

# Obiektywne metody badania drożności nosa w ocenie donosowych prób prowokacyjnych alergicznych oraz wpływ spontanicznych zmian drożności nosa na ocenę tych prób

Objective methods of nasal airway assessment in monitoring of nasal allergen provocation. The impact of the nasal cycle on the result of the nasal provocation

Tomasz Gotlib<sup>1</sup>, Bolesław Samoliński<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Kazimierz Niemczyk

<sup>2</sup>Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

<sup>3</sup>Zakład Alergologii i Immunologii Klinicznej SPCSK w Warszawie, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 3: 177–185

## Streszczenie

Donosowa próba prowokacyjna z alergenem jest wartościową metodą stosowaną w diagnozowaniu i monitorowaniu leczenia alergicznego nieżytytu nosa. W publikacji przedstawiono zastosowanie rymetrii akustycznej i rymanometrii w rejestracji zmian drożności nosa w wyniku donosowej próby prowokacyjnej z alergenem i cyklu nosowego.

**Słowa kluczowe:** rymetria akustyczna, rymanometria, prowokacja alergenowa, cykl nosowy.

## Abstract

The nasal provocation test (NPT) with allergen is a valuable method of diagnosing and monitoring the treatment of allergic rhinitis. Objective methods of nasal airway assessment are used for measuring nasal congestion during the nasal provocation. The article describes the use of acoustic rhinometry and rhinomanometry in assessment of NPT and the impact of the nasal cycle on the result of the test.

**Key words:** acoustic rhinometry, rhinomanometry, nasal allergen provocation, nasal cycle.

## Wstęp

Subiektywne odczuwanie dolegliwości po kontakcie z alergenem w oczywisty sposób zależy od osobowości i nastroju pacjenta. Takie samo nasilenie objawów zmierzonych metodami obiektywnymi (np. obrzęk błony śluzowej) może wywoływać u różnych pacjentów odmienne wrażenie dyskomfortu. Ocena przeprowadzana przez lekarza (np. rynoskopowa) również nie jest obiektywna.

Wynika stąd potrzeba uwzględnienia badań niezależnych od indywidualnego osądu, obok odnotowania subiektywnych odczuć pacjenta lub badającego. Równoległa ocena poszczególnych objawów jest uzasadniona w związku ze zróżnicowaniem odpowiedzi na prowokację wśród pacjentów („kichacze”, „wydzielacze” oraz „blokerzy” [1]). Obiektywizacja badań ma szczególne znaczenie w orzecznictwie. W sposób obiektywny można podczas donosowych prób prowokacyjnych alergicznych (DPPA) policzyć liczbę kichnięć i ilość wydzieliny nosowej oraz zbadać drożność nosa i skład wydzieliny nosowej.

Do najczęściej stosowanych w praktyce obiektywnych metod badania drożności nosa należą: rymanometria (RMM), rymetria akustyczna (RA), ocena całościowego

---

**Adres do korespondencji:** Katedra i Klinika Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

przepływu powietrza, czyli badanie szczytowego przepływu powietrza przez nos podczas wdechu (*peak nasal inspiratory flow* – PNIF). Paradoksalnie wadą tych metod, nazywanych obiektywnymi, jest brak jednoznacznie uznanych i stosowanych norm (ich przekroczenie decyduje o uznaniu próby za dodatnią). Podstawowymi problemami utrudniającymi dotychczas ustalenie takich norm są spontaniczne zmiany drożności nosa i wpływ roztworu, w którym rozpuszczono alergen, na drożność nosa.

Spontaniczne zmiany drożności nosa polegają na naturalnych zmianach szerokości jam nosowych. Obserwacje tych zmian wykazały, że szerokość ta zależy od wypełnienia podśluzówkowych spłotów żylnych i ulega cyklicznym zmianom. Zjawisko to nazwano cyklem nosowym (CN) [2]. Stopniowemu zwężaniu się jednej jamy nosowej towarzyszy zwykle poszerzanie się przeciwnej. Większość autorów stosujących mało rygorystyczne metody klasyfikacji okresowości i naprzemienności cyklu stwierdziła, że klasyczny naprzemienny CN występuje u ok. 70% zdrowych dorosłych [3, 4]. Całkowita drożność nosa ulega jednocześnie mniejszym zmianom niż drożność lewej i prawej jamy nosa badanych oddzielnie.

Uważa się, że szczyt obrzęku po podaniu alergenu na błonę śluzową występuje u większości badanych ok. 20. min [5, 6]. Podczas prowokacji zwykle podaje się do nosa kilka dawek alergenu w zwiększających się stężeniach. W tym czasie może dojść do spontanicznego zmniejszenia się drożności nosa (po jednej stronie lub dla obu jam nosa), niezależnie od prowokacji.

Kolejną przeszkodą w standaryzacji DPPA jest różnorodność stosowanych wariantów podawania alergenu (jednostronny lub obustronny) i sposobów oceny. Po podaniu alergenu do obu jam nosa stwierdza się niesymetryczną reakcję obrzękową.

