymphknotenschwellung und allgemeines Krankheitsgefühl dazu. Es zeigen sich kleine Bläschen, später kleine Schleimhautulzera mit grau-weißem Exsudat. Sie sind beidseits unregelmäßig über Mund- und Rachenschleimhaut verteilt. Es besteht häufig eine Hypersalivation und gelegentlich Foetor ex ore. Durch Viruspersistenz kann es infolge lokaler Immunschwächung (Fieber, starke Sonneneinstrahlung, Streß) zu rezidivierender, schmerzhafter Vesikelbildung ohne Allgemeinsymptomatik oder Halslymphknotenschwellung kommen.

In der weiterführenden Diagnostik sind bei der Ersterkrankung Serokonversion und erhöhte Virustiter (IgG und IgM) gegen Herpes-simplex-Virus in der Komplementbindungsreaktion, dem Immunfluoreszenztest oder im Enzymimmunoassay nachweisbar. Der Virus läßt sich in der Flüssigkeit frischer Vesikeln nachweisen [14].

Herpangina (Angina herpetica)

Es handelt sich um eine relativ seltene vesikuläre Erkrankung der Schleimhaut von weichem Gaumen, Uvula und vorderem Gaumenbogen. Der Erreger ist das Coxsackie-A-Virus. Betroffen sind vor allem Kinder.

Klinisch bestehen starkes Krankheitsgefühl, Schluckschmerzen, Fieber und Kopfschmerzen. Gelegentlich können abdominale Symptome eine Appendizitis vortäuschen. Es zeigen sich an Uvula, weichem Gaumen und vorderem Gaumenbogen anfangs kleine Vesikel, später knapp

linsengroße Ulzerationen mit grau-gelbem Grund. Die Tonsillen sind meist gerötet. Die regionalen Lymphknoten sind geschwollen, es besteht teilweise hohes Fieber.

Neben der typischen Bläschenlokalisation als diagnostischem Kriterium kann in der Frühphase der Erkrankung das Virus aus dem Rachenabstrich isoliert werden. Der Nachweis einer Serokonversion erfolgt zum Beispiel mit der Komplementbindungsreaktion [14].

Pharyngokonjunktivales Fieber

Es handelt sich um eine Adenovirusinfektion der Typen 3, 7 und 14, die vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen im Schulalter vorkommt. Neben einer Pharyngitis finden sich eine folliculäre Konjunktivitis, Halslymphknotenschwellung und Fieber. Das Virus kann mit einer Schnellmethode im Sekretabstrich nachgewiesen werden. Eine Serokonversion kann unter anderem mit der Komplementbindungsreaktion an zwei Serumproben in 8-10-tägigem Abstand nachgewiesen werden.

Infektiöse Mononukleose (Monozytenangina, Pfeiffersches Drüsenfieber)

Es handelt sich um eine fieberhafte Systemerkrankung des lymphatischen Gewebes mit Epstein-Barr-Virus und fakultativer Beteiligung von Tonsillen (Abb. 6), Leber und Milz. Die infektiöse Mononukleose ist häufig. Im frühen Kindesalter verläuft die Infektion meist latent. Insbesondere Jugendliche und junge Erwachsene erkranken teilweise schwer.

Das Virus wird oral aufgenommen und vermehrt sich im Oropharynx. Ein Rezeptor für EBV ist bisher nur auf B-Lymphozyten nachgewiesen worden. Die extrem hohe Virusreplikationsrate im Oropharynx kann durch die M-Zell-vermittelte lymphoepitheliale Assoziation in den Tonsillen bedingt sein [26]. Dies würde auch erklären, warum eine Tonsillektomie im Frühstadium der Erkrankung den Krankheitsverlauf abmildert und verkürzt [33].

