

Očné a ORL oddelenie Nemocnice s poliklinikou Žilina  
Primár oddelenia : MUDr. Michal Štubňa

# **Reštitúcia konduktívnej poruchy čuchu po FESS pri chronických zápaloch prinosových dutín**

**MUDr. Pavol Lukášek**

**Dizertačná práca**

Žilina

2008

**Školiteľ: prof. MUDr. Ivo Stárek, CSc.**

PodĎakovanie

Ďakujem prof. MUDr. Ivovi Stárkovi, CSc. za odborné vedenie počas môjho doktorského štúdia a cenné rady pri písaní doktorskej práce. PodĎakovanie patrí aj ďalším spolupracovníkom: MUDr. Jane Doboszovej z oddelenia patologickej anatómie NsP Žilina za spracovanie a odborné vyhodnotenie bioptických vzoriek, MUDr. Jane Haľkovej, všetkým kolegom, pracovníkom operačnej sály ORL oddelenia NsP Žilina za ich osobný podiel pri odberoch vzoriek a odborné rady, odbornej asistentke Mgr. Kateřine Langovej z Ústavu lekárskej biofyziky LF UP v Olomouci za štatistické spracovanie údajov.

V Žiline, 25. marca 2008



- 1. Úvod**
- 2. Cieľ práce**
- 3. Súčasn  poznatky o organizácii čuchového systému**
- 4. Histomorfol gia čuchového epitelu**
- 5. Materiál a metodika**
  - 5.1. Výber pacientov**
  - 5.2. Samohodnotenie  uchovej funkcie dotazníkom**
  - 5.3. Vyšetrovanie  uchovej funkcie čuchovým testom**
  - 5.4. Odber vzoriek k histopatologickému vyšetreniu**
  - 5.5. Spracovanie a hodnotenie vzoriek**
  - 5.6. Opera n  liečba**
  - 5.7. Rozdelenie pacientov**
  - 5.8.  tatistick  vyhodnotenie**
- 6. Výsledky**
  - 6.1. Porovnanie samohodnotenia čuchovej funkcie pred a 5-6 mesiacov po FESS na základe dotazníka**
  - 6.2. Porovnanie predoperačného samohodnotenia čuchovej funkcie s výsledkami čuchového testu subjektívnej kvalitatívnej olfaktometrie**
  - 6.3. Porovnanie  uchovej funkcie pred a 5-6 mesiacov po FESS na základe čuchového testu subjektívnej kvalitatívnej olfaktometrie**
  - 6.4. Výsledky histopatologických zmien čuchového a respiračného epitelu na podklade bioptických vzoriek odobraných pred a 5-6 mesiacov po FESS**
- 7. Diskusia**
- 8. Záver**
- 9. Summary**
- 10. Zoznam publikovaných prác autora k uvedenej problematike**
- 11. Zoznam použitej literatúry**

## 1. Úvod

Chronická rinosinuitída /CHRS/ je klinický syndróm charakterizovaný prolongovanými zápalovými zmenami sliznice nosa a prinosových dutín (39). Etiológia nie je známa, podľa konsenzu z roku 2004 možnými príčinami zápalu sú perzistujúce infekcie viazané na biofilm alergie, dispozícia respiračnej sliznice, Staf. aureus ako potenciálny producent superantigénov, plesne alebo metabolické poruchy (51). Nosová polypóza /NP/ je chronická zápalová choroba sliznice prinosových dutín, ktorá vedie k protrúzii edematózných polypov do nosovej dutiny s následnou perzistujúcou obštrukciou nosa (34). Kvalitu života pacienta s CHRS znižujú opakované infekcie, bolesť hlavy, nosová obštrukcia a porucha čuchu (56,68). Histopatologické štúdie ukazujú, že príčinou chronických zápalových zmien sliznice sú toxické látky / major basic protein, cytokíny, IL-8.../, ktoré poškadzujú priamo respiračný a čuchový epitel (68). Podstata spočíva v zápalovej reakcii, pri ktorej epitelové bunky uvoľňujú mediátory aktivujúce lymfocyty, makrofágy, eosinofily a tieto produkujú spomínané toxické látky. V súčasnosti sa pripisuje najvýznamnejšia úloha v uvedenej reakcii aktivovaným eosinofilom, ktoré boli dokázané v sliznici a sekréte nosa, PND a nosových polypoch (2,3,34,35,43,50,61,89,90) . V tekutej zložke nosových polypov sa nachádzajú vyššie hladiny imunoglobulínov IgG, IgM, IgA, IgE ako by sa dalo predpokladať z priestupu pasívnou filtráciou, čo prispieva k tvrdeniu, že NP je chronická zápalová choroba (83). Vo svete trpí na CHRS okolo 10 mil. ľudí, pričom najväčší výskyt je v USA a severnej Európe (11).

Vo všeobecnosti je porucha čuchovej funkcie ťažkým problémom frustrujúcim lekára aj pacienta (62). Viac ako 20% dospelaj populácie má poruchu čuchu. Z uvedeného percenta je chronická rinosinuitída príčinou asi v 20 % (10,11,18,20,26,29,39,66). Čuchová dysfunkcia spojená s CHRS má z kauzálneho hľadiska multifaktoriálny charakter (85). Zahrňuje:

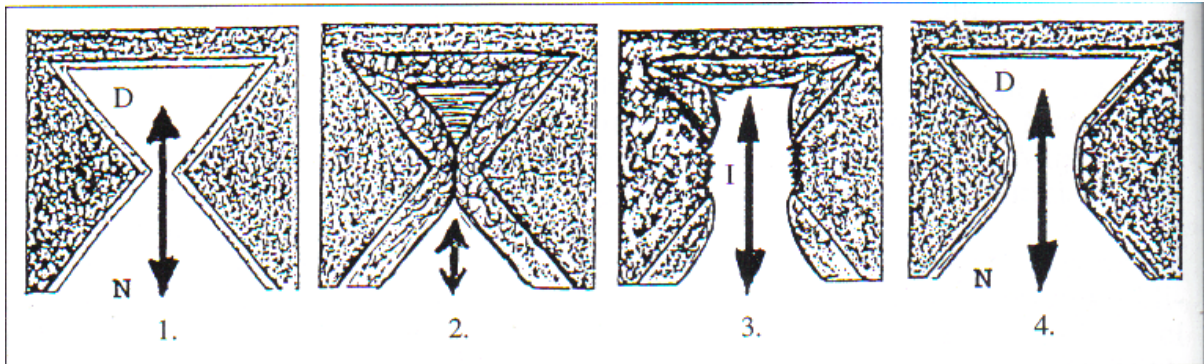
- a/ poruchu transportu odorantov k čuchovým receptorom / blokáda area olfactoria polypami, vybočením nosovej priehradky, chronickými zápalovými zmenami respiračného epitelu .../(9)
- b/ poruchu transdukcie odorantov / chronické zápalové zmeny čuchového epitelu priamo blokujú transdukciu odorantov, pričom významné zmeny boli dokázané v koncentrácii

sekréty Bowmanových žliaz, ktorý tvorí iónové mikroprostredie dôležité pre transdukciiu odorantov /(39)

c/ poruchu senzoričnú / poškodenie olfaktorických senzoričnych neurónov toxickými látkami prolongovanej zápalovej reakcie a pravdepodobne aj aktiváciou apoptózy buniek /(38,40)

Funkčná endonazálna sinus chirurgia /FESS/ je v súčasnej dobe najadekvátnejšou chirurgickou metódou v liečbe chronickej rinosinuitídy. Jej filozofia vychádza z predpokladu, že zápalové zmeny v oblasti etmoidov a vývodov veľkých prinosových dutín sú procesy primárne a zmeny v samotných príľahlých dutinách sú patologické procesy sekundárneho charakteru (44,84,91). Preto kľúčovým miestom chirurgického výkonu nie sú vlastné prinosové dutiny, ale oblasť ich vývodov a predné etmoidy – tzv. isthmus chirurgia ( obr.č. 1). Pre funkciu PND zohrávajú najvýznamnejšiu úlohu zložitú anatomickú štruktúru, ktoré sa nachádzajú v strednom nosovom priechode /predná ostiomeatálna jednotka/ a v sfenoetmoidovom recese / zadná ostiomeatálna jednotka/. Ide o miesta, kde sa schádzajú transportné cesty predných a zadných prinosových dutín. Ak je ich funkcia narušená dochádza k poruche drenáže PND, čo pri prolongovanom pôsobení vedie ku chronickému zápalu respiračnej a čuchovej sliznice. Cieľ FESS vychádza z jej koncepcie (32,84):

- zabezpečiť primeranú drenáž t.j. ventiláciu a mukociliárny transport prinosových dutín, ktorá smeruje k regenerácii a normálnej funkcii sliznice
- šetriť zápalovo zmenenú sliznicu, ktorá má výraznú schopnosť regenerácie a reverzibility zmien vyvolaných zápalovým procesom. Polypy a cysty sa v súčasnej dobe považujú za ireverzibilne zmenenú respiračnú sliznicu, preto sa odstraňujú (72,74,75,76,77)
- uvedomiť si, že epicentrom rinogénnych zápalov je čuchový labyrint a stredný nosový priechod, ktoré sú kľúčovým miestom chirurgickej intervencie



Obr.č.1: Schéma „isthmus,, chirurgie. 1- spojenie PND (D) s nosovou dutinou (N) ostiom, 2- uzavretie ostia zhrubnutou sliznicou, 3- odstránením zhrubnutej sliznice a časti kosti obnovíme spojenie D-N cez ostium (I ), 4- preepitelizovaním defektu sa stane spojenie D-N funkčné

## 2. Cieľ práce

Väčšina štúdií, zaoberajúcich sa FESS ako metódou, ktorá je riešením chronickej rinosinuitídy sa zameriava na vyhodnotenie respiračnej funkcie. Len málo publikácií vyhodnocuje čuchovú dysfunkciu a histopatologické zmeny v uvedenej súvislosti.

Cieľom našej práce bolo:

- 2.1. Porovnať subjektívne hodnotenie čuchovej funkcie pacientov s CHRS pred a 5- 6 mesiacov po FESS na základe dotazníka
- 2.2. Porovnať subjektívne hodnotenie čuchovej funkcie pacientov s CHRS pred FESS s hodnotením na základe čuchového testu subjektívnej kvalitatívnej olfaktometrie
- 2.3. Porovnať čuchovú funkciu pacientov s CHRS pred a 5-6 mesiacov po FESS na základe čuchového testu subjektívnej kvalitatívnej olfaktometrie

- 2.4. Porovnať histopatologické zmeny čuchového a respiračného epitelu pacientov s CHRŠ z bioptických vzoriek odobraných počas a 5-6 mesiacov po FESS v súvislosti s čuchovou funkciou
- 2.5. Zhodnotiť vplyv FESS na čuchovú funkciu

### 3. Súčasné poznatky o organizácii čuchového systému

I keď človek má slabo vyvinutý čuch oproti zvieratám dokáže rozoznať približne 10 000 pachov. S pribúdajúcim vekom čuchové receptorové bunky odumierajú a vnímanie pachov sa stáva menej citlivým. Zatiaľ čo vizuálny systém je založený na 4 rôznych fotoreceptoroch, čuchový systém pracuje s 1000 rôznych homológnych čuchových receptorov. Reflektujú na milióny pachov rôzneho chemického zloženia (48).

Regio olfactoria v nosovej dutine sa nachádza v hornej prednej časti jej klenby. Čuchový epitel pokrýva horné 2 cm<sup>2</sup> nosovej priehradky, oblasť lamina cribriformis a hornú plochu concha nasalis superior. Na základe elektroolfaktografického /EOG/ a imunohistochemického vyšetrenia farbením anti –olfactory marker protein /OMP/ bol dokázaný výskyt zrelého čuchového epitelu aj v oblasti úponu concha nasalis media k laterálnej stene nosa (22,31,46,54). Celá area olfactoria zaberá asi 1,25 % plochy slizničného povrchu nosovej dutiny. Olfaktorický epitel je „roztrúsený,, medzi respiračným epitelom šachovnicovým spôsobom, pričom hranice medzi oboma epitelmi nie sú jasné (49,54,59,71). S pribúdajúcim vekom alebo za patologických okolností má tendenciu k zmenšovaniu plochy s úbytkom celkového počtu sensorických elementov (59,71). Zmenšovanie čuchového regiónu vekom nastáva u 55 % dospelých a kompletne zanikne u 13 % (54).