Jedna jama nosowa odpowiada większym obrzękiem. Stronę tę nazwano bardziej reaktywną. Część badaczy uznała, że należy oceniać prowokację, mierząc obrzęk po tej właśnie stronie. Inni, twierdząc, że większa reaktywność jednej ze stron jest wynikiem CN, proponowali ocenę nosa jako całości. Jednocześnie brak badań porównujących poszczególne warianty prowokacji utrudnia ujednolicenie zasad wykonywania DPPA w dotychczasowych konsensusach, np. Konsensusie Międzynarodowego Towarzystwa Rynologicznego (*International Rhinologic Society* – IRS) [7].

Należy rozróżnić DPPA na potrzeby diagnostyczne i naukowo-badawcze. Całkowita niedrożność nosa powoduje, że w większych grupach pacjentów wyniki badań są trudne do obróbki statystycznej (np. w badaniu monitorującym skuteczność immunoterapii swoistej). Całkowita niedrożność jednej lub obu jam nosa w przebiegu CN u pacjentów poza sezonem narażenia na alergen (bez innych nieżytów nosa) nie występuje jednak nigdy. Okazuje się to więc idealne potwierdzenie, że DPPA jest dodatnia (oczywiście jeśli po podaniu roztworu kontrolnego również nie wystąpiła całkowita blokada).

Poniżej omówiono szczegółowo podstawowe problemy standaryzacji DPPA na podstawie wyników badań oryginalnych oraz opublikowanych konsensusów. Poszczególne zagadnienia łączą się ze sobą ściśle, co, niestety, utrudnia ich zwarte i proste przedstawienie.

### Obiektywne metody badania drożności nosa stosowane w ocenie donosowych prób prowokacyjnych alergicznych

Najwcześniej upowszechnioną obiektywną metodą oceny drożności nosa była RMM aktywna przednia. Istnieje wiele niedogodności wiążących się ze stosowaniem tej metody w ocenie DPPA – u części pacjentów nie udaje się (szczególnie przed prowokacją) zarejestrować oporu dla ciśnienia 150 Pa, a niekiedy 100 Pa. Wyciek wodnistej wydzieliny po prowokacji utrudnia przylepienie plastra do nozdrzy [8].

Rynomanometrii aktywnej przedniej nie można wykonać z przyczyn technicznych, gdy jedna jama nosowa jest niedrożna, ze względu na brak możliwości odczytu ciśnienia lub przepływu powietrza. W jednym z opublikowanych konsensusów (grupy ekspertów niemieckich) zalecono wykonanie DPPA po stronie szerszej [9], ale ten sposób wydaje się niewłaściwy (patrz niżej). Grupa ekspertów IRS zaleca ocenę oporów dla ciśnień 150 Pa lub oporu Broomsa (miejsce przecięcia wykresu z okręgiem o promieniu 200 Pa) [7], ale nie podaje wartości, których przekroczenie świadczy o pozytywnym wyniku próby.

Nieco rzadziej stosowaną metodą oceny DPPA jest RMM aktywna tylna. Niestety, nie udaje się jej wykonać u ok. 20% badanych z uwagi na zamykanie sondy mierzącej ciśnienie w nosogardle przez podniebienie miękkie i wywoływanie przez sondę odruchu wymiotnego. Zaletą tej metody jest to, że podczas badania obie jamy nosowe nie muszą być drożne, a ocenę jednostronną można również przeprowadzić po zaklejeniu strony przeciwnej.

Rynometria akustyczna (RA) jest szybką, nieinwazyjną metodą badania drożności nosa, opartą na zjawisku odbicia fali akustycznej. Wynik badania przeprowadzonego metodą RA przedstawia się w formie krzywej odzwierciedlającej zmiany powierzchni przekroju poprzecznego jam nosowych w zależności od odległości od nozdrzy przednich. Na krzywej tej wyróżnia się załamki, którym odpowiadają konkretne powierzchnie przekroju poprzecznego. Pierwszy załamek odpowiada zastawce nosa i jest to załamek I lub 1. Odpowiadająca mu powierzchnia przekroju to CA-I lub CSA-1. Drugi załamek odpowiada okolicy głowy małżowiny nosowej dolnej (załamek C lub 2, powierzchnia przekroju: CA-C lub CSA-2) [10]. Podczas prowokacji najbardziej zmienia się CSA-2 oraz 3-centymetrowy odcinek za tym załamkiem [11].

W badaniach porównujących RA i RMM w ocenie DPPA Scadding, Kesavanathan, Pirila i Roithmann stwierdzili większą przydatność RA. Uzasadniano to większą czułością, szybkością wykonania badania, brakiem konieczności

ści tak ściślej współpracy jak podczas badania RMM, możliwością prowadzenia badania nawet w przypadku znacznego obrzęku błony śluzowej jam nosowych oraz przy całkowitej blokadzie jednej lub obu jam nosowych [12–15].

### Maksymalny przepływ powietrza przez nos podczas wdechu

Maksymalny przepływ powietrza przez nos podczas wdechu (*peak nasal inspiratory flow* – PNIF) jest stosunkowo prostą metodą pomiarową, którą zaczęto stosować do oceny DPPA całkiem niedawno. Podstawową zaletą tego badania jest jego dostępność. Stosuje się miernik szczytowego przepływu połączony z maską do wentylacji. Badanie to polega na wykonaniu głębokiego wdechu przy zamkniętych ustach.