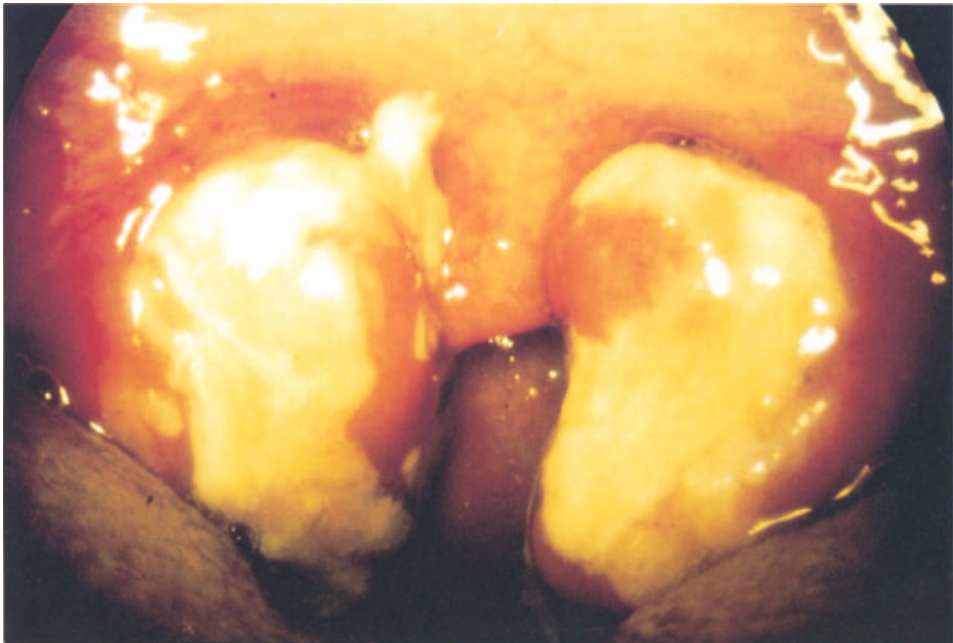


Abb. 6. Typischer Tonsillenbefund mit pseudomembranösen Belägen bei infektiöser Mononukleose.

Klinisch kommt es nach einer Inkubationszeit von 8-20 Tagen zu schwerem Krankheitsgefühl, Fieber und schmerzhafter Halslymphknotenschwellung. Bei der tonsillären Verlaufsform (ca. 50%) bestehen erhebliche Schluckschmerzen. Die Tonsillen sind dann geschwollen und zeigen meist weiße bis gelbe fibrinöse Beläge. Häufig besteht eine Hepatosplenomegalie. In den Laboruntersuchungen sind die Entzündungsparameter deutlich erhöht, oft besteht eine Thrombopenie, eine Transaminasenerhöhung und eine erhöhte alkalische Phosphatase.

Im Differentialblutbild zeigen sich monozytäre Zellformen. Die serologische Diagnostik erfolgt durch den Mononukleose-Schnelltest (Nachweis heterophiler Antikörper im Spot-Test mit Pferde-Erythrozyten) und zusätzlicher Kontrolle von spezifischen IgM-Antikörpern zum Beispiel im Immunfluoreszenztest.

Scharlach

Es handelt sich um eine durch Tröpfcheninfektion mit Streptokokken der Gruppe A hervorgerufene Erkrankung des lymphatischen Rachenrings mit typischem feinfleckigem Hautexanthem. Nach einer Inkubationszeit von 2-4 Tagen kommt es plötzlich zu hohem Fieber mit starkem Krankheitsgefühl, Angina lacunaris und Lymphadenitis. Der Pharynx ist stark gerötet, die Zunge erst weißlich belegt, ab ca. dem vierten Tage im Sinne der charakteristischen „Himbeerzunge“ verändert. Das Exanthem erscheint am zweiten Tag zunächst am Brustkorb und in den Leisten und kann den gesamten Körper überziehen. Die charakteristische Hautschuppung beginnt 1-3 Wochen nach Krankheitsbeginn.

Scharlach wird nur durch Streptokokken hervorgerufen, die durch Lysogenie mit einem temperierten Bakteriophagen ein erythrogenes Exotoxin erworben haben. Das Toxin führt zu einer typenspezifischen Immunität.

Die Diagnose Scharlach erfolgt durch die typische Klinik (Abb. 7). Labordiagnostisch zeigt sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung sowie eine BSG- und CRP-Erhöhung. Der Nachweis von Streptokokken im Rachenabstrich oder von Gruppe-A-Antigen mit Hilfe eines Schnelltests ist positiv. Ein positiver Abstrich ist aber keinesfalls gleichbedeutend mit Scharlach. Der Nachweis von Antistreptolysin hat bei der akuten Infektion keine wesentliche Aussage, sondern ist bei Komplikationen von Streptokokkeninfektionen wesentlich. Die Antigenverwandtschaft zwischen humanem Myokard und Streptokokkenantigen kann durch Kreuzreaktionen eine rheumatische Karditis hervorrufen, Antigen-/Antikörper-Komplexbildungen, die Post-Streptokokken-Glomerulonephritis. Komplikationen wie der toxische Scharlach mit fou-