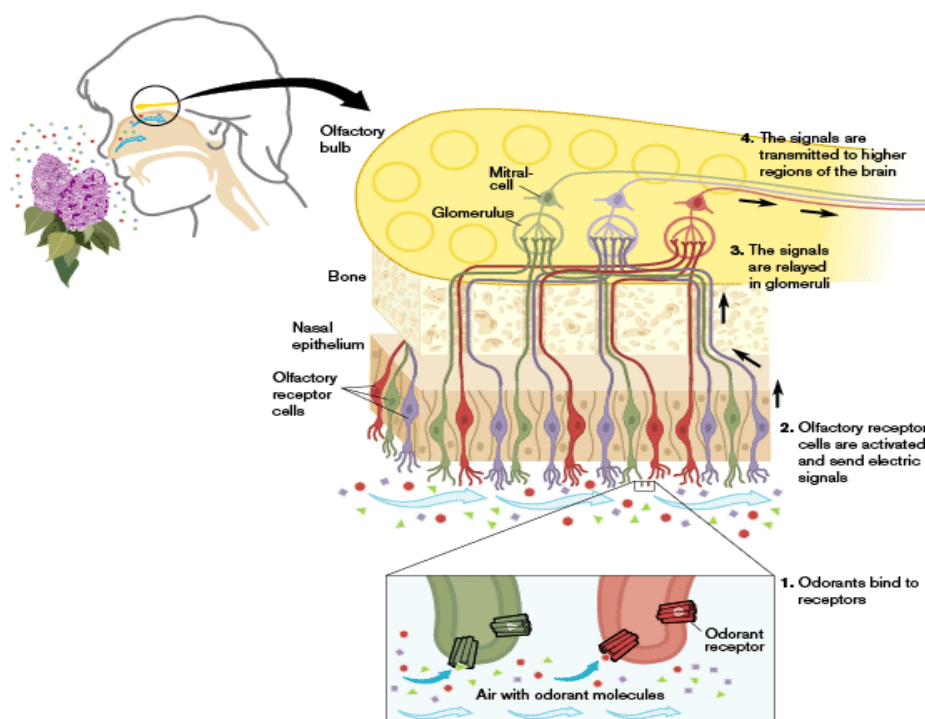
Laureátmi Nobelovej ceny za medicínu roku 2004 R. Axelom a L. Buckovou bola objavená veľká skupina génov / približne 1000 rozličných génov / čo sú 3% všetkých génov /, ktoré dávajú vznik ekvivalentnému množstvu čuchových receptorových typov (1). Tieto receptory sú umiestnené na čuchovej receptorovej bunke v hornej časti čuchového epitelu a detekujú inhalované pachové molekuly (48). Každá čuchová bunka má len jeden typ receptorov a každý receptor môže určovať len limitované množstvo pachov. Čuchové bunky majúce rovnaký typ receptorov vysielajú nervové vlákna do jedného glomerulu v bulbus



olfactorius, ktorý je primárnym čuchovým centrom mozgu. Ďalej sa informácia prenáša cez tractus olfactorius do temporálnej oblasti mozgu, kde sa spracovávajú, formujú a kombinujú informácie z ostatných čuchových receptorov ( obr.č.2). Centrálné časti čuchovej dráhy majú však spojenie s viacerými štruktúrami mozgu napr. limbický systém, prepyrififormný kortex atď. (69). Čuchový vnem je elektrický signál, ktorý vzniká spojením chemických molekúl pachu s receptorom čuchovej bunky. Biochemická podstata elektrického signálu spočíva v aktivácii c-AMP prostredníctvom špecifického G-proteínu (48).

Väčšina pachov je zložená z množstva chemických molekúl, ktoré aktivujú viaceré čuchové receptory. V mozgu sa vytvára kombinačný kód, ktorý je špecifický pre každý pach. Takto sa sformujú pamäťové stopy, vďaka ktorým vieme rozoznať a pamätať si rôzne druhy pachových látok.

Čuchová pamäť trvá roky, pričom napríklad zrková len niekoľko mesiacov.



Obr. č.2: Organizácia čuchového systému človeka podľa učebnice fyziológie (48)

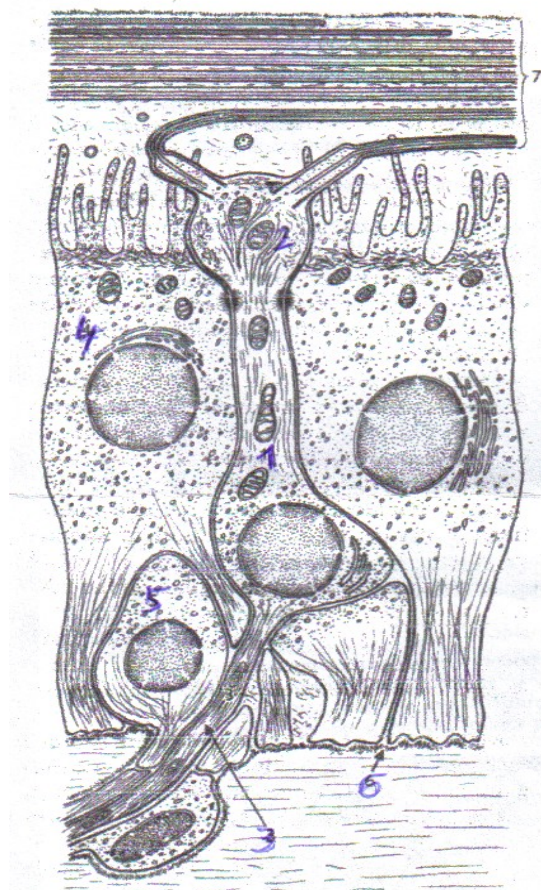
#### 4. Histomorfológia čuchového epitelu

Ľudský čuchový epitel je pseudostratifikovaný stĺpcový epitel má celulizovanú lamina propria s Bowmanovými žliazkami, ktoré produkujú sekrét bohatý na tuk. Lamina propria

siaha nadol viac ako 150 mikrometrov do kosteného alebo chrupkového podkladu. Čuchová sliznica nemá submukózu a pozostáva zo 4 základných typov buniek :

- ciliárne bipolárne olfaktorické receptorové bunky – produkujú neurálne signály centrálné vnímané ako čuchové vnemy
- bazálne bunky – sú kmeňovými bunkami nových receptorových buniek
- podporné bunky – pravdepodobne sa zúčastňujú na eliminácii chemických molekúl pachu
- mikrovilárne bunky – bunky fľaškového tvaru s nejasnou funkciou

Všetky typy buniek okrem bazálnych dosahujú na povrch epitelu (28,42,60,71), (obr.č.3).



**Obr. 602. Schéma stavby čuchového epitelu (podľa Fawcetta).**  
 1 – zmyslová bunka, 2 – čuchový vačok s čuchovými vláskami, 3 – axón zmyslovej bunky, 4 – podporná bunka s mikrovilkami vystupujúcimi nad povrch cytoplazmy, 5 – bazálna bunka, 6 – lamina basalis, 7 – rovnobežne uložené rady vláskov zmyslových buniek

Obr. č.3: Schéma stavby čuchového epitelu podľa Fawcetta

## 5. Materiál a metodika

### 5.1. Výber pacientov

Do súboru bolo zaradených 105 dospelých pacientov s chronickou rinosinuitídou, ktorí boli liečení metódou funkčnej endoskopickej sinus chirurgie na ORL oddelení NsP Žilina v rokoch 2004 – 2007- tab.č. 1. Zastúpenie mužov bolo 63, žien 42 vo veku 19 až 75 rokov a vekovým priemerom 49,5 roka.

Kritériá pre zaradenie pacientov do súboru :

1. pacienti spĺňali diagnózu chronická rinosinuitída /CHRS/
2. v čase operácie a vyšetrenia nemali akútnu exacerbáciu CHRS
3. boli pravidelne sledovaní najmenej 6 mesiacov po operácii v rinologickej ambulancii
4. súhlasili s vyšetrením čuchu čuchovým testom a pooperačným odberom kontrolnej vzorky tkaniva
5. vylúčení boli pacienti s jednostranným zápalom PND, reoperovaní, mukokélou, antrochoanálnym polypom a pacienti s poruchou čuchu v dôsledku úrazu hlavy, nádoru mozgu alebo psychickej choroby
6. pacienti s alergickou etiológiou CHRS a ASA syndrómom boli registrovaní, ale v súbore nediferencovaní

Pri stanovení diagnózy chronickej rinosinuitídy sme vychádzali z troch kritérií, pričom prvé dve boli pre stanovenie diagnózy kľúčové:

1. rinoendoskopické vyšetrenie s posúdením patologických zmien najmä v ostiomeatálnych jednotkách
2. CT vyšetrenie PND v koronálnej a transverzálnej projekcii s posúdením chronických slizničných zmien v pokojovom štádiu choroby
3. klinický priebeh choroby na základe všeobecne uznávaných kritérií diagnózy CHRS (71)

Tab.č.1: Indikácie k FESS- súbor 105 pacientov /2004-2007/

Diagnóza	n	%
CHRS s polypózou	91	86,7
CHRS hyperplastická	14	13,3

## 5.2. Samohodnotenie čuchovej funkcie dotazníkom

K samohodnoteniu čuchovej funkcie sme použili jednoduchý dotazník, ktorý pacienti vyplnili jeden deň pred operáciou a 5-6 mesiacov po operácii. Otázky boli zamerané na stav čuchovej funkcie a trvanie prípadnej čuchovej dysfunkcie predoperačne a zmeny čuchovej funkcie pooperačne.

## 5.3. Vyšetrenie čuchovej funkcie čuchovým testom

K vyšetreniu čuchovej funkcie sme použili skriningový čuchový test subjektívnej kvalitatívnej oflaktometrie založený na psychofyzikálnych metódach zodpovedajúci úrovni medzinárodne uznávaných testov UPSIT a Sniffin´sticks. Išlo o farebné parfémované fixy /Centropen a.s., Art. 2589/6 Perfumes, Dačice, Česká republika/, ktorých skúšku validity so Sniffin´sticks testom uverejnil Vodička a kol. (56). Pacienti súboru boli testovaní 2 dni pred operáciou a 5-6 mesiacov po operácii.

Balíček farebných parfémovaných fixov / Tri Marker Perfumes /obsahoval 6 kusov s rôznymi pachovými látkami (obr.č.4).

Čierny fix – pach sladkého dreva, žltý fix- pach citróna, hnedý fix – pach škorice, modrý fix- pach maliny, zelený fix – pach jablka, červený fix – pach jahody. Výrobok spĺňal európsku normu /EN-71/ používanú pre bezpečnosť hračiek.Taktiež zodpovedá kritériám podľa Caina pre čuchový test –tab.č.2 (6, 56).

Tab.č.2: Kritériá podľa Caina

1. pachová látka musí byť osobe známa
2. k označeniu pachovej látky by mala byť možnosť pomoci
3. názov pachovej látky by mal byť všeobecne známy



Obr.č.4: Parfémované farebné fixy

Testovanie bolo uskutočnené v tichej miestnosti, priložením fixu 2 cm od nosového vchodu, 5 sekundovými pauzami medzi jednotlivými pachovými látkami a so zakrytými očami pacienta (obr.č.5). Metóda uskutočnenia a vyhodnotenia bola podľa Vodičku (81).

Test diskriminácie pozostával z prezentácie 2 fixov /každý s inou pachovou látkou/, ktoré sa predkladali v poradí 1,2,3, pričom jeden fix bol prezentovaný dva krát. Pacienti mali určiť poradie fixu, ktorého pachovú látku vnímali len jeden krát. Určovanie v tejto zostave fixov sme urobili ešte dva krát. Potom pokračoval test podobne s ďalšími dvojicami fixov iných pachových látok. V prípade, že nevedeli určiť poradie boli požiadaní o typovanie poradia 1,2,3. Pacienti nemuseli v tomto teste identifikovať a slovne pomenovať pachovú látku. Za každé správne rozlíšenie získali jeden bod, t.j. mohli celkovo získať od 0 do 9 bodov. Na základe pravidla pravdepodobnosti aj anosmickí pacienti by mali dosiahnuť priemerne 3 body.

Test identifikácie spočíval v rozdelení fixov na dve skupiny po troch fixoch s rôznymi pachovými látkami / napr. modrý, žltý, hnedý – červený, zelený, čierny/. Pacientom sme predkladali fixy po jednom z prvej skupiny a v zmenenom poradí ešte dva krát. Podobne sme postupovali v druhej skupine fixov. Úlohou pacientov bolo určiť aký pach im fix pripomína prípadne im bola poskytnutá pomoc v zmysle názvu prostredia, z ktorého pochádza pachová látka / napr. drogéria, kuchyňa.../. Pokiaľ pacienti označili každú pachovú látku správnym názvom získali tri body, dve látky – dva body, jednu látku – jeden bod v oboch skupinách. V tomto teste mohli získať 0 až 18 bodov. Pri celkovej súčte mohli pacienti dosiahnuť maximálne 27 bodov.

