

Wpływ fazy cyklu nosowego na przebieg donosowej próby prowokacyjnej z alergenem

The influence of the nasal cycle stage on the results of nasal allergen provocation

TOMASZ GOTLIB ^{1/}, BOLESŁAW SAMOLIŃSKI ^{2/}, ANTONI GRZANKA ^{3/}, PAULINA SZCZĘSNOWICZ-DĄBROWSKA ^{2/}

^{1/} Katedra i Klinika Otolaryngologii Akademii Medycznej w Warszawie

^{2/} Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych Wydziału Nauki o Zdrowiu Akademii Medycznej w Warszawie

^{3/} Instytut Systemów Elektronicznych, Politechnika Warszawska

Wprowadzenie. Podczas donosowej próby prowokacyjnej z alergenem, po podaniu alergenu do obu nozdrzy, na ogół jedna strona reaguje większym obrzękiem. Za pomocą rynomanometrii aktywnej przedniej wykazano, że strona o większym oporze przed prowokacją odpowiada większym przyrostem oporu po prowokacji w porównaniu ze stroną przeciwną.

Cel pracy. Celem pracy było zbadanie, czy asymetria powierzchni przekroju poprzecznego jam nosowych (wynikająca z fizjologicznego cyklu nosowego) przed prowokacją wpływa na asymetrię spadku powierzchni przekroju jam nosowych po prowokacji.

Materiał i metody. Analizie poddano wyniki 48 prowokacji donosowych, ocenianych rynometrią akustyczną, wykonanych u pacjentów uczulonych na pyłki traw lub roztocze kurzu domowego. Ocenianym parametrem była średnia powierzchnia przekroju poprzecznego na głębokości 3 cm ku tyłowi od załamka C, który odpowiada głowie małżowiny nosowej dolnej.

Wyniki. Stwierdzono, że zmniejszenie powierzchni przekroju poprzecznego jam nosowych w odpowiedzi na prowokację nie było symetryczne (tzn. różniło się między stronami). Asymetria ta nie była jednak zależna od stanu obrzęku stron przed prowokacją.

Średni spadek powierzchni przekroju poprzecznego po stronie, która zareagowała większym obrzękiem, wynosił 44%, po stronie, która odpowiedziała mniejszym obrzękiem – 14% (różnica istotna statystycznie). Spadki powierzchni przekroju po stronie węższej i po stronie szerszej przed prowokacją wynosiły odpowiednio 31% i 27%.

Wnioski. Na podstawie stanu obrzęku jam nosowych przed prowokacją nie można przewidzieć, która strona odpowie po podaniu alergenu większym obrzękiem.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(2), 90-94

Słowa kluczowe: *alergiczny nieżyt nosa, donosowa próba prowokacyjna, rynometria akustyczna, cykl nosowy*

Introduction. Obstruction of one nasal mucosa after bilateral nasal allergen provocation is usually one-sided or more pronounced on one side. A study with the use of active anterior rhinomanometry has shown that this asymmetry is dependent on pre-challenge asymmetry of congestion due to the nasal cycle.

Aim of the study. The aim of this study was to find out if physiologic asymmetry in cross-sectional area (CA) between the nasal passages influences asymmetry of CA decrease (reactivity) after bilateral nasal allergen provocation.

Material and methods. The results of 48 nasal provocations performed in rhinitis patients allergic to grass pollens or house dust mites were retrospectively analyzed. Mean cross-sectional area from 3 cm behind the level of the head of inferior turbinate (CA-C3) was measured before and at 15 minutes after the provocation.

Results. The decrease of cross-sectional areas of the nasal passages was asymmetrical, however there was no significant difference in CA-C3 decrease between the side, which was narrow and the side, which was wide before the provocation.

Mean decrease of cross-sectional area at the side, which reacted with bigger congestion was 44%, and for the side reacting with smaller congestion – 14% (difference statistically significant). Decreases of cross-sectional area for the side that before the provocation had been narrow was 31% and the side that had been wide – 27%.