Ganslmayer i wsp. stwierdzili dużą zgodność między wynikami oceny DPPA za pomocą PNIF i RA. Ustalili oni, że progowi zmniejszenia powierzchni przekroju po stronie, która odpowiedziała większym obrzękiem w badaniu RA, równemu –29%, odpowiada zmniejszenie przepływu o 26% w badaniu PNIF [16]. Wadą badania jest możliwość aspiracji alergenu do dolnych dróg oddechowych.

Na podstawie analizy danych z piśmiennictwa wyda się, że wartości progowe dla pozytywnego wyniku DPPA (z użyciem PNIF) powinny wynosić 27% w stosunku do wartości po podaniu roztworu kontrolnego oraz powyżej 3 pkt w skali nasilenia objawów (wg Bacherta [9]) lub 50% w stosunku do wartości po podaniu roztworu kontrolnego nawet bez przekroczenia 3 pkt w skali nasilenia objawów.

### Różne schematy donosowej próby prowokacyjnej alergicznej ocenianej obiektywnymi badaniami drożności nosa

#### Prowokacja jednostronna a obustronna

Dotychczas stosowano następujące warianty prowokacji i jej oceny:

- a) prowokacja i ocena jednej strony:
  - wybranej losowo [17, 18],
  - prawej strony [19],
  - szerszej przed prowokacją – zalecenia ekspertów niemieckich [9];
- b) prowokacja jednostronna, podanie roztworu kontrolnego po stronie przeciwnej [14];
- c) prowokacja i ocena obustronna [20];
- d) prowokacja obustronna, ocena jednej strony (bardziej reaktywnej) [11, 16];
- e) prowokacja po obkurczeniu błony śluzowej środkiem obkurczającym błonę śluzową nosa [21].

Przeciwnicy jednostronnej DPPA powołują się na publikację Whila i Malma, którzy prowokowali tylko prawą jamę nosową. Stwierdzili, że RMM aktywna przednia była wów-

czas zdecydowanie mniej czuła niż subiektywna ocena pacjentów [19].

Na wybór sposobu prowokacji (jednostronnej lub obustronnej) wpływa stosowana metoda badania. Jak wspomniano, RMM aktywna przednia nie jest możliwa do wykonania, gdy jedna jama nosowa bywa niedrożna, ze względu na brak możliwości odczytu ciśnienia lub przepływu. Z tego powodu najczęściej badacze stosujący RMM wykonują prowokację jednostronną. Wykonywanie DPPA zgodnie z zaleceniami grupy ekspertów niemieckich po stronie szerszej zostało uzasadnione tym, że strona szersza później ulegnie całkowitemu zablokowaniu podczas podawania alergenu. Wiadomo jednak, że w klasycznym CN istnieje większe prawdopodobieństwo spontanicznego wystąpienia obrzęku po stronie szerszej.

Bożek i Brewczyński wykonywali DPPA z roztoczami kurzu domowego wg zaleceń grupy ekspertów niemieckich (kryteria te wymieniono poniżej) [22]. Porównano wariant prowokacji jednostronnej (strony szerszej) i obustronnej (łącznie podawano tę samą dawkę) u 54 pacjentów z podejrzeniem roztoczycy i 26 osób zdrowych. Podawano alergeny *Dermatophagoides pteronyssinus* i odrębnie *D. farinae*. W obu wariantach odnotowano podobną częstość występowania wyników potencjalnie fałszywie ujemnych w grupie chorych. Podczas prowokacji *D. pteronyssinus* reakcji potencjalnie fałszywie ujemnych było 49% po prowokacji jednostronnej i 43% po prowokacji dwustronnej, natomiast po prowokacji *D. farinae* odpowiednio 32 i 47% [22]. Również częstości występowania reakcji fałszywie dodatnich w grupie osób zdrowych były zbliżone w obu technikach prowokacji: 4% podczas prowokacji „jednokanałowej” z alergenem *D. pteronyssinus* i 8% podczas prowokacji „dwukanałowej” z alergenami *D. farinae*.

Wyniki badania wykazały więc, że niezależnie od tego, czy alergen poda się do obu jam, czy do jednej jamy nosa, stosowanie kryteriów zalecanych przez ekspertów niemieckich wiąże się z uzyskaniem dużego odsetka wyników fałszywie ujemnych. Nie można jednak na jego podstawie wyciągnąć wniosków, który wariant podawania alergenu jest korzystniejszy.

Pirila i wsp. zaproponowali prowokację jednostronną z jednoczesnym podaniem roztworu kontrolnego po stronie przeciwnej [14]. Wiadomo jednak, że podczas prowokacji jednostronnej na drodze odruchu parasympatycznego występuje wyciek wydzieliny po stronie przeciwnej, który wpłynie na ocenę reakcji na roztwór kontrolny. Istotną wadą podania roztworu kontrolnego do strony przeciwnej niż prowokowana jest możliwość przedostania się alergenu do przeciwnej jamy nosowej przez nosogardło podczas wydechu po aplikacji alergenu.

Numata i wsp. wykazali za pomocą RA i badania przepływu krwi metodą dopplerowską, że u ok. 50% badanych dochodzi również do obrzęku po stronie przeciwnej do prowokowanej [23]. Obrzęk przeciwstronny utrzymywał

się ok. 15 min, występował równolegle z wyciekami po stronie nieprovokowanej i osiągał średnio 45% maksymalnego obrzęku po stronie provokowanej. Co ciekawe, w badaniu tym u 2 spośród 20 pacjentów zaobserwowano paradoksalne zwiększenie powierzchni przekroju w jamie nosa, do której podano alergen. Jednocześnie narastał obrzęk po stronie przeciwnej. U jednego pacjenta nie stwierdzono zmian w jamie nosa, do której podano alergen, po stronie przeciwnej wystąpił obrzęk.