Po kombinovanej štandardizácii diskriminačných a identifikačných schopností boli pacienti rozdelení na normosmikov, hyposmikov a anosmikov – tab. č. 3.

Tab.č.3: Rozdelenie pacientov podľa čuchového testu (Tri Marker Perfumes)

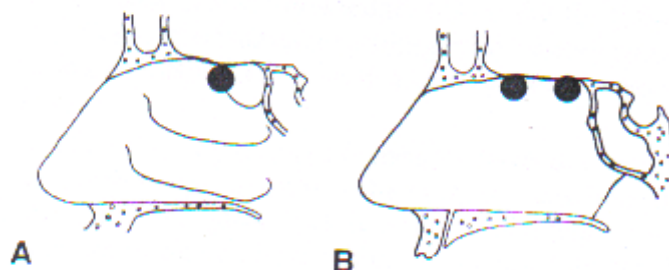
normosmici	19 – 27 bodov
hyposmici	6 - 18 bodov
anosmici	3 - 5 bodov



Obr.č.5: Vyšetrenie pacienta čuchovým testom

#### 5.4. Odber vzoriek z area olfactoria k histopatologickému vyšetreniu

Odber vzoriek sme uskutočnili Blakeslay 45 st. kliešťami v celkovej anestézii počas operácie a kontrolnú vzorku v lokálnej anestézii /Xylocain spray/ po 5-6 mesiacoch od operácie. Miesto odberu bolo z hornej časti nosovej priehradky alebo hornej plochy concha nasalis superior (obr.č.6) (53). Počas operácie boli odbery urobené z oboch nosových dutín a pooperačne z jednej operovanej strany, vzhľadom k invazivite zákroku. Všetky vzorky boli odobrané pod endoskopickou kontrolou.



Obr.č.6: Miesta odberu vzorky ( A – dorzomediálna časť concha nasalis sup., B – dorzomediálna a dorzoposteriorna časť nosového septa)

#### 5.5. Spracovanie a hodnotenie vzoriek

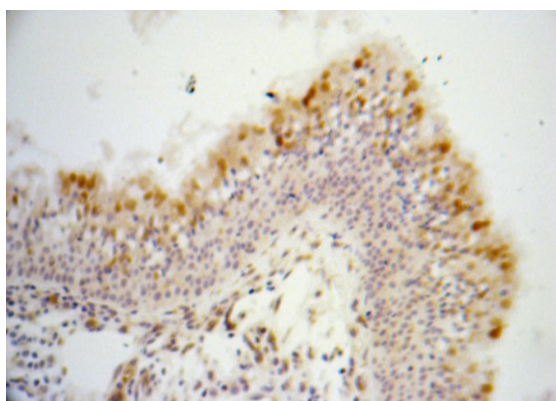


Bioptické vzorky boli po odbere fixované roztokom 10% formaldehydu a ďalej spracované do parafínových bločkov. Po narezaní bolo použité rutinné histochemické farbenie hematoxilinom-eozinom /H-E/ a imunohistochemické farbenie NSE /Neuron specific enolase/. NSE je protilátka dávajúca imunopozitívnu reakciu s nervovými bunkami. Histologické vyšetrenie vykonal histopatológ svetelným mikroskopom.

Hodnotenie intenzity zápalového procesu / farbenie H-E/ bolo semikvantitatívne /mierny, stredný a ťažký stupeň /- tab.č. 4. Imunohistochemickým farbením NSE sme dokazovali prítomnosť a rozloženie receptorových neurónov čuchových buniek. Vzorky s NSE pozitivitou boli hodnotené v súbore ako dôkaz prítomnosti čuchového epitelu – obr.č. 7. Niektoré pracoviská využívajú farbenie na dôkaz špecifického proteínu OMP / Olfactory Marker Protein /, ktorý sa exkluzívne nachádza v čuchových receptoroch (13,38,39,62).

Tab.č.4: Hodnotenie intenzity zápalu

ťažký zápal	difúzny lymfoplazmocytárny infiltrát v lamina propria, záplava eosinofilov, difúzny edém, metaplázia a disrupcia buniek epitelu
stredný zápal	redukovaný lymfoplazmocytárny infiltrát v lamina propria, eosinofily a edém izolovane, ale aj v okolí nervových vlákien
ľahký zápal	Izolovaný lymfoplazmocytárny infiltrát v lamina propria, eosinofily ojedinele



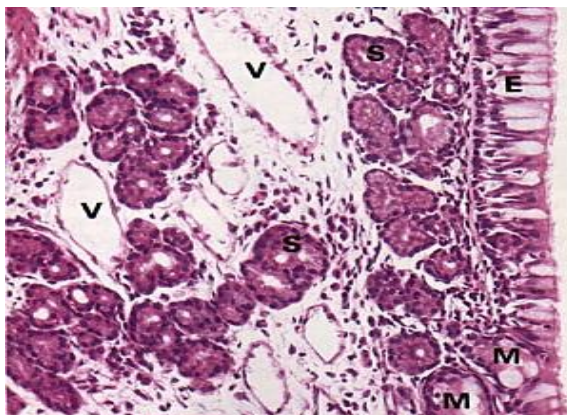
Obr. č. 7: Zobrazenie čuchového epitelu imunohistochemickým farbením NSE

Čuchový epitel v area olfactoria je v tesnej blízkosti respiračného epitelu. Charakteristiku normálnej ľudskej respiračnej a čuchovej sliznice uvádza tabuľka č.5. Opísali ich vo svojich prácach Burkitt (5) a Eroschenko (21). Pri histologickom vyšetrení sme

pozorovali chronické zápalové zmeny nielen v čuchovom, ale aj respiračnom epiteli, prerastanie respiračného epitelu do oblasti pôvodného čuchového epitelu najmä u starších pacientov a prejavy degenerácie / chaotické usporiadanie buniek, metaplázia, disrupcia buniek /.

Tab.č.5: Charakteristika normálnej ľudskej respiračnej a čuchovej sliznice podľa Kerna (39)

Respiračná sliznica	Čuchová sliznica
pseudovrstevnatý epitel	pseudovrstevnatý epitel
pohárkové bunky- početné	pohárkové bunky – žiadne
bazálna membrána – hrubá	bazálna membrána –tenká
lamina propria –vaskulárna	lamina propria – celulárna
nervové zväzky – minimálne	nervové zväzky-početné
farbenie NSE,OMP – negatívne	farbenie NSE,OMP – pozitívne
cílie – pravidelné	cílie –nepravidelné



Obr. č. 8: Respiračná sliznica nosa (E – pseudovrstevnatý epitel, V - venuly, M - mucinózne žľazy, S - serózne žľazy)





Obr. č. 9: Olfaktorická a respiračná sliznica nosa

(1 - čuchový epitel, 2 - povrchový hlien, 3 - jadrá podporných buniek, 4 - jadrá čuchových buniek,  
5 - jadrá bazálnych buniek, 6 - lamina propria,  
7 - Bowmanove žľazy, 8 - arterioly, 9 - respiračný epitel, 10 - cílie, 11 - pohárkové bunky, 12 - vývody Bowmanových žliaz, 13 - venuly, 14 - čuchové nervy)

## 5.6. Operačná liečba

Všetci pacienti zaradení do súboru boli podrobení operačnému výkonu v celkovej anestézii. Funkčná endonazálna endoskopická sinus chirurgia bola vykonaná obojstranne štandardným postupom opísaným Wigandom. Použilo sa nástrojové a endoskopické vybavenia firmy Wolf. Štrukturálne anatomické zmeny / hrany nosovej priehradky, hypertrofia dolných mušlí, concha bullosa.../ boli upravené v priebehu operácie. Lokálna aplikácia topických kortikosteroidov bola u všetkých pacientov v pred- aj pooperačnom období. Po FESS sa doplnila preplachmi nosovej dutiny vodou Vincentkou. Pacientom, ktorí boli predoperačne vedení v alergologickej ambulancii pre alergické ochorenie horných dýchacích orgánov sa ponechala nastavená antialergická liečba.

## 5.7. Rozdelenie pacientov

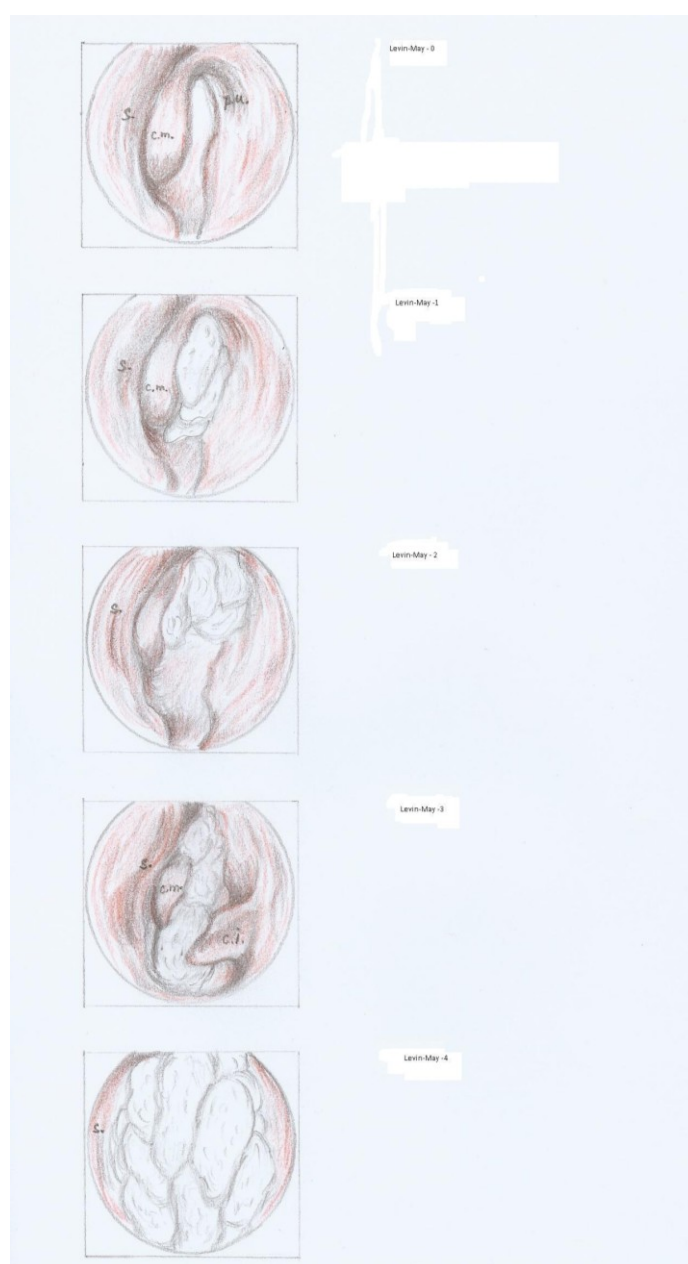
Pacienti súboru boli predoperačne rozdelení do 2 skupín na základe skrátenej klasifikácie rinoendoskopického nálezu podľa Levina- Maya (79)- tab.č.6,7, obr.č.10 a CT PND s obrazom chronickej rinosinusitídy.

Tab.č.6: Skrátená klasifikácia rinoendoskopického nálezu podľa Levina-Maya

0	polypy nie sú viditeľné
1	polypy nezakrývajú hlavu strednej mušle a spojenie s laterálnou stenou nosa
2	polypy zakrývajú hlavu strednej mušle s jej spojenie s laterálnou stenou nosa
3	polypy sa šíria do dolného nosového priechodu a nosového vestibula
4	polypy sa šíria z nosovej dutiny navonok a do choán

Tab.č.7: Rozdelenie pacientov do skupín podľa skrátenej klasifikácie Levina-Maya

1. skupina	n - 45
L-M 0	n - 14
L-M 1	n - 12
L-M 2	n - 19
2. skupina	n - 60
L-M 3	n - 40
L-M 4	n - 20



## 5.8. Štatistické vyhodnotenie

Štatisticky sme vyhodnotili a porovnali:

- samohodnotenie čuchovej funkcie pacientami pred a 5 - 6 mesiacov po operácii na základe dotazníka
- predoperačné samohodnotenie čuchovej funkcie pacientami s predoperačným čuchovým testom subjektívnej kvalitatívnej olfaktometrie
- predoperačný čuchový test s čuchovým testom vykonaným 5 - 6 mesiacov po operácii
- histopatologické zmeny čuchového a respiračného epitelu v bioptických vzorkách odobraných počas a 5-6 mesiacov po operácii s viazanosťou na čuchovú funkciu

Štatistickú významnosť sledovaných parametrov a ich porovnávanie bolo hodnotené pomocou štatistických testov. Na štatistické vyhodnotenie zmien intenzity zápalu a čuchovej dysfunkcie po FESS sme použili McNemar-Bowkerov test symetrie. Chí-kvadrát test nezávislosti sa využil k určaniu korelácie medzi zmenou intenzity zápalu a zmenou čuchovej funkcie.