Conclusions. Asymmetry in congestion of nasal passages before the challenge is not decisive for estimation which side shows bigger reaction after nasal allergen provocation.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(2), 90-94

Key words: *allergic rhinitis, nasal provocation, acoustic rhinometry, nasal cycle*

Donosowa próba prowokacyjna z alergenem (DPPA) polega na podaniu alergenu na powierzchnię błony śluzowej jam nosowych i ocenie nasilenia objawów metodami obiektywnymi oraz subiektywnymi [1,23]. DPPA jest stosowana w diagnozowaniu i monitorowaniu leczenia alergicznego nieżytu nosa.

Po podaniu alergenu świąd, kichanie i wyciek wodnistej wydzieliny mogą wystąpić już w pierwszych 30 sekundach. Są one dominującymi objawami w pierwszych 5 minutach po prowokacji. Obrzęk błony śluzowej pojawia się po kilku minutach. Objawy towarzyszące DPPA mogą być oceniane obiektywnie i subiektywnie. Jednym

z parametrów ocenianych obiektywnie jest obrzęk błony śluzowej jamy nosa.

Najpowszechniej dotychczas stosowaną metodą oceny reakcji obrzękowej była rynomanometria aktywna przednia [4,5,6]. Jej wadą jest brak możliwości badania w przypadku całkowitej blokady jednej jamy nosa. Dzieje się tak dlatego, że w badaniu tym, podczas pomiaru przepływu powietrza przez jedną jamę nosową, w drugim nozdrzu umieszczony jest cewnik, mierzący w sposób pośredni ciśnienie w nosogardle. Brak odczytu wartości ciśnienia w nosogardle lub przepływu powietrza przez jamę nosową uniemożliwia obliczenie oporów.

Rynometria akustyczna (RA) jest szybką, nieinwazyjną metodą badania drożności nosa, opartą na zjawisku odbicia fali akustycznej, która coraz częściej jest wykorzystywana do monitorowania DPPA [35]. W odróżnieniu od RMM aktywnej przedniej może być wykonana w przypadku blokady jednej z jam nosowych. Wynik badania RA zobrazowany jest w formie krzywej odzwierciedlającej zmiany powierzchni przekroju poprzecznego jam nosowych w zależności od odległości od nozdrzy przednich. Na krzywej tej wyróżnia się załamki, z których pierwszy odpowiada zastawce nosa (załamek I), a drugi okolicy głowy małżowiny nosowej dolnej (załamek C). Załamkom tym odpowiadają powierzchnie przekroju poprzecznego CA-I oraz CA-C. U zdrowych dorosłych rasy kaukaskiej zastawka jest największą częścią jamy nosowej. Stwierdzono, że największe zmiany obrzękowe podczas DPPA zachodzą na odcinku 3 cm za załamkiem C [3]. Również w okolicy tego załamka obserwowane są największe zmiany w przebiegu cyklu nosowego [7].

Międzynarodowy Komitet ds. Obiektywnych Metod Badania Drożności Nosa zaleca, aby podczas prowokacji alergen był podawany do obu nozdrzy, a ocena prowokacji była prowadzona również dla obu stron nosa [5].

Podczas donosowej próby prowokacyjnej z alergenem, po podaniu alergenu do obu nozdrzy, na ogół jedna strona reaguje większym obrzękiem [1,2]. Za pomocą rynomanometrii aktywnej przedniej wykazano, że najczęściej strona o większym oporze przed prowokacją odpowiada większym przyrostem oporu po prowokacji w porównaniu ze stroną przeciwną [1]. Możliwość przewidzenia, która jama nosa po obustronnej prowokacji odpowie większym obrzękiem, była by bardzo przydatna dla dalszej standaryzacji DPPA.

Obserwacje naturalnych zmian szerokości jam nosowych wykazały, że szerokość ta, zależna od wypełnienia podśluzówkowych splotów żylnych, ulega cyklicznym zmianom [7,9,10]. Stopniowemu zwężaniu się jednej jamy nosowej towarzyszy zwykle poszerzanie się przeciwnej. Zjawisko to nazwano cyklem nosowym (CN). Cykl nosowy jest regulowany głównie za pośrednictwem części współczulnej układu autonomicznego. W literaturze istnieje rozbieżność odnośnie częstości jego występowania.