Podanie alergenu do jednej jamy nosowej z całą pewnością nie naśladuje ekspozycji w warunkach naturalnych. Wobec przedstawionych wad różnych wariantów provokacji jednostronnej wydaje się, że podawanie alergenu do obu jam nosa jest właściwsze. Większość ekspertów Komitetu IRS opowiedziała się za wykonywaniem obustronnej provokacji.

### Różnice w reaktywności między stronami po obustronnej donosowej próbie provokacyjnej alergicznej. Ocena obustronna lub strony bardziej reaktywnej

Stwierdzono, że w większości przypadków podczas obustronnej provokacji jedna ze stron odpowiada większym obrzękiem [11, 13, 16, 24]. Ganslmayer i wsp. w badaniu, w którym podawano obustronnie zwiększające się stężenia alergenu, zaobserwowali reakcję po obu stronach u 40% badanych, u 34% osób różnicę progu reakcji między stronami przynajmniej o 1 rozcieńczenie, a u 23% pacjentów, mimo zwiększania dawek alergenu, uzyskano odpowiedź tylko jednej z provokowanych jam nosowych [16]. Kesavanathan stwierdziła ujemną korelację nasilenia objawów klinicznych i zmian rejestrowanych RA po stronie, która odpowiedziała większym obrzękiem. Nie stwierdzono tej korelacji przy badaniu zmian obustronnych [12]. Z tego względu część badaczy przy obustronnej provokacji stosuje ocenę tzw. strony bardziej reaktywnej. Pojęciem reaktywności względnej (Re) posłużył się m.in. Samoliński [11]. Parametr ten oblicza się wg następującego wzoru:

$$Re = \frac{(CAII - CAI)}{CAI} \times 100\%$$

gdzie: CAI oznacza powierzchnię przekroju przed provokacją, a CAII – powierzchnię przekroju po provokacji. W przypadku wystąpienia reakcji obrzękowej reaktywność przyjmuje wartości ujemne.

Samoliński stwierdził, że ocena strony bardziej reaktywnej lepiej odzwierciedla wynik próby provokacyjnej, dając mniejsze odchylenie standardowe i mniejszy błąd standardowy [11]. Zgodnie z opinią ekspertów IRS obie jamy nosa powinny być monitorowane po provokacji [7].

Zaobserwowano, że występowanie większego obrzęku w jednej jamie nosowej po provokacji, mimo podania alergenu do obu jam nosa, nie zależy od fazy CN (różnicy obrzęku błony śluzowej między stronami przed pro-

wokacją). Stosując RA, wykazano, że różnice w reaktywności między stroną bardziej reaktywną i mniej reaktywną były znamienne większe niż różnice między reaktywnością strony węższej przed provokacją i strony, która przed provokacją była szersza [25]. Z kolei w badaniach z zastosowaniem RMM aktywnej przedniej strona o większym oporze przed provokacją w połowie przypadków odpowiadała większym przyrostem oporu w porównaniu ze stroną przeciwną. Pozorna sprzeczność wyników uzyskanych za pomocą RA i RMM wynika z różnych podstaw fizycznych pomiarów tymi metodami: przy takim samym zmniejszeniu się powierzchni przekroju po stronie szerszej i węższej po stronie węższej dochodzi do większego przyrostu oporu mierzonego metodą RMM [26]. W celu stwierdzenia, który z wariantów oceny (ocena nosa jako całości czy tylko jamy nosa odpowiadającej większym obrzękiem) jest obciążony mniejszym błędem, niezbędne było uwzględnienie ryzyka wystąpienia spontanicznych zmian drożności nosa jako całości i każdej jamy nosa osobno. Zagadnienie to przedstawiono poniżej.

### Wpływ cyklu nosowego na wynik donosowych prób provokacyjnych alergicznych

Bachert i wsp., Druce i Shumacher, Anderson i wsp., Litwiakova i Baraniuk zalecają podawanie zwiększających się stężeń alergenu [9, 27–29]. Najczęściej stosowany schemat provokacji obejmuje (wg [29]):

- aklimatyzację (zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Komitetu Standaryzacji Rynomanometrii) [31];
- ocenę w stanie przed provokacją;
- podanie roztworu kontrolnego;
- powtórna ocenę;
- podanie alergenu;
- ocenę po podaniu alergenu;
- w razie braku reakcji podanie kolejnej dawki roztworu o większym stężeniu itd.

Druce i Schumacher zalecają ocenę nosa 20 min przed podaniem testowanej substancji [27]. Anderson i wsp. uważają, że ocena powinna być wykonywana po czasie nie krótszym niż 10 min od podania alergenu [28]. Litwiakova i Baraniuk proponują odstępy 15 min [29]. Ponieważ odstępy między kolejnymi badaniami wynoszą 10–20 min, czas od oceny po podaniu roztworu kontrolnego do ostatniego pomiaru po podaniu alergenu przy podawaniu trzech kolejnych stężeń trwa 30–60 min. W tym czasie mogą wystąpić zmiany drożności nosa związane z CN.