## 6. Výsledky

### 6.1. Porovnanie samohodnotenia čuchovej funkcie pred a 5-6 mesiacov po FESS na základe dotazníka

Vznik čuchovej dysfunkcie u pacientov, ktorí ju predoperačne zaregistrovali bol uvádzaný v časovom rozsahu od 6 mesiacov do 10 rokov. Celkovo zaznamenalo predoperačnú poruchu čuchu 58,1% pacientov /n-61/. K pooperačnému zlepšeniu čuchu došlo u 41,0 % pacientov /n-43/. Žiadny pacient neudával pooperačné zhoršenie čuchu. V skupine parosmikov nebol pacient, u ktorého by vznikla parosmia následkom operácie. Pôvodná parosmia sa zlepšila u 20% pacientov /n-1/.

#### Predoperačný dotazník

1. Pociťujete zmenu čuchu v zmysle oslabenia alebo chýbania ?

nepociťujem	n - 44 (41,9 %)
oslabený čuch	n - 33 (31,4 %)
chýbanie čuchu	n - 28 (26,7 %)

2. Ak nemáte čuch alebo je oslabený, ako dlho tento stav trvá ?

do 6 mesiacov	n - 0 (0 %)
od 6 mesiacov do 5 rokov	n - 63 (60 %)
od 6 rokov do 10 rokov	n - 42 (40 %)

3. Vnímate niektoré vône inak ako ich bežne poznáte ?

áno	n - 5 (4,7 %)
nie	n - 100 (95,3 %)

#### **Pooperačný dotazník**

1. Nastala u Vás zmena čuchu po operácii prinosových dutín?

bez zmeny /normosmici/	n - 44 (41,9 %)
bez zmeny /anosmici/	n - 18 (17,1 %)
zlepšenie	n - 43 (41,0 %)
zhoršenie	n - 0 (0 %)

2. Vnímate po operácii niektoré vône inak ako ich bežne poznáte ?

novovzniknuté po operácii	n - 0 (0 %)
bez zmeny ako pred operáciou	n - 4 (80 %)
zlepšenie po operácii	n - 1 (20 %)

## **6.2. Porovnanie predoperačného samohodnotenia čuchovej funkcie s výsledkami čuchového testu subjektívnej kvalitatívnej olfaktometrie**

Pred operáciou samohodnotilo svoj čuch a čuchovému testu parfémovanými fixami bolo podrobených 105 pacientov – tab.č.8. Zmenu čuchu udalo 58,1 % pacientov /n-61/. Hodnotili sme zvlášť pacientov 1. skupiny /n-45/ a 2. skupiny /n-60/ na základe uvedeného delenia podľa Levina-Maya. Zistili sme, že v 1. skupine nesprávne samohodnotilo svoju čuchovú funkciu 40 % pacientov /n-18/ a v 2. skupine 30% pacientov /n-18/. Spoločne z oboch skupín nesprávne pozitívne samohodnotilo čuchovú funkciu 34,3% pacientov /n-36/. Nesprávne negatívne samohodnotilo čuchovú funkciu 2,9 % /n-3/ pacientov súboru.

Tab.č.8: Predoperačné samohodnotenie čuchovej funkcie /105 pacientov/

pozitívne	normosmia	n - 44 ( 41,9 %)
-----------	-----------	------------------

	hyposmia	n - 33 ( 31,4 %)
	anosmia	n - 28 ( 26,7 %)
negatívne		N - 3 ( 2,9 %)

### 6.3. Porovnanie čuchovej funkcie pred a 5-6 mesiacov po FESS na základe čuchového testu subjektívnej kvalitatívnej olfaktometrie

Predoperačný čuchový test parfémovanými fixami vykonaný celému súboru pacientov /n - 105/ ukázal výskyt normosmie v 10,5 % /n - 11/, hyposmie v 55,2 % /n - 58/ a anosmie v 34,3 % /n - 31/. V skupine č.1 /n - 45/, kde boli zaradení pacienti s menším rozsahom chronických zápalových zmien a polypózy /Levin-May 0,1,2/ sa vyskytla normosmia v 24,45 % /n - 11/, hyposmia v 51,1 % /n - 23/ a anosmia v 24,45 % /n - 11/. V skupine č.2 /n - 60/, kde boli pacienti s väčším rozsahom chronických zápalových zmien a polypózy /Levin-May 3,4/ sa vyskytla hyposmia v 58,4 % /n - 35/ a anosmia v 41,6 % /n - 25/. Normosmia sa v tejto skupine nevyskytla – tab.č. 9.

Z výsledkov vyplýva, že normosmickí pacienti sa našli len v skupine s menším rozsahom chronického zápalu a polypózy, anosmických bolo viac v skupine s väčším rozsahom chronického zápalu a polypózy. Väčšina pacientov oboch skupín trpelo na hyposmiu. Predoperačná normosmia u pacientov bez polypózy /Levin-May – 0/ bola v 35,7 % /n - 5/, čo je 4,8 % z celého súboru /n - 105/. Predoperačná anosmia u pacientov bez polypózy /Levin-May- 0/ sa vyskytla v 14,3 % /n - 2/, čo je 1,9 % z celého súboru.

Predoperačná anosmia u pacientov s rozsiahlou polypózou /Levin-May -4/ bola v 75 % /n - 15/, čo je 14,3 % z celého súboru. Pacienti s reziduálnym čuchom v tejto skupine sa vyskytli v 25% /n - 5/, čo je 4,8 % z celého súboru.

Tab.č.9: Výsledky čuchového testu pred FESS

1.skupina	n - 45
normosmia	n - 11 ( 24,45 %)

hyposmia	n - 23 ( 51,1 % )
anosmia	n - 11 ( 24,45 % )
2.skupina	n - 60
normosmia	n - 0 ( 0 % )
hyposmia	n - 35 ( 58,4 % )
anosmia	n - 25 ( 41,6% )

Pooperačný čuchový test parfémovanými fixami bol vykonaný 5 - 6 mesiacov po FESS u všetkých pacientov sledovaného súboru /n - 105/ - tab.č. 10. Celkový počet normosmičiek pacientov bol 24,8 % /n - 26/, hyposmičiek 62,9 % /n - 66/ a anosmičiek 12,4 % /n - 13/. V 1. skupine /n - 45/ bolo 44,5 % /n - 20/ pacientov s normosmiou, 48,8% /n - 22/ s hyposmiou a 6,7 % /n - 3/ s anosmiou. V 2. skupine /n - 60/ bola dokázaná normosmia v 10,1 % /n - 6/, hyposmia v 73,3 % /n - 44/ a anosmia v 16,6% /n - 10/ - tab.č.10.

Tab.č.10: Výsledky čuchového testu 5 - 6 mesiacov po FESS

1. skupina	n - 45
normosmia	n - 20 ( 44,5 % )
hyposmia	n - 22 ( 48,8 % )
anosmia	n - 3 ( 6,7 % )
2. skupina	n - 60
normosmia	n - 6 (10,1 %)
hyposmia	n - 44 (73,3 %)
anosmia	n - 10 (16,6 %)

Pacienti celého súboru, ktorí mali predoperačnú anosmiu a hyposmiu /n - 94/, sa po FESS zlepšili /anosmici na hyposmičikov a hyposmici na normosmičikov/ v 40,4 % /n - 38/. Keď sme porovnali uvedené zlepšenie v jednotlivých skupinách delenia podľa Levina-Maya zistili sme, že v skupine č.1 to činilo 50 % /n - 17/ a v skupine č. 2 35% /n - 21/.

Pooperačná normosmia z celého súboru pacientov sa dosiahla v 24,8 % /n- 26/, pričom v skupine č.1 to bolo 44,5 % /n - 20/ a v skupine č.2 10% /n - 6/.

U pacientov, ktorí trpeli na predoperačnú anosmiu (n - 36) došlo po operácii k zlepšeniu čuchovej dysfunkcie v 63,9 % /n - 23/, ale ani jeden nedosiahol normosmiu. V skupine č.1 to činilo 72,7 % /n- 8/ a v skupine č.2 60 % /n - 15/ - tab.č.11 a, b. Sumárne výsledky čuchového testu pred a 5 - 6 mesiacov po FESS uvádza tabuľka č.12.

Tab.č.11 a: Vplyv FESS na čuchovú dysfunkciu v skupine č.1 / n- 45 /

pred FESS		5 - 6 mesiacov po FESS	
anosmia	n - 11	hyposmia	n - 8 (72,7 %)
hyposmia	n - 23	normosmia	n - 9 (39,1 %)
anosmia + hyposmia n - 34		hyposmia + normosmia n - 17 (50 %)	

Tab.č.11 b: Vplyv FESS na čuchovú dysfunkciu v skupine č.2 /n- 60/

pred FESS		5 - 6 mesiacov po FESS	
anosmia	n - 25	hyposmia	n - 15 (60 %)
hyposmia	n - 35	normosmia	n - 8 (17,1 %)
anosmia + hyposmia n - 60		hyposmia + normosmia n - 21 (35 %)	

Tab.č.12: Výsledky čuchového testu pred a 5-6 mesiacov po FESS celého súboru / n- 105 /

pred FESS		po FESS normosmia	po FESS hyposmia	po FESS anosmia
normosmia	n - 11	n - 11	n - 0	n - 0
hyposmia	n - 58	n - 15	n - 43	n - 0
anosmia	n - 36	n - 0	n - 23	n - 13

spolu	n -	n - 26	n - 66	n - 13
105				

#### 6.4. Výsledky histopatologických zmien čuchového a respiračného epitelu na podklade bioptických vzoriek odobraných počas a 5-6 mesiacov po FESS s viazanosťou na čuchovú funkciu

Bioptické vzorky počas FESS boli odobrané obojstranne celému súboru pacientov /n - 105/. 5 - 6 mesiacov po FESS boli odobrané z jednej operovanej strany 81 pacientom, nakoľko 24 pacientov odber vzorky odmietlo.

Area olfactoria predstavuje pre rinochirurga rizikovú oblasť /area prohibida/. Z oblasti lamina cribriformis nie je odber možný a ostatná časť čuchovej oblasti má určité anatomické variácie. Preto záchytnosť čuchového epitelu nie je vždy úspešná. V našom súbore činila počas FESS 61,9 % /n - 65/ a 5 - 6 mesiacov po FESS 59,2 % /n - 48/, čo zodpovedá údajom svetovej literatúry (38). Hodnotenie intenzity zápalu bolo semikvantitatívne v skupinách podľa stavu čuchu, pričom boli porovnávané vzorky zachyteného čuchového a časti respiračného epitelu pacientov, ktorí mali pozitívny odber aj 5 - 6 mesiacov po FESS /n - 48/.

Tab.č.13: Výsledky histopatologických zmien čuchového a respiračného epitelu z bioptických vzoriek odobraných počas a 5 - 6 mesiacov po FESS s aplikáciou na čuchovú funkciu /n - 48/

	pred FESS	normosmia po FESS	hyposmia po FESS	anosmia po FESS
normosmia	n - 11 (4- s, 7- l) / 22,9 % /	n - 11 (3- s, 8- l) / 100 % /	0 %	0 %
hyposmia	n - 21 (15- s, 6- l) / 43,7 % /	n - 12 (4- s, 8- l) / 57,1 % /	n - 9(7- s, 2- l) / 42,9 % /	0 %
anosmia	n - 16 (9- ť, 7- s)	0 %	n - 7 (7- s)	n - 9 (9- ť)



	/ 33,4 % /		/ 43,8 % /	/ 56,2 % /
--	------------	--	------------	------------

l- ľahký zápal, s- stredný zápal, ť - ťažký zápal

Keď sme porovnali histopatologické zmeny s viazanosťou na čuchovú funkciu, zistili sme, že u pacientov s predoperačnou normosmiou /n - 11/ nedošlo k zhoršeniu čuchovej funkcie ani 5 - 6 mesiacov po FESS. Histopatologicky išlo o skupinu so strednou /n - 4/ a ľahkou /n - 7/ intenzitou zápalu, u ktorej pooperačne bola pozorovaná zmena zo stredného na ľahký zápal u 1 pacienta, ostatní ostali bez zmeny.

V skupine predoperačne hyposmických pacientov /n - 21/ sa pooperačne zistila normosmia u 12 a hyposmia zostala u 9 pacientov, pričom histopatologicky dominoval počet so strednou intenzitou zápalu /n - 15/ v porovnaní s počtom s ľahkou intenzitou /n - 6/. Pacienti, ktorí zostali aj pooperačne hyposmickí nemali ani zmenu v intenzite zápalu – stredný /n - 7/, ľahký /n - 2/. U pooperačne normosmických pacientov došlo u štyroch k zmene strednej intenzity zápalu na ľahkú .