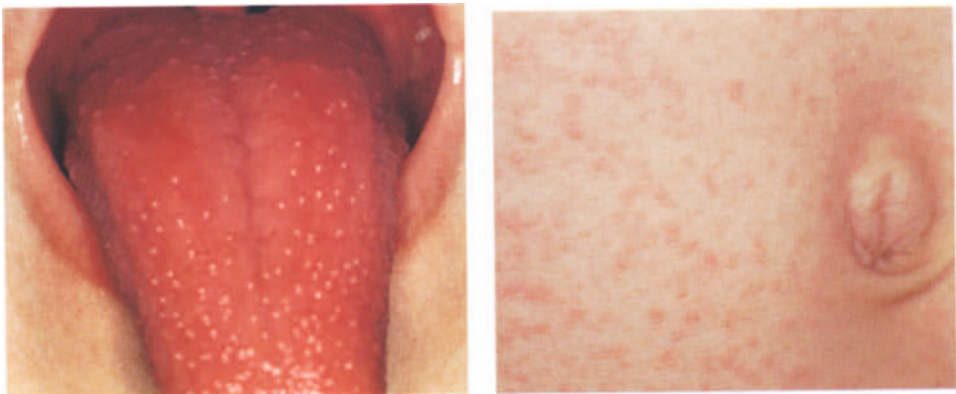


Abb. 7. Charakteristische Himbeerzunge (links) und feinfleckiges Scharlachexanthem (rechts) bei 5jährigem Jungen.

droyantem Verlauf, hohem Fieber, Krämpfen, Hautblutungen oder Delir sowie der septische Scharlach mit Meningitis, Sinusvenenthrombose, Arthritis oder Pneumonie sind selten.

Diphtherie

Es handelt sich um eine durch Tröpfcheninfektion mit dem grampositiven *Corynebacterium diphtheriae* hervorgerufene schwere Infektionskrankheit, die durch pseudomembranöse Beläge in Pharynx und Larynx sowie kardio- und neurogene Toxinschädigungen gekennzeichnet ist. Die Inkubationszeit beträgt 2-6 Tage. Charakteristisch ist ein süßlich-fauliger Mundgeruch. Eine diphtherische Laryngitis (echter Krupp) tritt bei 25% der Erkrankten als Primärlokalisation auf. Häufiger ist die Erstmanifestation an den Tonsillen mit typischen weißlich-gelblichen Belägen.

Die Toxinwirkungen können als toxische Myokarditis (hpts. Arrhythmien), Leber- und Nierenschädigungen oder durch neurologische Störungen (periphere Fazialisparesen, Abduzens-, Recurrensparese u. a.) imponieren.

Nach Abnahme eines Rachenabstrichs (in der Randzone nach Entfernung der Beläge) muß unverzüglich die Therapie mit Penicillinen oder Erythromycin eingeleitet werden. Hyperimmunglobulin kann die zirkulierenden Toxine neutralisieren.

Angina Plaut-Vincent (Angina ulcero-membranacea)

Die meist einseitig auftretende ulzerierende Tonsillitis (Differentialdiagnose Tonsillenkarzinom) wird hervorgerufen durch eine kombinierte Infektion mit den Erregern *Fusobacterium fusiforme* und *Borrelia vincentii*. Charakteristisch ist die Diskrepanz zwischen dem schweren Lokalbefund mit pseudomembranösen Belägen und dem wenig beeinträchtigten Allgemeinbefinden.