Wyniki badań z zastosowaniem RMM aktywnej przedniej pozwoliły na porównanie jednostronnych zmian drożności nosa w przebiegu CN ze zmianami po provokacji alergenem.

Pirila, stosując RMM aktywną przednią, oszacował, że współczynnik ryzyka wystąpienia spontanicznej jednostronnej zmiany oporu nosa (pomiar dla ciśnienia 150 Pa) o 64% podczas obserwacji trwającej 30 min oraz o 96% podczas obserwacji trwającej 60 min wynosi 10%.

Dla współczynnika ryzyka równego 5% zmiany oporu wynoszą odpowiednio 113 i 150% [14]. W niektórych badaniach wartości graniczne oporów nosa, których przekroczenie świadczy o pozytywnym wyniku DPPA, w ocenie RMM wynoszą od zaledwie 25% do 100% [14]. Wyniki przytoczonego badania potwierdzają hipotezę, że im dłuższy jest czas obserwacji (co odpowiada liczbie podanych stężeń alergenu), tym większe okazuje się prawdopodobieństwo wystąpienia spontanicznego zmniejszenia się drożności nosa.

W zaleceniach ekspertów niemieckich z 1990 r. zaproponowano wartość 40-procentowego zmniejszenia przepływu w RMM lub wzrostu oporu o 60% w stosunku do badania po podaniu roztworu kontrolnego (po jednej stronie) jako świadczące o pozytywnym wyniku DPPA, bez konieczności spełnienia innych warunków [9]. Zaleca się przy tym podanie alergenu po stronie szerszej. Za nadwrażliwość na płyn kontrolny uznano zmniejszenie przepływu o 20% lub wzrost oporu o ponad 30% [9]. Wydaje się, że w przebiegu CN najbardziej prawdopodobną zmianą, jaka może zajść po stronie szerszej, jest obrzęk błony śluzowej.

Śpiewak i Brewczyński wykonali wg powyższych zaleceń DPPA u 24 pacjentów z udokumentowanym sezonowym alergicznym nieżytem nosa i u 17 osób zdrowych. Badania nie ukończyło 29% pacjentów uczulonych i 35% osób z grupy kontrolnej. Reakcja fałszywie pozytywna wystąpiła po podaniu roztworu kontrolnego u 24% pacjentów z grupy kontrolnej. W grupie uczulonych zanotowano 21% wyników fałszywie ujemnych [32]. Hytonen i Sala w badaniu, w którym wykonywano obustronną prowokację jedną dawką alergenu, a następnie pomiary RMM aktywną przednią co 15 min, wykazali, że przy założonym progu 40% wzrostu oporu świadczącym o dodatnim wyniku próby (opór mierzony dla promienia Broomsa 200 Pa) fałszywie dodatnie wyniki wystąpiły po podaniu roztworu kontrolnego u 9% probantów nieuczulonych [33]. Biorąc pod uwagę powyższe, grupa ekspertów IRS również uznała sposób przeprowadzania DPPA zalecany przez grupę ekspertów niemieckich za niedoskonały [7].

Sipila i wsp. porównywali zmiany zachodzące w CN i po prowokacji. Badacze ci wykonywali jednostronną prowokację strony szerszej roztworem kontrolnym, następnie zwiększającymi się dawkami alergenu (po tej samej stronie). Oceny RMM aktywną przednią dokonywano w ciągu 10 min po podaniu alergenu. Podczas oddzielnej sesji badano CN przez godzinę. Do badania zakwalifikowano 25 osób z alergią na pyłki brzozy i 25 osób nieobciążonych tą alergią. Porównanie zakresu zmian parametrów rynomanometrycznych dla grupy uczulonych z sesji obserwacji CN wykazało, że średni najwyższy opór dla promienia Broomsa (dla okręgu o promieniu 200 Pa) stanowił 153%, a dla ciśnienia 150 Pa – 90% średnich najmniejszych wartości oporu. W sesji z prowokacją największy średni opór stanowił odpowiednio 560 i 400% najmniejszych średnich wartości oporu dla grupy [34].

W dyskusji autorzy sugerują, że wartości progowe oporu świadczące o pozytywnym wyniku próby powinny stanowić przynajmniej dwukrotność wartości uzyskanych przed prowokacją. Uważają oni, że zmiany zachodzące w CN są na tyle małe, że nie powinny wpływać na wynik DPPA. Autorzy podali wyłącznie uśrednione wartości oporów w sesji cyklu i sesji prowokacji. Podczas prowokacji stosowano dawki tzw. nadprogowe. Oznacza to, że w przypadku wystąpienia dolegliwości próbę kontynuowano, chyba że pacjent nie wyrażał zgody lub lekarz oceniał, że może to być niebezpieczne. Tylko u 4 pacjentów nie podano wszystkich stężeń alergenu.

Wprowadzenie do oceny RA pozwoliło na porównanie zmian drożności nosa podczas DPPA i w CN dla nosa jako całości i dla każdej jamy nosa osobno.