V skupine predoperačne anosmických pacientov /n - 16/ zostalo pooperačne bez zmeny čuchovej funkcie 9 a zlepšenie v zmysle hyposmie dosiahlo 7 pacientov. Žiadny nedosiahol normosmiu. Histopatologicky bolo predoperačne 9 pacientov s ťažkou intenzitou zápalu a 7 so strednou, pričom pooperačne - pacienti, ktorí mali ťažku intenzitu zápalu zostali aj naďalej anosmickí /n - 9/ a hyposmiu dosiahli len pacienti so strednou intenzitou zápalu /n - 7/ - tab.č.13.

Tab. č.14: Výsledky zmien čuchovej funkcie po FESS vo vzťahu k intenzite zápalu čuchovej a respiračnej sliznice

počas FESS		5 – 6 mesiacov po FESS		
intenzita		ľahká	stredná	ťažká

zápalu			A	H	N	A	H	N	A	H	N
ľahká	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	H	6	0	2	4	0	0	0	0	0	0
	N	7	0	0	7	0	0	0	0	0	0
stredná	A	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0
	H	15	0	2	2	0	7	4	0	0	0
	N	4	0	0	1	0	0	3	0	0	0
ťažká	A	9	0	0	0	0	0	0	9	0	0
	H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

A-anosmia, H-hyposmia, N-normosmia

Intenzita chronického zápalového procesu v čuchovom epiteli korelovala s intenzitou v respiračnom epiteli pred aj po FESS okrem šiestich anosmických pacientov s ťažkou intenzitou zápalu, u ktorých sa našli intenzívnejšie zápalové zmeny v respiračnom ako v čuchovom epiteli.

Pri zhodnotení výsledkov efektu FESS na čuchovú funkciu vo vzťahu k intenzite zápalu čuchovej a respiračnej sliznice sme zistili, že v skupine s ľahkým zápalom sa zo 6 hyposmických pacientov zmenili na normosmických 4 a 2 zostali hyposmickí pri pooperačne nezmenenej intenzite zápalu. V skupine so stredným zápalom sa stali z 15 hyposmických pacientov 2 normosmickí a 2 zostali hyposmickí, pričom došlo u všetkých 4 k pooperačnej zmene intenzity zápalu na ľahkú. 7 anosmických pacientov tejto skupiny sa pooperačne stali hyposmickými, ale nebola u nich pozorovaná zmena intenzity zápalu. V skupine s ťažkým zápalom, v ktorej bolo 9 anosmických pacientov z toho 6 pacientov s intenzívnejším zápalom v respiračnej sliznici ako v olfaktorickej nedošlo pooperačne ku zlepšeniu čuchovej dysfunkcie ani ku zmene intenzity zápalového procesu – tab.č.14. Stupeň degenerácie čuchového epitelu v zmysle chaotického usporiadania buniek a prerastanie respiračného epitelu do miest pôvodného čuchového epitelu bolo extenzívne u všetkých pacientov s ťažkým zápalom a perzistujúcou anosmiou. Pacienti, ktorí pooperačne dosiahli zlepšenie čuchu a redukciu zápalových zmien mali viditeľnú čiastočnú alebo

počínajúcu pravidelnosť v usporiadaní buniek. Pravidelné zoradenie buniek je obrazom normálneho čuchového epitelu.

Mc Nemar-Bowker testom symetrie bolo dokázané signifikantné zlepšenie intenzity zápalu / $p = 0,025$ / a čuchovej funkcie / $p = 0,0002$ / po FESS – tab.č.15 a. Chí-kvadrát testom nezávislosti sa nepreukázala korelácia medzi zmenou intenzity zápalu a zmenou čuchovej funkcie – tab.č.15 b.

Tab. č.15 a: Štatistická významnosť

**intenzita zápalu pred FESS \* intenzita zápalu po FESS Crosstabulation**

			intenzita zápalu po FESS			Total
			1	2	3	
intenzita zápalu pred FESS	1	Count	13	0	0	13
		% of Total	27,1%	,0%	,0%	27,1%
	2	Count	5	21	0	26
		% of Total	10,4%	43,8%	,0%	54,2%
	3	Count	0	0	9	9
		% of Total	,0%	,0%	18,8%	18,8%
Total	Count	18	21	9	48	
	% of Total	37,5%	43,8%	18,8%	100,0%	

1 - ľahká intenzita, 2 - stredná intenzita, 3 - ťažká intenzita

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
McNemar-Bowker Test	5,000	1	<b>,025</b>
N of Valid Cases	48		

**čuchová funkcia pred FESS \* čuchová funkcia po FESS Crosstabulation**

			čuchová funkcia po FESS			Total
			1	2	3	
čuchová funkcia pred FESS	1	Count	11	0	0	11
		% of Total	22,9%	,0%	,0%	22,9%
	2	Count	10	11	0	21
		% of Total	20,8%	22,9%	,0%	43,8%
	3	Count	0	7	9	16
		% of Total	,0%	14,6%	18,8%	33,3%
Total	Count	21	18	9	48	
	% of Total	43,8%	37,5%	18,8%	100,0%	

1- normosmia, 2 - hyposmia, 3 - anosmia

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
McNemar-Bowker Test	17,000	2	<b>,0002</b>
N of Valid Cases	48		

Tab.č.15 b: Štatistická významnosť

**zmena intenzity zápalu \* zmena čuchovej funkcie Crosstabulation**

		zmena čuchovej funkcie		Total	
		0	1		
zmena intenzity zápalu	0	Count	28	15	43
		% of Total	58,3%	31,3%	89,6%
	1	Count	3	2	5
		% of Total	6,3%	4,2%	10,4%
Total		Count	31	17	48
		% of Total	64,6%	35,4%	100,0%

**zmena intenzity zápalu \* zmena čuchovej funkcie Crosstabulation**

		zmena čuchovej funkcie		Total	
		0	1		
zmena intenzity zápalu	0	Count	28	15	43
		% within zmena intenzity zápalu	65,1%	34,9%	100,0%
	1	Count	3	2	5
		% within zmena intenzity zápalu	60,0%	40,0%	100,0%
Total		Count	31	17	48
		% within zmena intenzity zápalu	64,6%	35,4%	100,0%

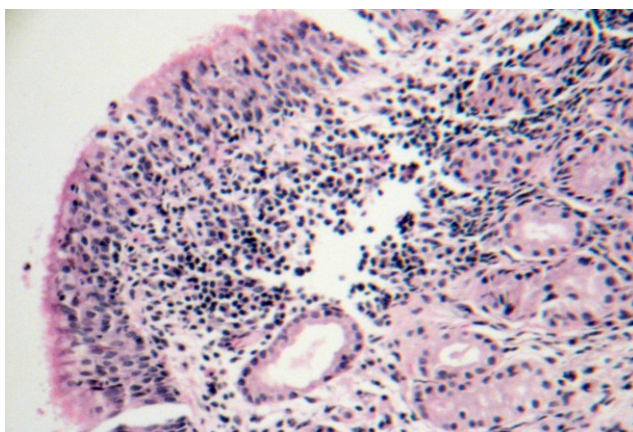
### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,051 <sup>b</sup>	1	,821	
Continuity Correction <sup>a</sup>	,000	1	1,000	
Fisher's Exact Test				1,000
N of Valid Cases	48			

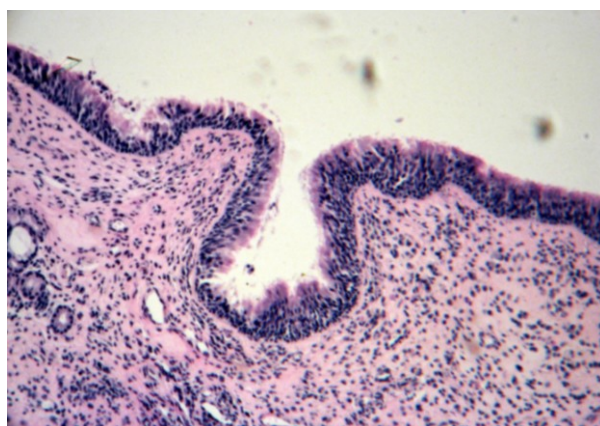
a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,77.

Niektoré predoperačné a pooperačné histopatologické vzorky zobrazuje nasledovná obrazová príloha.

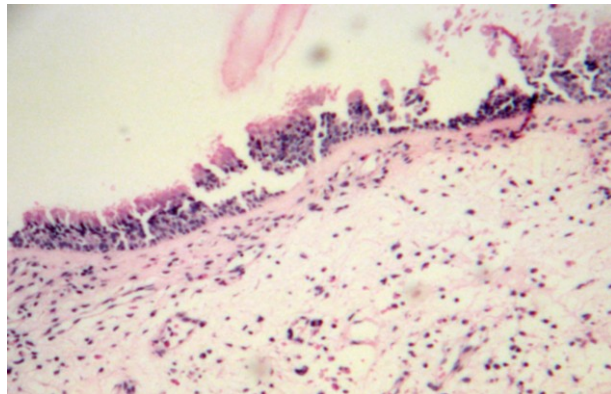


Obr. 1a Vzorka nosovej sliznice pokrytá čuchovým epitelom. Lamina propria je vyplnená stredne denzným chronickým zápalovým infiltrátom, ktorý roztláča seromucinózne žliazky. Zápalová celulizácia preniká aj do epitelu. Predoperačný čuchový test – hyposmia

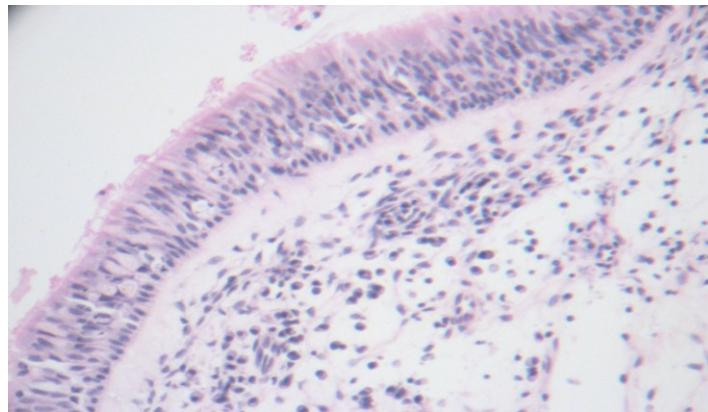


Obr. 1b Vzorka nosovej sliznice so stredne denzným chronickým zápalovým infiltrátom a atrofiou čuchového epitelu. Zápalový infiltrát v lamina propria je

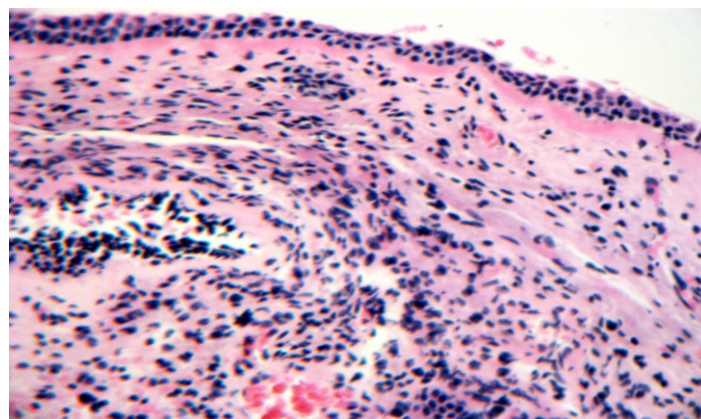
lymfoplazmocytárny s minimálnym množstvom eozinofilov. Pooperačný čuchový test – hyposmia



Obr. 2a Vzorka nosovej sliznice s ľahko denzným chronickým zápalom čuchovej sliznice, výrazným podielom eozinofilov v zápalovom infiltráte a edémom lamina propria. Predoperačný čuchový test – hyposmia

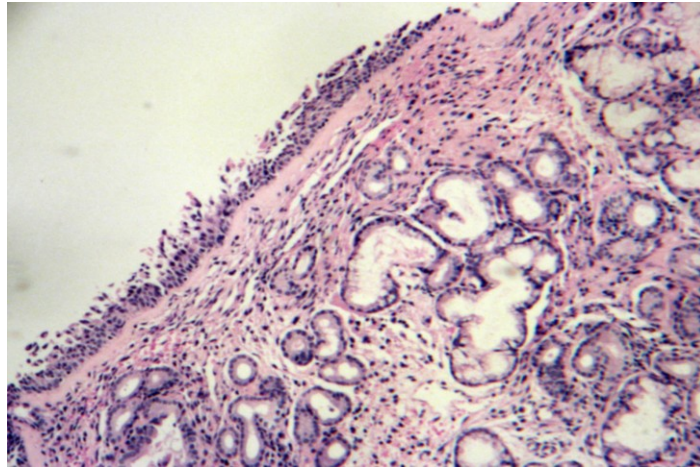


Obr. 2b Vzorka nosovej sliznice so zachyteným rozhraním čuchového (vpravo) a respiračného (vľavo) epitelu. Lamina propria je edematózna s riedkym lymfoplazmocytárnym infiltrátom (ľahko denzný chronický zápal). Pooperačný čuchový test – normosmia