Większość autorów nie stosujących rygorystycznych metod klasyfikacji okresowości i naprzemienności cyklu stwierdzała, że klasyczny naprzemienny cykl nosowy występuje u około 70% zdrowych dorosłych [7].

W chwili podawania alergenu podczas DPPA istnieje w przeważającej większości przypadków asymetria powierzchni przekroju jam nosowych, która jest najsilniej wyrażona w punkcie C i wynika z wyżej opisanego cyklu nosowego.

Celem pracy jest zbadanie, czy fizjologiczna asymetria drożności nosa związana z CN wpływa na różnice nasilenia obrzęku błony śluzowej nosa po obustronnej donosowej prowokacji alergenem.

MATERIAŁ I METODY

Pacjenci

Grupę badaną stanowiło 48 pacjentów z rozpoznaniem alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa. Wśród 28 badanych uczulonych na roztocze kurzu domowego było 7 kobiet i 21 mężczyzn. Wśród 20 badanych uczulonych na pyłki roślin było 10 kobiet i 10 mężczyzn. Średni wiek wynosił 24 lata i wahał się od 6 do 36 lat.

Rozpoznanie było ustalane na podstawie wywiadu charakterystycznego dla danej postaci alergicznego nieżytku nosa, zgodnego z wynikami wykonanych alergicznych testów skórnych.

Z badania wykluczano pacjentów ze znacznego stopnia skrzywieniem przegrody nosa lub deformacją nosa, polipami nosa, infekcją górnych dróg oddechowych. Pacjenci nie przyjmowali leków przeciwhistaminowych przez dwa tygodnie, leków sterydowych przez miesiąc przed prowokacją oraz leków obkurczających błonę śluzową nosa przez dwa dni przed badaniem.

Schemat badania

Pomiarów dokonywano za pomocą rynometru akustycznego podającego krótki sygnał akustyczny (Rhino-klack, firmy Stimotron, Niemcy). Stosowano przeziernie końcówki stożkowe.

Dźwiękówód był ustawiony pod kątem około 45° do pionu. Podczas badania pacjenci nie pochylali głowy ku przodowi. Wszystkie pomiary były wykonane przez tego samego badającego, zgodnie z zaleceniami Komitetu Standaryzacji Rynometrii Akustycznej ERS [11].

Subiektywna ocena dolegliwości obejmowała: kichanie, wyciek wydzieliny, świąd nosa, blokadę nosa, świąd spojówek. Nasilenie każdego z objawów pacjenci zapisywali na skali wizualno-analogowej (VAS, z ang.: *visual-analogue scale*).

Po 30-minutowej aklimatyzacji każdy pacjent był poddawany badaniu lekarskiemu: wykonywano badanie rynoskopowe, ocenę rynometryczną, wypełniano historię

choroby ze skalą nasilenia dolegliwości (VAS).

W dalszej kolejności oceniano reakcję na roztwór kontrolny, a następnie na prowokację alergenem według następującego schematu:

1. Aplikacja w formie natryskowej za pomocą kalibrowanego podajnika 0,1 ml roztworu kontrolnego lub 0,1 alergenu w stężeniu 5000 BU/ml do każdej jamy nosa, czyli po 500 BU do każdej jamy nosa (BU = jednostka biologiczna).
2. Po 15 minutach ponownie: ocena rymetryczna, wypełnienie skali VAS.

Po prowokacji alergenem dodatkowo wykonywano:

- Aplikację do nosa 0,05% oksymetazoliny w celu zmniejszenia dolegliwości.
- Po 15 minutach: ponowna ocena rymetryczna, rejestracja nasilenia objawów na skali VAS.

Płyn kontrolny (0,4% fenol rozpuszczony w 0,9% NaCl) stanowił rozpuszczalnik dla alergenów stosowanych podczas prowokacji. Stosowano roztwory alergenów uzyskiwane z suchych proszków (Allergopharma, Niemcy).

Analiza wyników

Analizowano zmiany średniej powierzchni przekroju poprzecznego jamy nosa z odcinka długości 3 cm od punktu C (punkt C odpowiada głowie małżowiny nosowej dolnej). Odcinek ten nazwano CA-C3. Analizowano oddzielnie wyniki pomiarów prawej i lewej jamy nosowej.