Gotlib i wsp. porównali zakres zmian drożności nosa w przebiegu CN i po DPPA za pomocą RA [35]. Wykonywano obustronną DPPA pojedynczą dawką alergenu. Zmiany powierzchni przekroju jamy nosowej wyrażono w procentach (jako reaktywność). Łączny czas obserwacji CN wynosił 5 godz. Badano zmiany powierzchni przekroju na poziomie małżowiny nosowej dolnej (CSA-2). Oszacowano ryzyko spontanicznego zmniejszenia się drożności nosa, oddzielnie dla jednej jamy nosa oraz dla nosa jako całości (sumy CSA-2 strony prawej i lewej). Wyniki przedstawiono jako zależność między założonym progiem, powyżej którego reakcję uznaje się za dodatnią, a odsetkiem pacjentów, u których (dla danego progów) spontaniczne zmiany drożności nosa mogłyby być większe niż po prowokacji. Ryzyko uzyskania wyniku fałszywie dodatniego (przy obserwacji wynoszącej 30 min po prowokacji) było zerowe dla progów 45% w ocenie sumy stron i 84% w ocenie strony, która odpowiadała większym obrzękiem (strony bardziej reaktywnej). W badanej grupie przy zastosowaniu tych progów uzyskano jednak małą czułość badania (odsetek wyników prawdziwie dodatnich). Najkorzystniejszy stosunek czułości do swoistości uzyskano przy swoistości wynoszącej 85%. W ocenie sumy stron odpowiadająca tej swoistości czułość testu wynosiła między 65 a 85%, przy progu równym 29%. W ocenie strony, która odpowiedziała większym obrzękiem, czułość wynosiła zaledwie 31–35% przy progu równym 62%.

Z powyższego wynika, że ocena sumy stron jest obciążona mniejszym ryzykiem wystąpienia błędów niż ocena strony, która reaguje większym obrzękiem po prowokacji. Poza tym wyniki te pokazują, podobnie do wyników badań Pirili i wsp., Sipila i wsp. oraz Hytonen i Sala, że przy stosowaniu progowych dawek alergenu, które już wywołują objawy kliniczne, obrzęk jest mało nasilony i potrzebne są większe dawki alergenu, aby uzyskać pewny, pozytywny wynik próby w ocenie obiektywną metodą badania drożności nosa. Wydaje się, że rzeczywiście tak jest, nawet mimo stosowania udoskonalonych technik analizy wyników (przedstawionych poniżej), których stosowanie zwiększa czułość i swoistość testu.

W omawianej pracy stwierdzono występowanie zjawiska zróżnicowania reakcji obrzękowej na prowokację, zbliżone do tych obserwowanych przez Numatę i wsp. [23]. W większości przypadków (88–96%) odnotowano zmniejszenie powierzchni przekroju obu jam nosowych (tzw. reakcja typowa). W pozostałych przypadkach zmniejszeniu powierzchni przekroju po jednej stronie towarzyszyło poszerzenie się przeciwnej jamy nosowej (tzw. reakcja nietypowa).

Stosowanie wyłącznie oceny strony bardziej reaktywnej może prowadzić do pominięcia części reakcji typowych z dużą reaktywnością względną dla sumy wartości powierzchni przekroju stron i małą reaktywnością strony bardziej reaktywnej. Z kolei w ocenie sumy stron reakcja nietypowa (z całkowitym zatknięciem jednej i poszerzeniem drugiej jamy nosa) zostanie uznana za ujemną, bo całkowita drożność nosa się nie zmienia.

Zaproponowano nowy sposób oceny DPPA o zwiększonej czułości i swoistości, uwzględniający zróżnicowanie reakcji obrzękowej po DPPA. Ten sposób oceny nazwano oceną łączoną. W ocenie tej reakcję uznaje się za dodatnią, jeśli dojdzie do przekroczenia wartości reaktywności powyżej określonego progu w ocenie strony bardziej reaktywnej lub w ocenie reaktywności sumy stron. Progi, powyżej których reakcja jest uznawana za dodatnią, są w tej ocenie dobierane w ten sposób, aby ryzyko wystąpienia spontanicznych zmian drożności nosa w ocenie strony bardziej reaktywnej i ocenie dla sumy stron było takie samo. Czułość oceny łączonej była największa dla reaktywności w chwili największego obrzęku (do 30. min po DPPA) i wynosiła odpowiednio 85% przy swoistości wynoszącej 85–88%, przy przyjętych progach –27% dla zmian sumy stron i –62% dla zmian strony bardziej reaktywnej. Udowodniono, że w przebiegu DPPA obrzęk w odpowiedzi na podanie alergenu nakłada się na zmiany wynikające z CN i odruchów nosowych i zmienia się dynamicznie w czasie 30 min po podaniu alergenu, dlatego stosowanie pomiarów ryometrycznych w 10., 15., 20. i 25. min pozwala na wykrycie maksymalnego obrzęku, który w sposób istotny może się różnić od obrzęku zarejestrowanego np. tylko w 15. min po podaniu alergenu [6].

Zastosowanie oceny łączonej dla maksymalnego obrzęku pozwala na uzyskanie najkorzystniejszej czułości i swoistości w ocenie DPPA.