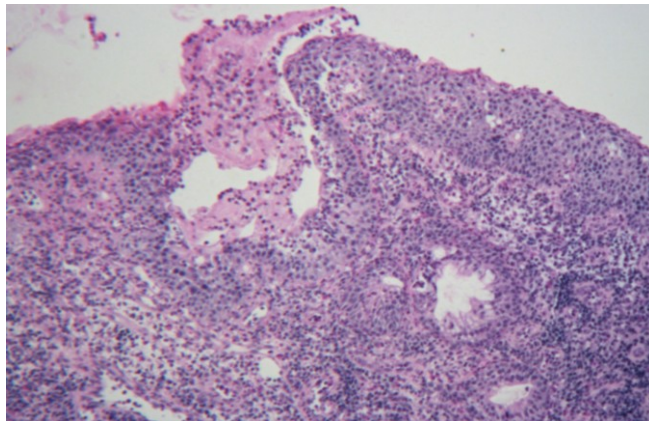




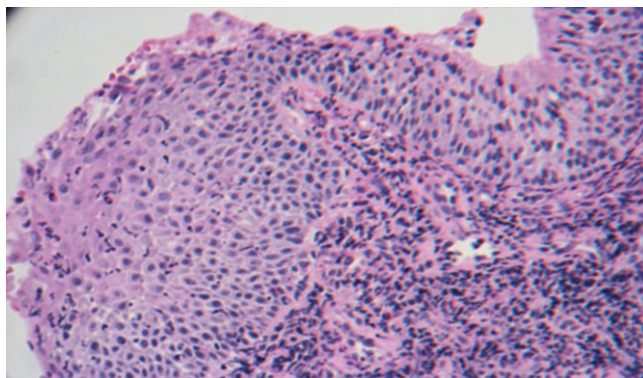
Obr. 3a Vzorka nosovej sliznice so stredne denzným chronickým zápalom sliznice a ťažkou atrofiou čuchového epitelu. Predoperačný čuchový test – anosmia



Obr. 3b Vzorka čuchovej sliznice so stredne denzným chronickým zápalom čuchovej sliznice, alterovaným epitelom a zmnôženými seromucinóznymi žliazkami v lamina propria. Pooperačný čuchový test- hyposmia



Obr. 4a Vzorka nosovej sliznice s ťažkým denzným chronickým zápalom čuchovej sliznice, zápalovou exsudáciou a skvamóznou metapláziou epitelu. V lamina propria je zmiešaný zápalový infiltrát s účasťou eozinofilov. Predoperačný čuchový test - anosmia



Obr.4b Vzorka nosovej sliznice s ťažko denzným chronickým zápalom čuchovej sliznice s neutrofilmi prenikajúcimi do metaplastického dlaždicového epitelu (vľavo). Vpravo je zachovaný pôvodný čuchový epitel. Pooperačný čuchový test - anosmia

## 7. Diskusia

Väčšina publikácií zaoberajúcich sa klinickými aspektami CHRS sa zameriava na respiračné ťažkosti pacientov t.j. nosovú obštrukciu, hypersekréciu a kraniofaciálnu bolesť, zatiaľ čo čuchovej funkcii sa venuje menší záujem (5,83). Výskyt poruchy čuchu pri CHRS sa udáva v širokom rozpätí od 14 do 70 % (11). Podľa dotazníkov nášho súboru predoperačne zaregistrovalo čuchovú dysfunkciu 58,1 % pacientov, ktorá sa objavila v časovom rozsahu od 6 mesiacov do 10 rokov pred FESS. Pozoruhodné bolo porovnanie predoperačného samohodnotenia čuchovej funkcie dotazníkom s výsledkami vyšetrenia čuchovým testom, kde sa ukázalo nesprávne pozitívne hodnotenie v 34,3 % a nesprávne negatívne v 2,9 % .Tento údaj nás vedie k záveru, že pri hodnotení stavu čuchovej funkcie pred operáciou má čuchový test svoj význam a vychádzať len z údajov pacienta je zavádzajúce. Delank vo svojej svojej štúdii početnejšieho súboru udáva nesprávne pozitívne samohodnotenie až v 83 %, čo sa v literatúre zaradzuje medzi najvyššie (11). V našom súbore sme predoperačne nezaznamenali pacienta s polypózou v skupine č.2, ktorý by mal normosmiu, pričom pacienti s rozsiahlou polypózou /Levin-May- 4/ mali anosmiu v 75 % a hyposmiu v 25 %. Uvedené výsledky ukazujú, že existuje vzťah medzi rozsahom vnútronosovej polypózy a čuchovou dysfunkciou. Podobné výsledky boli dosiahnuté v prácach Cowarda (8), Delanka (11), Savovica (65).

Kern vo svojej štúdii pripisuje význam nadprodukcii sekréту Bowmanových žliaz spôsobenú chronickým zápalom, ktorá vedie k poruche jeho iónovej koncentrácie. Tým sa



naruší mikroprostredie čuchových neurónov, čím dôjde k poruche transdukcie pachových molekúl (39). Z nášho sledovania podporuje tento predpoklad výskyt predoperačnej anosmie u pacientov bez polypózy v 14,3 % a reziduálnej čuchovej funkcie u pacientov s rozsiahlou polypózou v 15 %. Význam vplyvu intenzity chronických zápalových zmien na čuchovú schopnosť dokazujú i pooperačné histopatologické výsledky aplikované na čuchovú funkciu, kde v skupine anosmických pacientov ani jeden nedosiahol normosmiu, hyposmiu len pacienti so strednou intenzitou zápalu a bez zmeny zostali pacienti s ťažkým stupňom zápalu napriek tomu, že bola odstránená polypóza a uvoľnil sa priestor pre transport odorantov do area olfactoria.

Doposiaľ sa nepodarilo potvrdiť priamu koreláciu medzi intenzitou zápalových zmien v čuchovej a respiračnej sliznici pri CHRS a stupňom čuchovej dysfunkcie (39). Chí-kvadrát testom nezávislosti sme taktiež nepotvrdili koreláciu medzi intenzitou zápalových zmien a stupňom čuchovej dysfunkcie. V súbore sa vyskytli napr. pacienti so strednou intenzitou zápalu, ktorí mali rozličnú čuchovú ostrosť – od normosmie až po anosmiu. Po FESS zostala časť hyposmických pacientov s ľahkou a strednou intenzitou zápalu naďalej hyposmická a časť sa stala normosmickou bez zmeny histopatologického obrazu.

Pokiaľ pri akútnej rinosinuitíde je príčinou čuchovej dysfunkcie zníženie prúdenia vzduchu do area olfactoria na podklade akútnej zápalovej obštrukcie a výrazného slizničného edému, tak pri CHRS zohrávajú úlohu agresívne zápalové zmeny respiračného epitelu, pričom čuchový epitel môže byť intaktný alebo zápalovo zmenený (63). Bioptické vzorky nášho súboru potvrdili uvedené závery len čiastočne lebo sa nevyskytla vzorka, v ktorej by bol čuchový epitel intaktný. Holbrook vo svojej štúdii uvádza, že jednotlivci, u ktorých príčinou čuchovej dysfunkcie bola CHRS mali v histologickom obraze degeneratívne zmeny nervových fasciklov (64), čo v našom súbore imunohistochemickým farbením NSE nebolo možné potvrdiť, pretože táto metóda poskytovala len informácie o prítomnosti a neprítomnosti receptorových neurónov čuchových buniek (13). Jafek predpokladá, že trvalá porucha čuchovej funkcie vzniká ireverzibilným poškodením čuchových receptorov metaplastickými a fibróznymi zmenami, ktoré sú následkom rekurentných infekcií v čuchovom epiteli (34). Ireverzibilitu zápalových zmien čuchového epitelu u anosmických pacientov je možné posúdiť klinickým prednisonovým testom / 60mg prednisonu v postupne znižujúcej sa dávke o 5mg/deň/. Ak po uvedenej dávke nedôjde k čiastočnému zlepšeniu

čuchu predpokladajú sa extenzívne ireverzibilné zápalové zmeny (4). Test by mohol zohrávať úlohu v prognóze čuchovej dysfunkcie po FESS.

Blokádu prúdenia vzduchu spôsobuje najmä polypóza a anatomické chyby nosa. I keď stredný nosový priechod je typickým miestom výskytu polypózy, 1/3 všetkých polypózných lézií vychádza z čuchovej zóny nosa (58). Význam FESS pre čuchovú a respiračnú funkciu nosa je v kompletnom odstránení polypózy a vytvorení primeranej drenáže a ventilácie, pretože area olfactoria môže byť blokováná nielen z vlastného miesta, ale aj z miesta typického výskytu polypov.

O vplyve alergickej obštrukcie na čuchovú funkciu hovorí Klimekova štúdia, v ktorej čuchovým testom /CCRC/, rinomanometricky a vyšetrením ECP markeru /aktivátor zápalových buniek/ v nosovom sekréte vyšetroval pacientov s alergickou rinitídou pred a počas sezóny. Prišiel k záveru, že subjektívny pocit nosovej obštrukcie nekoreluje s čuchovou dysfunkciou a zápalové zmeny čuchového epitelu zohrávajú významnejšie postavenie v patomechanizme alergickej čuchovej dysfunkcie ako respiračná dysfunkcia (14).

Friedman sa zaoberal čuchovou dysfunkciou v spojitosti s parciálnou resekciou strednej lastúry alebo jej medializáciou vytvorením synechie pod strednou časťou strednej lastúry u hyposmických pacientov s CHRS . Na základe porovnania výsledkov dotazníka a čuchového testu UPSIT pred a po EES potvrdil zlepšenie čuchovej dysfunkcie, ale nie významného charakteru (24, 25).

Leopold publikoval výsledky štúdie, v ktorej porovnával vzťahy medzi anatóniou nosa a čuchovou funkciou použitím CT PND a čuchových testov OCM, SIT. Odlišne od Friedmana zistil, že objem priestoru medzi strednou časťou strednej lastúry a septom na rozdiel od iných priestorov nosa je v priamej korelácii s čuchovou funkciou. Čím je priestor väčší, tým je lepšia čuchová ostrosť (24). Prítomnosť concha bullosa alebo hypertrofiie strednej lastúry môže kriticky zasahovať do uvedeného priestoru a blokovat prístup odorantov.

Vokurka a Kimmelman uvádzajú, že k poruche čuchovej funkcie pri FESS môže dôjsť iatrogénne poškodením čuchového epitelu (41,84). Briner a kol. vyhodnocovali poškodenie čuchovej funkcie dotazníkom a SD Testom 6 mesiacov po endoskopickej sinus chirurgii v skupine 35 pacientov. Potvrdili zníženie čuchovej funkcie u 1 pacienta / 3 % / (4). V našom súbore sa nevyskytol pacient, ktorý by mal zhoršenú čuchovú funkciu následkom FESS.

Kern dokázal vo svojej štúdií vysoké hladiny enzýmu apoptózy / caspase-3/ v olfaktorických neurónoch čuchového epitelu pacientov s CHRS, ktorý sa aktivuje mediátormi zápalu uvoľnenými lymfocytmi, makrofágmi a eosinofilmi (38). Takto spôsobená predčasná aktivácia apoptózy by mohla vysvetliť senzorickú príčinu čuchovej dysfunkcie pri CHRS zánikom alebo redukciou čuchových receptorových buniek.

Cain sa vo svojej práci zaoberal výskytom anosmie a hyposmie u pacientov s CHRS. Identifikačným testom a meraním prahu čuchu zistil dominanciu anosmie nad hyposmiou (7).

FESS je dnes široko akceptovaná metóda v liečbe CHRS a nosovej polypózy (3,33,69,92). Cieľom je vytvorenie podmienok pre regeneráciu a fyziologickú funkciu respiračnej a olfaktorickej sliznice. Len málo štúdií však vyhodnocuje výsledky liečby čuchovej dysfunkcie prostredníctvom FESS ( 64 ). Z pozorovaní Messerklingera vyplynulo, že limitované výkony v oblasti ostiomeatálnej jednotky viedli k reštitúcii aj masívnych patologických zmien sliznice dutín (70).