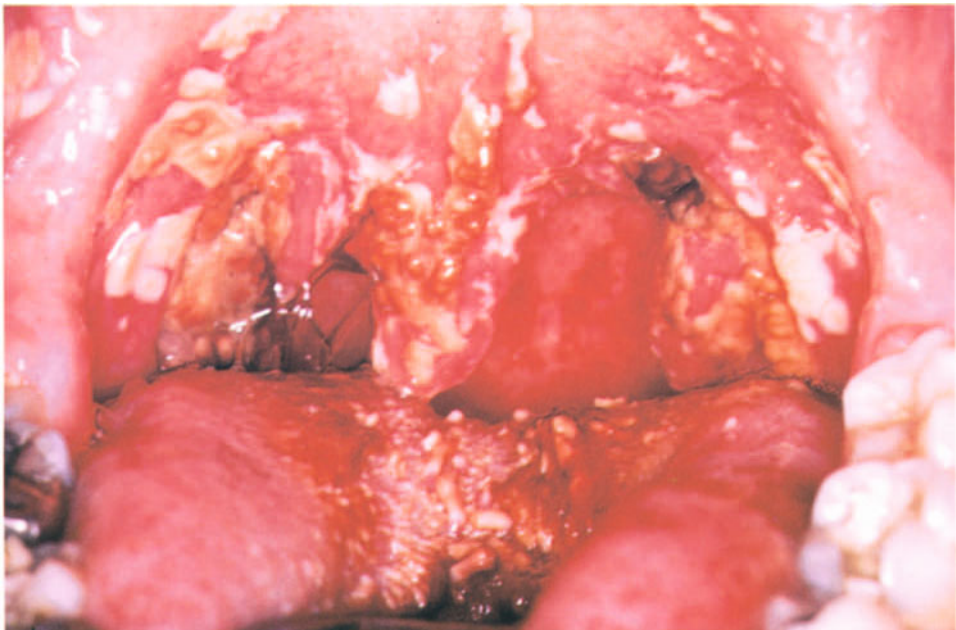


Abb. 8. Candidiasis der Mundschleimhaut bei immunsupprimiertem Patienten.

Die Therapie erfolgt lokal durch Reinigung des Ulkus mit 5%iger Chromsäure oder Silbernitrat, systemisch durch Gabe von Penicillinen.

Candidiasis (Soor)

Infektionen der Schleimhäute des oberen Aerodigestivtraktes mit *Candida-albicans*-Hefen treten vielfach bei immunsupprimierten Patienten (Gabe von Zytostatika, Kortikosteroiden, Bestrahlung, Diabetes mellitus) (Abb. 8) oder bei längerer Antibiotikagabe auf. Der Lokalbefund zeigt typischerweise grau-weißliche, leicht wegwiszbare Beläge mit intensiver Schleimhautrötung. Betroffen sind häufig die Zunge und die Schleimhäute des Rachens und der Wange, aber auch Kehlkopf und Nasennebenhöhlen.

Wichtig ist, immer den Befall anderer Schleimhaut- oder Hautareale (Gastrointestinaltrakt, Genitalien) auszuschließen.

Die Therapie erfolgt mit Antimykotika lokal (Nystatin) oder systemisch (Ketoconazol, Amphotericin B, Fluconazol).

Literatur

1. Basbaum CB (1986) Regulation of Airway Secretory Cells. Clin. in Chest Med. 7:231-7
2. Berbig B, Mutius E, Nicolai T, Stiepel E, Adam D (1991) Untersuchungen zu einem multiallergenen Teststempel im Vergleich zum Prick-Test. Allergologie 14:51-57
3. Bende M, Barrow I, Heptonstall J, Higgins PG, Al-Nakib W, Tyrrell DA, Akerlund A (1989) Changes in human nasal mucosa during experimental coronavirus common colds. Acta Otolaryngol (Stockh) 107:262-9
4. Berg TLO, Johannsson SGO (1974) Allergy diagnosis with the radioallergosorbent test. Int Arch Allergy 40:770-778
5. Bienenstock J (1984) Bronchus-associated lymphoid tissue. In: Bienenstock J: Immunology of the lung and upper respiratory tract. McGraw-Hill Book Company, New York
6. Borson DB, Nadel JA (1990) Regulation of airway secretions: role of peptides and proteases. In: Mygind N, Pipkorn U, Dahl R: Rhinitis and Asthma, Munksgaard Copenhagen
7. Brandtzaeg P (1984) Immune function of human nasal mucosa and tonsils in health and disease. In: Bienenstock J: Immunology of the lung and upper respiratory tract, McGraw-Hill
8. Brückner V, Noster U, Schulz KH, Stute J (1977) Beziehung zwischen Hauttest und spezifischem IgE (Radio-Allergo-Sorbent-Test) in der Diagnostik inhalativer Allergien. Z Hautkr 52:109-116
9. Chen TM, Dulfano MJ (1978) Mucus viscoelasticity and mucociliary transport rate. J Lab Clin Med 91:423-431
10. Chow TC, Beutner K, Ogra PL (1979) Cell-mediated immune responses to the hemagglutinin and neuraminidase antigens of influenza A virus after immunization in humans. Infection and Immunity 25:103-109
11. Eccles R, Bende M, Widdicombe JG (1987) Nasal blood vessels. In: Mygind N, Pipkorn U, Allergic and Vasomotor Rhinitis, Pathophysiol., Munksgaard, Copenhagen
12. Eggleston PA, Hendley JO, Gwaltney JM Jr (1984) Mediators of immediate hypersensitivity in nasal secretions during natural colds and rhinovirus infection. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh); 413:25-35
13. Eichler J (1988) Einführung in die Technik der Rhinomanometrie. Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin, Chicago, London, Sao Paulo, Tokio
14. Enders G (1988) Virusinfektionen. In Thomas L: Labor und Diagnose. Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg
15. Evans FO, Sydnor JB, Moore WEC (1973) Sinusitis of the maxillary antrum. N Engl J Med 293:735
16. Fikentscher R, Kleinschmidt E G, Roseburg B, Werner U (1980) Empfehlungen zur Untersuchung des Riech- und Schmeckvermögens. HNO-Praxis 5:62-67
17. Gonsior E et al (1990) Richtlinien für die Durchführung von nasalen Provokationstests mit Allergenen bei Erkrankungen der oberen Luftwege. Arbeitskreis „Bronchiale und nasale Provokationstests“ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung. Allergologie 2:53-55
18. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, Kamarck ME, McClelland A (1989) The Major Human Rhinovirus Receptor Is ICAM-1. Cell 56, 839-47
19. Gwaltney JM (1979) The common cold. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JR: Principles and practice of infectious diseases. John Wiley & Sons, New York, 429-462
20. Gwaltney JM Jr (1985) Virology and immunology of the common cold. Rhinology; 23:265-71