Zmniejszenie powierzchni przekroju jamy nosowej nazwano reaktywnością (R) bezwzględną oraz reaktywnością względną. Reaktywność bezwzględna wyraża zmniejszenie powierzchni przekroju po prowokacji w cm^2 . Reaktywność względna jest miarą zmiany powierzchni przekroju w stosunku do początkowej wartości pola powierzchni przekroju poprzecznego jamy nosowej i jest wyrażana jako procent tej wartości, zgodnie ze wzorem:

$$R [\%] = \frac{(\text{CA-C po prowokacji} - \text{CA-C przed prowokacją})}{\text{CA-C przed prowokacją}}$$

Jamę nosową, która wykazywała większą reaktywność, nazwano stroną bardziej reaktywną, a jamę nosową wykazującą mniejszą reaktywność – stroną mniej reaktywną.

Prowokacje wykonywano w okresie bezobjawowym. Badani wyrażali w formie pisemnej zgodę na udział w badaniu. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Biotycznej Akademii Medycznej w Warszawie. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu T-studenta.

Tabela I. Porównanie średniej reaktywności bezwzględnej i względnej (dla CA-C3) strony bardziej i mniej reaktywnej oraz dla sumy stron w 15. minucie po podaniu roztworu kontrolnego

CA-C3	Reaktywność bezwzględna [cm^2]	Reaktywność względna
CA-C3 strony bardziej reaktywnej	-0,06 ($\pm 0,12$ S.D)	-6% ($\pm 12\%$ S.D)
CA-C3 strony mniej reaktywnej	0,054 ($\pm 0,1$ S.D)	5% ($\pm 10\%$ S.D)
Różnica między stronami – analiza statystyczna	p<0,001	p<0,001
Suma CA-C3 stron [cm^2] (przed podaniem roztworu kontrolnego = 2,62, po = 2,68)	0,06	5% ($\pm 29\%$ s.d.)
Różnica między stanem przed i po podaniu roztworu kontrolnego – analiza statystyczna		p=0,01

Tabela II. Porównanie średnich reaktywności bezwzględnych i względnych (dla CA-C3) strony, która była węższa i strony, która była szersza przed prowokacją oraz strony bardziej i mniej reaktywnej

Strona	Reaktywność bezwzgl.	Reaktywność względna
Węższa przed (przed = 1,11, po = 0,77) [cm^2]	-0,34 ($\pm 0,46$ S.D)	-31% ($\pm 0,33\%$ S.D)
Szersza przed (przed = 1,58, po = 1,14) [cm^2]	-0,44 ($\pm 0,41$ S.D)	-27% ($\pm 0,24\%$ S.D)
Różnica reaktywności między stronami – analiza statystyczna	p=0,23	p=0,44
Bardziej reaktywna	-0,42 ($\pm 0,42$ S.D)	-44% ($\pm 24\%$ S.D)
Mniej reaktywna	-0,19 ($\pm 0,34$ S.D)	-14% ($\pm 16\%$ S.D)
Różnica reaktywności między stronami – analiza statystyczna	p<0,001	p<0,001

WYNIKI

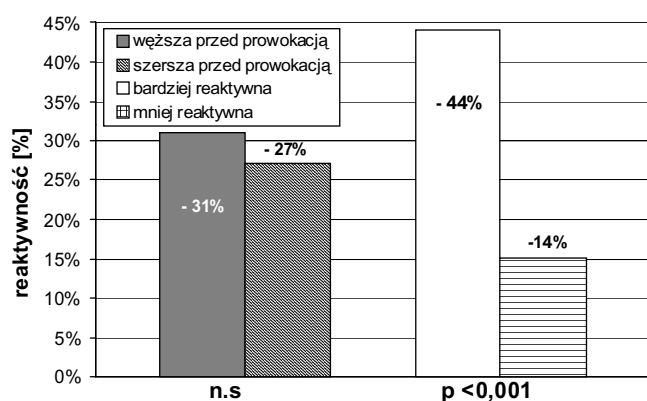
Po podaniu płynu kontrolnego nie obserwowano istotnego nasilenia objawów, za wyjątkiem zwiększenia ilości wydzieliny (najprawdopodobniej był to wyciekający płyn kontrolny), pojedynczych kichnięć u niektórych pacjentów.