### Reakcja jam nosowych na „roztwór kontrolny”

Rozpuszczalnik dla alergenu zawiera najczęściej 0,9-procentowy roztwór NaCl z dodatkiem następujących substancji rozpuszczonych: 4–5 mg fenolu lub NaHCO<sub>3</sub>, fosforanu i chlorku benzalkoniowego. Stosowano również izosmolarny roztwór Ringera z laktozą lub laktulozą. Obecnie nie stosuje się roztworów zawierających glicerol, ponieważ udowodniono, że mogą wywoływać reakcję nieswoistą [36]. Większość dotychczasowych konsensusów zaleca podawanie roztworu kontrolnego, czyli rozpusz-

czalnika dla alergenu, jako kontroli negatywnej. Przypadki nadwrażliwości na roztwór kontrolny są opisywane rzadko, wiadomo jednak, że osoby z alergicznym nieżytem nosa często wykazują nadwrażliwość na czynniki nieswoiste. Większość badaczy podaje roztwór kontrolny 10–20 min przed prowokacją. Stan po podaniu alergenu porównuje się ze stanem po podaniu roztworu kontrolnego. Jest to zgodne z zaleceniami ERS i ARIA. Wiadomo, że CN (rozumiany jako spontaniczne zmiany drożności nosa jako całości i zmiany jednostronne) może zakłócać ocenę reakcji obrzękowej na podanie zarówno roztworu kontrolnego, jak i alergenu.

Pirila i wsp. [14], używając RMM, rejestrował CN przez 3 godz., a następnie podawał roztwór kontrolny do obu jam nosowych. W 1 ml wodnego roztworu znajdowało się 0,3 g ludzkiej albuminy, 5 mg NaCl, 2,5 mg dwuwęglanu sodu i 5 mg fenolu. Nie stwierdzono znaczących różnic oporu w ocenie obu stron w ciągu 15 min po podaniu roztworu kontrolnego w stosunku do punktu odniesienia wyznaczonego na podstawie obserwacji zmian spontanicznych. W ocenie jednostronnej autorzy zaobserwowali nieznaczne zmniejszenie średniej przepływu powietrza i wzrost średniego oporu w RMM. Porównywalne, postępujące zmniejszenie średniego przepływu dla całej grupy występowało jednak również w ocenie jednostronnej podczas obserwacji CN.

W kolejnym badaniu Pirila i Nuutinen [37] podawali roztwór kontrolny o tym samym składzie do obu jam nosowych 30 min przed ponowną oceną i prowokacją strony szerszej. W grupie pacjentów z alergią nie uzyskano istotnego statystycznie wzrostu oporu całkowitego w badaniu RMM w ciągu 30 min po obustronnym podaniu roztworu kontrolnego. Analiza każdej ze stron oddzielnie wykazała nieznaczny, ale istotny statystycznie wzrost oporów. W ocenie RA obserwowano natomiast nieistotne statystycznie zwiększenie sumy minimalnej powierzchni przekroju poprzecznego (MCA). Nie można jednak stwierdzić, w jakim stopniu zarejestrowane zmiany zależały od CN, a w jakim od działania roztworu kontrolnego.

Samoliński [11] nie odnotował różnic istotnych statystycznie między badaniem bez ingerencji i badaniem w 15. min po podaniu roztworu kontrolnego. Roztwór kontrolny składał się z 0,4-procentowego roztworu fenolu i 0,9-procentowego roztworu NaCl. Podano atomizerem 0,05 ml do każdej jamy nosowej (łącznie 0,1 ml). Badano zmiany dla CA-C, czyli powierzchni przekroju na wysokości głowy małżowiny nosowej dolnej, oraz dla CA-C3 – 3-centymetrowego odcinka za CA-C. Grupę badaną stanowiło 30 osób uczulonych na roztocze kurzu domowego [11]. Ponieważ większość badaczy stosuje zwiększające się stężenia alergenu, a roztwór kontrolny podaje tylko raz, nie można wykluczyć, że obserwowana reakcja obrzękowa jest wynikiem kumulacyjnego działania kolejnych dawek rozpuszczalnika. W niektórych schematach badań roztwór kontrolny podawano w kilku dawkach, podczas

oddzielnej wizyty (wg podobnego schematu jak alergen) [18, 17].

Mc Lean i wsp., stosując RMM tylną, opisali występowanie wzrostu oporu całkowitego podczas podawania kolejnych dawek buforowanej soli fizjologicznej o składzie 0,15 M chlorku sodu i 0,15 M fosforanu sodu, o pH 7,4. Grupa badana składała się ze 102 osób zdrowych, uczulonych poza sezonem pylenia i tych, u których występowały objawy [38]. Podawano atomizerem po 0,1 ml roztworu o temperaturze 25°C do każdej jamy nosowej. Przed badaniem probantów poddawano 30-minutowej aklimatyzacji. W 15. min po podaniu roztworu uzyskano średni wzrost oporu o 22%. Zwiększenie oporu było większe w grupie osób z alergią w porównaniu z grupą osób zdrowych, ale różnica ta nie była statystycznie istotna. Doświadczenie zmodyfikowano i powtórzono w grupie 71 ochotników, którym co 15 min podawano kilkakrotnie roztwór o tym samym składzie. Ponownie uzyskano wzrost oporu oddechowego nosa. U połowy pacjentów zaobserwowano wzrost oporu o 50% – u 10 wyniósł on ponad 100%. Takich zmian nie obserwowano podczas 2-godzinnej obserwacji bez podawania roztworu. Na podstawie uzyskanych wyników należy uznać, że obserwowany efekt nie zależał od CN.