21. Hafner B, Riechelmann H, Mann W (1992) Calcium 2+ und ATP-Abhängigkeit respiratorischer Epithelien. *Europ Arch Otorhinolaryngol Suppl* 2:172-173
22. Hellquist HB (1990) *Pathology of the nose and paranasal sinuses*. Butterworths & Co London, Boston, Singapore
23. Iemma M, Maurer J, Riechelmann H (1992) Der His-Gang als Ursache von Peritonsillarabszessen vor und nach Tonsillektomie. *HNO* 40:94-6
24. Igarashi Y, Skoner DP, Doyle WJ, White MV, Fireman P, Kaliner MA (1993) Analysis of nasal secretions during experimental rhinovirus upper respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol* 92:722-31
25. Jarisch R (1976) Diagnostische Möglichkeiten mittels des RAST: Korrelation mit drei verschiedenen Hauttestextrakten. *Hautarzt* 27:64-67
26. Krech U (1988) Epstein-Barr-Virus – Infektiöse Mononukleose und EBV-assoziierte maligne Erkrankungen. In: Brandis H, Pulverer G: *Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
27. Knowles MR, Clark CE, Fischer ND, Kenan PD, Pillsbury HC, Boucher RC, Brofeldt S (1987) Nasal secretions: role of epithelial ion transport. In: Mygind N, Pipkorn U, *Allergic and Vasomotor Rhinitis*, Munksgaard, Copenhagen
28. Korsrud FR, Brandtzaeg P (1983) Immunology of human nasal mucosa. *Rhinology* 21:203-212
29. Levandowski RA, Weaver CW, Jackson GG (1988) Nasal-secretion leukocyte populations determined by flow cytometry during acute rhinovirus infection. *J Med Virol* 25:423-32
30. Lim PL, Rowley D (1982) The effect of antibody on the intestinal absorption of macromolecules and on intestinal permeability in adult mice. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 68:41-46
31. Lundblad L, Lundberg JM, Brodin E, Ånggård A (1983) Origin and distribution of capsaicin-sensitive substance P-immunoreactive nerves in the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 96:485-493
32. Mann W (1986) Ultraschalldiagnostik im A- und B-Bild bei Erkrankungen der Nebenhöhlen und der faziellen Weichteile. *Radiologie* 26:427-432
33. Mann W, Lange G (1974) Klinische Erfahrungsberichte. Die Tonsillektomie im akuten Stadium der Monozystenangina. *Laryngol Rhinol Otol* 53:826-830
34. Mann W, Pelz K (1983) Hygiene und Infektionen im Krankenhaus. Hals-, Nasen-, Ohrenärztliche Abteilungen. In Thofern E, Botzenhart K: *Hygiene und Infektionen im Krankenhaus*, Fischer Verl. Stuttgart, S 443-454
35. Mann W, Schumann K, Schier F (1979) Ostium resistance in acute maxillary and frontal sinusitis. *Rhinology* 7:37-42
36. Mann W, Jonas I (1981) Untersuchungen zur Spontanheilung der Sinusitis maxillaris. *HNO* 29:92-94
37. Meyer-Breiting E (1992) Keimspektren nach Regionen und Erkrankungen. In: Hildmann H, Neumann H, Opferkuch W: *Mikrobiologische Erkrankungen im Kopf- und Halsbereich*. SMVerlag + Agentur für medizinische Informationen GmbH, Gräfeling
38. Ministerium für Umwelt und Gesundheit des Landes Rheinland-Pfalz: *Luftreinehalteplan Ludwigshafen-Frankenthal*. 1. Fortschreibung 1985-1991, S. 198-249
39. Mygind N, Winther B (1987) Immunological barriers in the nose and paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol (Stockh)*; 103:363-8
40. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Hendley JO, Sorrentino J, Gwaltney JM (1988) Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 157:133-42
41. Perelmutter L, Potvin L, Phipps P (1979) Immunoglobulin E response during viral infections. *J Allerg Clin Immunol* 64:127-130
42. Platts-Mills TA, Ishizaka K (1975) IgG and IgA diphtheria antitoxin responses from human tonsil lymphocytes. *J Immunol* 114:1058-1064
43. Riechelmann H, Krekel J, Weihe E, Mann W (1991) Immunhistochemischer Nachweis peptiderger Nervenfasern in der Nasenschleimhaut. *Europ Arch Otorhinolaryngol Suppl* 2:157-158
44. Riechelmann H, Mann W (1992) Ultrasonography of paranasal sinus lesions. *Rhinology Suppl* 14:136-40
45. Riechelmann H, Rheinheimer MC, Wolfensberger M (1993) Acoustic rhinometry in pre-school children. *Clin Otolaryngol* 18:272-277
46. Rynnel-Dagöö B (1978) Polyclonal activation to immunoglobulin secretion in human adenoid lymphocytes induced by bacteria from nasopharynx in vitro. *Clin Exp Immunol* 27:425-431
47. Sakakura Y (1983) Changes of mucociliary function during colds. *Eur J Respir Dis Suppl* 128:348-54
48. Schwickert HC, Cagil H, Kauczor HU, Schweden F, Riechelmann H, Thelen M (1994) CT und MRT der Nasennebenhöhlen. *Akt Radiol* 4:88-96
49. Smith AP, Tyrrell DA, Al-Nakib W, Coyle KB, Donovan CB, Higgins PG, Willman JS (1987) Effects of experimentally induced respiratory virus infections and illness on psychomotor performance. *Neuropsychobiology* 18:144-8
50. Spriet A, Simon P (1985) *Methodology of clinical drug trials*. Karger, Basel, New York
51. Sprinkle PM, Veltri RW (1976) Recurrent adenotonsillitis: a new concept. *Laryngoscope* 86:58-63