Z výsledkov našej štúdie predpokladáme, že vplyv FESS na reštitúciu konduktívnej poruchy čuchu spočíva predovšetkým v uvoľnení prístupovej cesty odorantov do area olfactoria. Názor podporujú aj práce Wiganda, Hosemanna a Louryho s Kennedym ( 30,55,91). Transdukcia odorantov a ich senzorické vnímanie pri CHRS závisí od intenzity zápalových zmien v čuchovom epiteli, ktoré korelovali vo väčšine prípadov s intenzitou zápalových zmien v respiračnom epiteli. Koreláciu zápalových zmien oboch epitelov potvrdil aj Kern (39). Ich ovplyvnenie prostredníctvom FESS a lokálnych kortikosteroidov nie je v niektorých prípadoch jasné, o čom svedčí skupina anosmických pacientov s ťažkou intenzitou chronického zápalu, u ktorých napriek uvoľneniu transportnej cesty nedošlo k zlepšeniu čuchu a zmenšeniu intenzity zápalových zmien. Na druhej strane je skupina pacientov so strednou a ľahkou intenzitou zápalu, kde u jednej časti došlo k zlepšeniu vnímania odorantov a zmenšeniu intenzity zápalových zmien po FESS a u druhej nenastali zmeny v oboch parametroch. Predpokladáme, že svoju úlohu v tomto prípade zohráva rozsah degeneratívnych zmien v čuchovom epiteli a prerastanie respiračného epitelu do oblasti pôvodného čuchového epitelu. Uvedený predpoklad uvádzajú aj štúdie Leeho (53) a Wanga N. (87).

Pooperačné zlepšenie čuchovej dysfunkcie sa dosiahlo u 40,4 % pacientov a normosmia sa vyskytla v 24,8 %. Najväčší efekt bol zistený v skupine predoperačne anosmických pacientov /63,9 %/, aj keď ani jeden nedosiahol normosmiu. V skupine č.1 bolo zlepšenie v 50 % a v skupine č.2 v 35 %., čo svedčí o výraznejšom účinku FESS v skupine pacientov s menšou intenzitou chronického zápalu, menším rozsahom polypózy a CT verifikovaných zápalových zmien. Porovnanie dosiahnutého zlepšenia čuchovej dysfunkcie po FESS s inými autormi uvádza tabuľka č.16 (11,19,23,86,88).

Kombinácia FESS s aplikáciou lokálnych kortikosteroidov predstavuje efektívnu metódu liečby čuchovej dysfunkcie pri CHR. Vplyv lokálnych kortikosteroidov /LKS/ spočíva hlavne v priaznivom inhibičnom účinku na migráciu a funkciu zápalových bunkových elementov, predovšetkým eozinofilných leukocytov (69). Pri porovnaní s liečbou celkovými kortikosteroidmi sa pozitívne hodnotí najmä metabolická bezpečnosť LKS bez nežiadúcich sprievodných systémových účinkov, s čím sa stotožňujú aj Jankowski (37) a Folia (23) vo svojich prácach.

Vo svetovej literatúre sme sa stretli s rôznymi druhmi subjektívnych čuchových testov /CC-SIT, T&T, CCCRC.../, ktoré sú vytvorené na základe všeobecne uznávaných testov UPSIT a Sniffin´sticks (17,69,78,80). Výhodami nami použitých farebných perfémovaných fixov k čuchovému testu je ekonomická a časová nenáročnosť, dostupnosť v bežných obchodoch a možnosť viacnásobného použitia v jednom teste. Medzi hlavné nevýhody patrí malý počet testovacích fixov a umelý charakter pachových látok. Nejasnosťou naďalej zostáva nemožnosť určenia, či ide o stimuláciu n. trigeminus alebo n. olfactorius pachovými molekulami, keďže náplne fixov sú výrobným tajomstvom (47, 81).

Z objektívnych metód vyšetrenia čuchovej funkcie, ktoré nie sú dostupné na Slovensku, patria k najnovším funkčná magnetická rezonancia /fMR/ a Single Photon Emission Computed Tomography /SPECT/ (15,27). K správnej interpretácii čuchových evokovaných potenciálov /OEP/ prispeli Kopal a Hummel tým, že na základe rozdielnych odpovedí na EEG podľa miesta snímania rozdelili potenciály vyvolané stimuláciou n. trigeminus a n. olfactorius (45,69).

Tab.č. 16: Dosiahnuté zlepšenie čuchovej dysfunkcie po FESS iných autorov (17,19,86,88)

Autor	pooperačné zlepšenie v %
Flemming	39
Williams	40
Bagatella	41
Downey	52
Wang H.	71,9
Wang X.	61,3
Delank	61
Folia	51
Hosemann	78

## 8. Záver

Z výsledkov našej štúdie je možné konštatovať, že FESS pri riešení CHRS prináša nielen zlepšenie respiračnej funkcie nosa, ale aj čuchovej dysfunkcie. McNemarovým štatistickým testom symetrie sa zistilo signifikantné zlepšenie čuchovej funkcie a zníženie intenzity zápalových zmien po FESS. Predpokladá sa, že z multifaktoriálnych príčin čuchovej dysfunkcie pri CHRS ovplyvní FESS predovšetkým transportnú, uvoľnením prístupovej cesty pre odoranty k čuchovej oblasti nosa. Obnovenie drenáže a ventilácie PND vytvorí pravdepodobne podmienky pre reštitúciu čuchového a respiračného epitelu, čo sa prejaví v zmene intenzity chronického zápalu a následne k ovplyvneniu senzorickej a transdukčnej príčiny čuchovej dysfunkcie. Z nášho pozorovania je možné tento predpoklad potvrdiť len u niektorých pacientov s ľahkou a strednou intenzitou zápalu, u ktorých po FESS došlo k zlepšeniu čuchovej dysfunkcie i k histologicky verifikovanej redukcii zápalovej infiltrácie respiračného a čuchového epitelu. V protipóle stojí skupina pacientov s ťažkou intenzitou zápalu a anosmiou, u ktorých nenastala zmena v čuchovej ostrosti a intenzite zápalu napriek vytvoreniu priaznivých podmienok pre reštitúciu sliznice po FESS. Svoju negatívnu úlohu pri

perzistujúcej anosmii zohrávajú degeneratívne zmeny čuchového epitelu a pravdepodobne predčasne začínajúca apoptóza buniek vyvolaná chronickým zápalovým procesom.

Z histopatologického hľadiska najlepšie výsledky v zlepšení čuchovej dysfunkcie boli v skupine s ľahkým a stredným stupňom intenzity zápalu. Z klinického hľadiska sa dosiahol kvalitnejší efekt FESS u pacientov s menším rozsahom chronického zápalu a nosovej polypózy.

Vyšetrenie čuchovej funkcie pred chirurgickou liečbou nosa a PND nadobúda na dôležitosť z medicínsko-právneho bodu pohľadu (47,56,73).

## 9. Summary

One hundred and five patient with the chronic rhinosinusitis /CHRS/ were observed, smell impairment and histopathological changes before and after FESS were examined. Smell impairment was analyzed using a questionnaire and a smell identification and discrimination tests. Histopathological changes were evaluated from biopsies at the time of FESS and 5 to 6 months later.

The differences between preoperative smell evaluation and smell testing showed 34,3 % difference, which shows the importance of smell function testing, subjective evaluation can be misdirecting.

Preoperatively the smell impairment was present at 58,1 % of patients, 55,2 % with hyposmia, 34,3 % with anosmia. 40,4 % showed postoperative improvement. None of the

patient in the survey showed any lowering of the smell function after FESS, 24,8 % patients gained normal sense of smell. There is a presence of smell impairment in patients with CHRS, FESS improves to smell function to some extent. There is correlation between the nasal polyposis and degree of smell impairment. Middle concha turbinoplasty can influence the smell impairment by changing the inhaled air direction or by potential epithelium damage, which was not confirmed in our survey,

The occurrence of olfactory dysfunction is by pre-operative of CHRS higher and first of all the FESS influences a transport cause of a olfactory failure (e.g. nasal polyp removal). The influence of a transduction and a sensory cause is to a certain extent depending on a chronic inflammation degree of an olfactory and a respiratory epithelium change. We suppose that the revival of a conductive olfactory failure will be achieved after a partial chronic inflammation reduction following an appropriate drainage and nasal ventilation and paranasal sinuses with the help of FESS.

#### **10. Zoznam publikovaných prác autora k uvedenej problematike**

- P. Lukášek, J. Machynová: Príspevok sinuskopie k diagnostike a terapii chorôb vedľajších nosových dutín /Otolaryngologie a foniatrie č. 2, 1994/
- P. Praženica, P. Lukášek, P. Mazúr: Možnosti a riziká anestézie pri endoskopickej endonazálnej chirurgii / Otolaryngologie a foniatrie č. 50, 2001 /

- P. Lukášek, P. Žabka: Otitis media secretorica /OMS/ - komplikácia FESS ? /Choroby hlavy a krku č. 1, 2003/
- P. Žabka, P. Lukášek: Non Hodgkinov lymfóm PND –kazuistika /Choroby hlavy a krku č. 3 - 4, 2004/
- P.Lukášek, I. Vlčková, P. Rác: Analýza čuchovej dysfunkcie pri chronickej rinosinuitíde pred a po FESS /Choroby hlavy a krku č. 3 - 4, 2006/

## **11. Zoznam použitej literatúry**

1. Axel, R., Buck, L.B.: Odorant receptors and the organisation of the olfactory system. Cell, 65, 1991, s. 175 – 187.



2. Barta, T.: Nosová polypóza – diagnostika a liečba. *Otorinolaryngol. chir. hlavy a krku*, 2, 2007, s. 62- 67.
3. Berger, C., Kattan, A., Bernheim, J., Ophir, D.: Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope*, 112, 2002, s. 738 - 745.
4. Briner, H. R., Simmen, D., Jones, N.: Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin. otolaryngol.* 28, 2003, s. 417 - 419.
5. Burkitt, PR., Yong, B., Heath, JW.: *Wheater's Functional Histology 3rd Ed.*, 1993, Fig.12.3, s. 223.
6. Cain, W.S.: Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J.*, 68, 1989, s. 322 - 328.
7. Cain, W.S.: To know with the nose: keys to odour identification. *Science*, 203, 1979, s. 467- 470.
8. Coward, B.J. et al.: Hyposmia in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin Immunol* 91, 1993, s. 747 – 751.
9. Dalton, P.: Olfaction and anosmia in rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.*, 4, 2004, s. 230 - 236.
10. Deems, D. A. et al. : Smell and taste disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 1991, s. 519- 528.
11. Delank, K.W., Stoll, W.: Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology*, 36, 1998, s. 15 - 19.
12. Delank, K.W., Stoll, W.: Sense of smell before and after endonasal surgery in chronic sinusitis with polyps. *HNO*, 42, 1994, s. 619 - 623.
13. Dhong, H.J., Kirn, H.Y., Ha, B.S.: Histologic changes to olfactory epithelium in hypothyroid rats. *Otolaryngol. Head Neck Surgery*, 129, 2003, s. 24 - 32.
14. Di Lorenzo, C. et al.: Measurement of inflammatory mediators of mast cells and eosinophils in native nasal lavage fluid in nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol*, 125, 2001, s. 164 - 175.
15. Di Nardo, W., Di Girolamo, S., Galli, A., Meduri, G., Paludetti, G., De Rossi, G.: Olfactory function evaluated by SPECT. *Am. J. Rhinol.*, 14, 2000, s. 57 - 61.
16. Doty, L. R., Mishra, A.: Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 111, 2001, s. 409 - 421.
17. Doty, L. R., Marcus, A., Lee, W.W.: Development of the 12 - Item Cross-Cultural Smell Identification Test / CC- SIT/. *Laryngoscope*, 106, 1996, s. 353 - 356.
18. Doty, R .L. et al.: *Causes of olfactory and gustatory disorders*. Rawen Press, New York , 1991, s. 449 - 462.
19. Downey, L.L., Jacobs, J. B., Lebowitz, R. A.: Anosmia and chronic sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 115, 1996, s. 24 - 28.
20. Egawa, M.: Olfactory disturbance caused by chronic sinusitis. *Nip Jib Gak Kaiho* 98, 1995, s. 843 - 854.
21. Eroschenko, VP.: *Di Fiore's Atlas of Histology 7th Ed.*, 1993, Plate 81, Fig. 2, s. 213.