DPPA uznawano za dodatnią na podstawie nasilenia objawów większego niż 30% w skali VAS (wątpliwe wyniki nie były analizowane). Porównanie sumy CA-C3 (strony lewej i prawej) przed i po podaniu płynu kontrolnego wykazało nieznaczne poszerzenie jam nosowych (tab. I). Różnica między reaktywnością strony bardziej reaktywnej i mniej reaktywnej po podaniu płynu kontrolnego była niewielka, ale istotna statystycznie (tab. I).

Po podaniu oksymetazoliny wartości CA-C3 obu jam nosa u wszystkich pacjentów wzrosły (co świadczy o poszerzeniu przestrzeni wewnątrznosowych). Przed prowokacją różnica między średnimi CA-C3 strony szerszej i strony węższej była istotna statystycznie. Po prowokacji różnica ta utrzymywała się (wartości podano w tab. II).

Obserwowano asymetrię obrzęku. Reaktywność bezwzględna (wyrażona w cm^2) strony bardziej reaktywnej była dwukrotnie większa niż reaktywność strony mniej reaktywnej. Różnica między tymi reaktywnościami była znamienna statystycznie. Różnica między reaktywnościami względnymi tych stron (wyrażona w procentach) wynosiła średnio 20% i również była istotna statystycznie (tab. II, ryc. 1).

Strona, która przed prowokacją była szersza, wykazywała nieznacznie większą średnią reaktywność bezwzględną i nieznacznie mniejszą średnią reaktywność względną od strony, która była węższa przed prowokacją (tab. II, ryc. 1). Różnice między reaktywnościami nie były istotne statystycznie.



Ryc. 1. Porównanie reaktywności względnej strony, która była węższa z reaktywnością strony, która była szersza przed prowokacją oraz strony bardziej i mniej reaktywnej

DYSKUSJA

Brooks badał efekt prowokacji strony bardziej i mniej drożnej w przebiegu cyklu nosowego za pomocą rynomatometrii w grupie 30 osób. Po okresie obserwacji cyklu nosowego, przy zauważalnej różnicy oporów między stronami, wykonywano obustronną prowokację alergenem. U połowy badanych wystąpił znaczny wzrost oporu po stronie o większym oporze przed prowokacją, przy braku lub nieznacznym wzroście oporu po stronie przeciwnej [1]. Taka częstość występowania bardziej nasilonych reakcji po stronie mniej drożnej przed DPPA w badaniu RMM nie jest w sprzeczności z uzyskanymi przez nas wynikami.

Jeżeli powierzchnia przekroju na wysokości środkowej części małżowiny nosowej środkowej (odpowiada jej CA-C3) jest znacznie większa od powierzchni zastawki nosa (CA-I), wykryte za pomocą rynomatometrii akustycznej niewielkie zmniejszenie CA-C3 może nie wywołać jeszcze zmiany oporu dla przepływającego powietrza. Wynika to stąd, że opór dla przepływającego przez nozdrze powietrza jest złożoną pochodną obydwu przewężeń początkowej części jamy nosa (zastawki i środkowej części małżowiny nosowej dolnej).

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że opór dla powietrza przepływającego przez nos wraz ze spadkiem powierzchni przekroju jamy nosowej na wysokości środkowego odcinka małżowiny nosowej dolnej rośnie niemal liniowo (zależność taką opisuje funkcja prosta), aż do redukcji powierzchni przekroju o 40% wartości początkowej (największej powierzchni przekroju odpowiadającej środkowej części małżowiny nosowej dolnej wyznaczonej w tym badaniu), a przy dalszej redukcji rośnie w sposób wyraźnie nieliniowy – nieznaczna dalsza redukcja powierzchni przekroju powoduje coraz większy wzrost oporu [12].