52. Turkeltaub PC, Rastogi SC, Baer H, Anderson MC, Norman PS (1992) A standardized quantitative skin-test assay of allergen potency and stability: studies on the allergen dose-response curve and effect of wheal, erythema, and patient selection on assay results. *J Allergy Clin Immunol* 70:343-352
53. Welliver RC, Wong DT, Middleton E, Sun M, McCarthy N, Ogra PL (1982) Role of parainfluenza virus-specific IgE in pathogenesis of croup and wheezing subsequent to infection. *J Ped* 101:889-896
54. Wilson R, Alton E, Rutman A, Higgins P, Al Nakib W, Geddes DM, Tyrrell DA, Cole PJ (1987) Upper respiratory tract viral infection and mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis* 70:272-9
55. Winther B, Brofeld S, Christensen B, Mygind N (1984) Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 97:309-318
56. Zinreich SJ, Kennedy DW, Rosenbaum AE, Gayler BW, Kumar AJ, Stammberger H (1987) Paranasal sinuses: CT imaging requirements for endoscopic surgery. *Radiology* 163:769-775
57. ter Meulen V (1988) Orthomyxoviren – Influenza (Grippe). *Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
58. van der Zee JS, de Groot H, van Swieten P, Jansen HM, Aalberse RC (1988) Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: Studies of histamine release, complement activation in vitro, and occurrence of allergen-specific IgG. *J Allergy Clin Immunol* 82:270-281

Für die Verfasser:

Dr. H. Riechelmann, GFOA
Universitätsklinik und Poliklinik
für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
89070 Ulm