22. Feron, F., Perry, C., McGrath, J.J., Mackay-Sim, A.: New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124, 1988, s. 861 - 866.
23. Folia, M., Lombard, L., Verges, S., Percodani, J., Pessey, J. J., Serrano, E.: Nasal polyposis: long term functional results in 203 patients treated by ethmoidectomy combined with intranasal corticotherapy. *Rev Laryngol Otol Rhinol.*, 124, 2003, s. 105 - 110.
24. Friedman, M., Caldarelli, D. D., Venkatesan, T. K., Lee, Y.: Endoscopic sinus surgery with partial middle turbinate resection : Effect of olfaction. *Laryngoscope*, 106, 1996, s. 977 - 981.
25. Friedman, M., Tanyeri, H., Landsberg, R., Caldarelli, D.: Effects of middle turbinate medialization on olfaction. *Laryngoscope*, 109, 1999, s. 1442 - 1445.
26. Goodspeed, R.B. et al.: Chemosensory dysfunction: Clinical evaluation result from taste and smell clinic. *Postgrad Med* 81, 1987, s. 251 - 260.
27. Gudziol, H., Forster, G.: Zur Durchführung präoperativer Riechtests aus medicolegaler Sicht. *Laryngorhinootologie*, 81, 2002, s. 586 - 590.
28. Haruna, S., Otori, H., Moriyama, H., Nakanishi, M.: Olfactory dysfunction in sinusitis with infiltration of numerous activated eosinophils. *Auris Nasus Larynx*, 33, 2006, s. 23 - 30.
29. Henkin, R.: Olfaction in human disease. *GM English Otolaryngology*, 2, 1981 s. 1 - 39.
30. Hosemann, W. et al.: Olfaction after endoscopic endonasal ethmoidectomy. *Am J Rhinol*, 7, 1993, s. 11 - 15.
31. Hummel, T., Knecht, M., Kobal, G.: Peripherally obtained elektrophysiological responses to olfactory stimulation in man : electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brian Res*, 717, 1996, s. 160 - 164.
32. Hybášek, I., Vokurka, J.: *Koncepce a užití funkční endonazální chirurgie. 4. verzia skript*, Hradec Králové, 1993
33. Iro H., Mayr, S., Wällisch, C., Schick, B., Wigand, M.E.: Endoscopic sinus surgery: Its subjective medium-term outcome in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 43, 2004, s. 200 - 206.
34. Jafek, B.W., Murrow, B.: Olfaction and endoscopic sinus surgery. *Ear, Nose and Throat J.*, 73, 1994, s. 548 - 552.
35. Jafek, B.W., Murrow, B., Michaels, R., Restrepo, D., Linschoten, M.: Biopsies of Human Olfactory Epithelium. *Chem Senses*, 27, 2002, s. 623 - 628.
36. Jafek, B.W., Eller, P.M., Johnson, E.W., Linschoten, M.R., Sheikali, S.: Histopathology of the olfactory mucosa. In: *Mc Caffrey TV, ed. Rhinologic Diagnosis and Treatment*. Thieme New York, 1997, s. 1 - 31.
37. Jankowski, R., Bodino, C.: Olfaction in patient with nasal polyposis : effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection / nasalisation/. *Rhinology*, 41, 2003, s. 220 - 230.

38. Kern, R.C., Conley, D. B., Haines, G.K., Robinson, A. M.: Pathology of the olfactory mucosa: Implications for the treatment of the olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 114, 2004, s. 279 – 285.
39. Kern, R. C.: Chronic sinusitis and anosmia: Pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*, 110, 2000, s. 1071 – 1077.
40. Kern, R.C., Conley, D.B., Haines, G.K., Robinson, A.M.: Treatment of olfactory dysfunction, II : studies with minocycline. *Laryngoscope*, 114, 2004, s. 2200 - 2204.
41. Kimmelman, C. P.: The risk to olfaction from nasal surgery. *Laryngoscope*, 104, 1994, s. 981 - 988.
42. Klika, E., Vacek, Z.: *Histologie*. Avicenum. Praha, 1974, 425 s.
43. Klimek, L.: Sense of smell in allergic rhinitis. *Pneumologie*, 52, 1998, s. 196 - 202.
44. Klimek, L., Rasp, C.: Cell activation markers in rhinitis and rhinosinusitis 1. Eosinophilic cationic protein / ECP/. *Laryngorhinootologie*, 75, 1996, s. 665 - 670.
45. Kobal, G., Hummel, T.: Cerebral chemosensory evoked potential elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 71, 1988, s. 241 - 250.
46. Kobal, G., Hummel, T.: Human elektro-olfactograms and brain responses to olfactory stimulation. In: Laing, DG., Doty, R.L., Breipohl, W. odst. *The Human Sense of Smell.*, Berlin, Springer, 1992, s. 135 - 151.
47. Koizuka, I., Yano, H., Nagahara, M., Mochizuki, R., Seo, R., Shimada, K., Kubo, T., Nogawa, T.: Functional imaging of the human olfactory cortex by magnetic resonance imaging. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 56, 1994, s. 273 - 275.
48. Kol. autorů: *Učebnice fyziologie pro studující lékařství II.*, 2004, 688 s.
49. Kolmer, W., *Geruchsorgan, I.: Lage und Abgrenzung der Riechregion.* *Handbuch der mikroskopischen Anatomie der Menschen.* Berlin, Springer, 1927
50. Kopřiva, F, Zápalka, M.: Eozinofily a alergický zánět. *Alergie*, 1, 1999, s. 33 - 37.
51. Kuchynková, Z., Nyč, O., Pácová, H., Jandová, Z.: Chronická rinosinitida s nosními polypy a *Stafylococcus aureus*. *Otorinolaryngologie a foniatrie*, 4, 2007, s. 220 - 226.
52. Lamblin, C. et al.: Eosinophilic airway inflammation in nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 104, 1999, s. 85 - 92.
53. Lee, S.H. et al.: Olfactory mucosal findings in patients with persistent anosmia after endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 109, 2000, s. 720 - 725.
54. Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. CH., Knecht, M., Kobal, G.: Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*, 110, 2000, s. 417 - 421.
55. Loury, M. C., Kennedy, D. W.: Chronic sinusitis and nasal polyposis. In: TV Getchell et al. (Eds.) *Smell and Taste in Health and Disease.* Raven Press, New York, 1991, s. 517 - 528.
56. Lukášek, P., Vlčková, I., Rác, P.: Analýza čuchovej dysfunkcie pri chronickej rinosinitide pred a po FESS. *Choroby hlavy a krku*, 3 - 4, 2006, s. 27 - 32..

57. Lund, V. J., Kennedy, D. W.: Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 117, 1997, s. 35 - 40.
58. Masaki, M., Tanaka, Y.: Nasal polyps in the olfactory cleft. *Laryngoscope*, 108, 1998, s. 1243 - 1246.
59. Mc Caffrey, T.V.: *Rhinologic Diagnosis and Treatment*. Thieme New York – Stuttgart, 1997, 381 s.
60. Moran, D.T., Rowley, J.C., Jafek, B.W., Lovel, M.A.: The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J. Neurocytol.*, 11, 1982, s. 721 - 746.
61. Rasp, C., Thomas, P.A., Bujia, J.: Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and nonallergic rhinitis measured by eosinophilic cationic protein levels in native nasal fluid and serum. *Clin Exp Allergy*, 24, 1994, s. 1151 - 1156.
62. Reiser, J., Yau, K.W., Margolis, E.L.: Olfactory Marker Protein modulates cAMP kinetic of the odour-induced response in cilia of mouse olfactory receptor neurons. *J. Physiol*, 11, 2007 (Epub ahead of print)
63. Rombaux, P., Collet, S., Eloy, P., Ledeghen, S., Bertrand, B.: Smell disorders in ENT clinic. *B-ENT, Suppl 1*: 97 - 107, 2005, s. 108 - 109.
64. Rowe-Jones, J. M., Mackay, I. S.: A prospective study of olfaction following endoscopic sinus surgery with adjuvant medical treatment. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 22, 1997, s. 377 - 381.
65. Savovic, S., Pilija, V., Buljick, M., Kljajic, V., Lemajic, S.: Sense of smell in patients with bilateral nasal polyposis. *Med Pregl*, 57, 2004, s. 164 - 167.
66. Seiden, A. M., Smith, D.V.: Endoscopic intranasal surgery as an approach to restoring olfactory function. *Chem Sens*, 13, 1988, s. 736 - 739.
67. Seiden, A.M., Duncan, H.J.: The Diagnosis of a Conductive Olfactory Loss. *Laryngoscope*, 111, 2001, s. 9 - 14.
68. Shin, S. H., Lee, S.H., Jeong, H.S., Kita, H.: The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. *Laryngoscope*, 113, 2003, s. 1374 - 1377.
69. Sičák, M. a kol.: *Rinológia – choroby nosa a prinosových dutín*. Kozák-Press. Martin, 2006, 339 s.
70. Sičák, M. et al.: Význam endoskopických nálezov v hodnotení výsledkov endoskopickéj chirurgie prinosových dutín. *Choroby hlavy a krku*, 2, 1999, s. 26 - 28.
71. Sičák, M.: *Histologické aspekty funkčnej endoskopickéj chirurgie prinosových dutín*. Dizertačná práca, 2001, 85 s.
72. Smallman, L. A. et al.: Reduction of ciliary beat frequencies in vitro by sputum from patients with bronchiectasis: A serine proteinase effect. *Thorax* 39, 1984, s. 663 - 667.
73. Sogg, A.: Long-term results of ethmoid surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 98, 1989, s. 699 - 701
74. Spielberg, W.: Antroscopy of the maxillary sinus. *Laryngoscope* 32, 1992, s. 441 - 443.
75. Stammberger, H.: *Functional endoscopic nasal and paranasal sinus surgery – the Messerklinger technique*. BC Decker, Toronto- Philadelphia, 1989

76. Stammberger, H., Posawetz, W.: Functional endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol 47, 1990, s. 63 - 76.
77. Stammberger, H.: Endoscopic endonasal surgery- concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. II. Anatomic and pathophysiologic considerations. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg 94, 1986, s. 147 - 156.
78. Toledano, A. et al. : The Connecticut Chemosensorial Clinical Research Center olfaction test : value in healthy vollunteers. Acta otorrinolaringol Esp., 54, 2003, s. 678 - 685.
79. Vlčková, I.: Péče o pacienty s ASA syndromem. Dizertační práce, 2001, 73 s.
80. Vodička, J., Pellant, A.: Metody vyšetření čichu v klinické praxi. Otorinolaryngologie a foniatrie, 1, 2004, s. 7 - 10.
81. Vodička, J., Zajíčková, P., Šalandová, P.: Vyšetření čichu pomocí parfémovaných fixú. Odborný článok v tlači, 2004, 9 s.
82. Vodička, J., Zajíčková, P., Šalandová, J., Bačkovská, I.: Srovnání nadprahové olfaktometrie parfémovanými fixy s prahovým testováním čichu n-butanolem. Poster, 2004, 2 s.
83. Vodička, J., Pellant, A., Chrobok, V.: Screening of olfactory function using odourized markers. Rhinology, 45, 2007, s. 164 - 168.
84. Vokurka, J., Šlapák, I., Hybášek, I.: Endoskopické endonazální operace. Brno: LF UM, 1998, 116 s., Edice – Sborník prací Lékařské fakulty v Brně, č. 117.
85. Vokurka, J.: Shaver (mikrodebridor) v otorinolaryngologii. Otorinolaryngologie a foniatrie, 4, 2005, s. 175 - 186.
86. Wang, H., Zhang, W., Han, D., Zhou, B.: Measurement of nasal airway resistance and olfactory function before and after endoscopic sinus surgery. Zhonghua Er Bi Yan Hou Za Zhi, 37, 2002, s. 177 - 179.
87. Wang, N., Cheng, J., He, F., Zhang, M., Pan, Z., Zhang, X., Wang, S.: Ultrastructure changes of the olfactory epithelium of the patients suffering from dysosmia caused by the chronic sinusitis. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi., 36, 2001, s. 38 - 41.
88. Wang, X., Yin, J., Zhai, S.: Factors that affect the improvement of olfactory function after endoscopic sinus surgery in patients suffering from chronic sinusitis and/or nasal polyps. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi, 17, 2003, s. 609 - 611.
89. Wei, J. L., Kita H., Sherris, D. A., Kern, E. A., Weaver, A.: The chemotactic behavior of eosinophils in pacients with chronic rhinosinusitis. Laryngoscope, 113, 2003, s. 303 - 306.
90. Wigand, M.E.: Endoscopic Surgery of the Paranasal Sinuses and Anterior Skull Base. Thieme, International, Stuttgart, 1990, 152 s.
91. Wigand, M.E.: Transnasal, endoscopical sinus surgery for chronic sinusitis. II. Endonasal operation of maxillary antrum. HNO, 29, 1981 a, s. 263 - 269.
92. Wigand, M.E.: Transnasal, endoscopical sinus surgery for chronic sinusitis. III. Endonasal ethmoidectomy. HNO, 29, 1981 b, s. 287 - 293.