Wzrost oporu po stronie węższej przed prowokacją spowoduje, zgodnie z powyższym, znacznie większy przyrost oporu niż po stronie, która była szersza przed prowokacją. Wyniki uzyskane przez Brooks'a i wsp. mogłyby być porównane z uzyskanymi przez nas wynikami tylko przy zastosowaniu specjalnych wzorów umożliwiających orientacyjne przeliczenie wartości oporów na wartości powierzchni przekroju.

W niniejszym badaniu nie przeprowadzono obserwacji cyklu nosowego przed prowokacją. Ponieważ badani nie mieli skrzywienia przegrody nosa, a po podaniu oksymetazoliny jamy nosowe uległy rozszerzeniu, obserwowana różnica powierzchni przekroju między jamami nosa

przed rozpoczęciem prowokacji (przed podaniem roztworu kontrolnego, a następnie alergenu) była wynikiem cyklu nosowego.

Można przypuszczać, że brak zależności pomiędzy fizjologiczną asymetrią obrzęku błony śluzowej nosa a asymetrią obrzęku po prowokacji wynika z nałożenia się co najmniej trzech zjawisk: obrzęku wywołanego uwolnieniem mediatorów reakcji alergicznej, cyklu nosowego oraz odruchów nosowych (prowokacja jednej strony wpływa na obrzęk przeciwstronny).

Reasumując, nasze badanie wykazało, że podczas donosowej próby prowokacyjnej z alergenem, mimo podania tej samej dawki alergenu do obu jam nosowych, jedna z jam nosowych reaguje większym obrzękiem niż przeciwna. Przyczyny różnic reaktywności jam nosowych nie należy wiązać ze stanem początkowym obrzęku fizjologicznego wynikającego z cyklu nosowego. Wynika to stąd, że nie stwierdzono istotnej różnicy nasilenia obrzęku po stronie, która przed prowokacją była szersza w porównaniu ze stroną, która przed prowokacją była węższa.

Piśmiennictwo

1. Brooks C, Karl K, Francom S. Unilaterality of obstruction after acute nasal allergen provocation. Relation of allergen dose, nasal reactivity and the nasal cycle. *Clin Exp Allergy* 1991; 21(5): 583-7.
2. Ganslmayer M, Spertini F, Rahm F i wsp. Mosimann B, Leimgruber A. Evaluation of acoustic rhinometry in a nasal provocation test with allergen. *Allergy* 1999; 54(9): 974-9.
3. Samoliński B. Analiza wyników rymetrii akustycznej na potrzeby diagnostyki rynoalergologicznej. Praca habilitacyjna, Wydawnictwo Nauk. „Scholar”, Warszawa 1998.
4. Bachert C, Gonsior E, Berdel D, et al. Richtlinien für die Durchführung von nasalen Provokationstests mit Allergenen bei Erkrankungen der oberen Luftwege. *Alergologie* 1990; 13: 53-55.
5. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology* 2000; 38(1): 1-6.
6. Whil JA, Malm L. Rhinomanometry in routine allergen challenge. *Clin Otolaryngol.* 1985; 10:185-189.
7. Gungor A, Moinuddin R, Nelson RH i wsp. Detection of the nasal cycle with acoustic rhinometry: techniques and applications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120(2): 238-47.
8. Gilbert AN, Rosenwasser AM. Biological rhythmicity of nasal airway patency: a re-examination of the 'nasal cycle'. *Acta Otolaryngol* 1987; 104 (1-2): 180-6.
9. Kayser R. Die exacte Messung der Luftdurchgangigkeit der nase. *Archives der Laryngologie und Rhinologie* 1895; 3: 101-2.
10. Gotlib T, Samoliński B, Arcimowicz M. Spontaniczne zmiany drożności nosa, cykl nosowy – klasyfikacje, częstość występowania, znaczenie kliniczne. *Otolaryngologia Polska* 2002; 56(4):421-5.
11. Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic Rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinology* 2000; (Suppl 16): 3-17.
12. Zambietti G, Moresi M, Romero R i wsp. Study and application of a mathematical model for the provisional assessment of areas and nasal resistance, obtained using acoustic rhinometry and active anterior rhinomanometry. *Clin Otolaryngol* 2001; 26: 286-293.