Wyniki te są odmienne od uzyskanych przez Pirilę i wsp. Możliwym wytłumaczeniem tej rozbieżności jest różny skład podawanych roztworów, mniejsza liczebność grupy w badaniu Pirili i wsp., stosowanie różnych atomizerów (możliwość obrzęku jako reakcji na drażnienie mechaniczne w badaniu Mc Leana). W żadnym z przytoczonych powyżej badań nie zarejestrowano objawów w ocenie subiektywnej po podaniu roztworu kontrolnego.

Na podstawie dostępnych danych można przypuszczać, że po podaniu stosowanych roztworów kontrolnych, z wyjątkiem zawierających glicerol oraz bufor fosforanowy, dochodzi do zmian drożności nosa, których zakres jest podobny jak w CN. Dotychczas nie przeprowadzono badań w dużej grupie osób, które potwierdziłyby wyniki uzyskane przez Mc Leana (kumulacja dawek rozpuszczalnika powodująca zmniejszenie drożności nosa). Dostępne na rynku europejskim, najczęściej stosowane zestawy alergenów do DPPA – Allergopharma (Niemcy) oraz Alk-Abello (Dania) – nie zawierają buforu fosforanowego ani glicerolu. Ze względu na różny skład roztworów i możliwość indywidualnej wrażliwości na składniki roztworu jego podawanie przed DPPA wydaje się uzasadnione, co znalazło odbicie w zaleceniach ekspertów ERS.

### **Donosowe próby prowokacyjne alergiczne po obkurczeniu błony śluzowej nosa**

Na obrzęk błony śluzowej nosa po DPPA składają się poszerzenie podśluzówkowych spłotów żylnych i przesiek. W związku z tym nawet po obkurczeniu błony śluzowej podanie alergenu powinno wywoływać obrzęk. Wyniki badań tego zagadnienia są niejednoznaczne. Istnieją

sprzeczne doniesienia na temat występowania obrzęku po prowokacji poprzedzonej anemizacją błony śluzowej jam nosowych. Lai i Corey podawali zwiększające się dawki alergenu na dysku [21]. Przed prowokacją błonę śluzową obkurczali neosynefryną. Obrzęk oceniano za pomocą RA w 15., 30. i 45. min po prowokacji. Przy braku reakcji podawano kolejny dysk nasączony większą dawką alergenu. Za dodatni wynik próby uznano zmniejszenie powierzchni przekroju w miejscu podania alergenu o 50%. Obserwowano znaczny obrzęk, mimo anemizacji błony śluzowej jam nosowych przed DPPA.

Majchel i wsp. porównywali wyniki prowokacji po wcześniejszym obkurczeniu błony śluzowej oraz bez wcześniejszego obkurczenia [39]. Badanie przeprowadzono w grupie 14 osób uczulonych na pyłek ambrozji lub roztocze kurzu domowego. U każdego pacjenta wykonano oba warianty prowokacji w losowo dobranej kolejności w odstępie 2 tyg. Jako subiektywną metodę badania drożności nosa stosowano RMM aktywną przednią, którą wykonywano 8 min po prowokacji. Podawano kolejno: roztwór kontrolny, placebo lub oksymetazolinę, następnie 3 stężenia alergenu (łączny czas obserwacji podczas podawania alergenu wynosił ok. 30 min). Rejestrowano liczbę kichnięć oraz badano ilość wydzieliny. Stwierdzono, że po prowokacji poprzedzonej obkurczeniem oksymetazoliną występowała większa liczba kichnięć, mniejsza ilość wydzieliny w stosunku do prowokacji bez wcześniejszego obkurczenia. Nie zaobserwowano wzrostu oporu w RMM po prowokacji z wcześniejszym obkurczeniem w odróżnieniu od prowokacji bez obkurczenia. Różnice były statystycznie znamienne. Zagadnienie występowania obrzęku w tym wariantcie prowokacji wymaga dalszych badań. Byłyby one istotne dla lepszego poznania patofizjologii obrzęku podczas wczesnej fazy reakcji alergicznej. Zaletą prowokacji po obkurczeniu jest wykluczenie wpływu CN na wynik próby. Prowokacja po obkurczeniu  $\alpha$ -mimetykiem jest jednak z całą pewnością mniej zgodna z naturalnymi warunkami ekspozycji w stosunku do prowokacji bez obkurczenia. Ma ograniczoną przydatność w badaniu leków przeciwalergicznym, których mechanizm działania obejmuje wpływ na układ adrenergiczny. Po obkurczeniu błony śluzowej istnieje potencjalnie większa możliwość aspiracji alergenu do dolnych dróg oddechowych.

### **Podsumowanie**

Do monitorowania DPPA najczęściej stosuje się RMM aktywną przednią, RA i PNIF. Obecny stan wiedzy na temat wiarygodności tych badań nie pozwala na ustalenie pewnych norm (progów), których przekroczenie świadczy o pozytywnym wyniku próby przy zastosowaniu dawek progowych (minimalnej dawki alergenu, która wywoła objawy). Przesunięcie progu (zwiększenie oporu, zmniejszenie przepływu w RMM, zmniejszenie powierzchni przekroju w RA) w kierunku wartości zapewniających dużą

swoistość (niewielki odsetek wyników fałszywie dodatnich) prowadzi do zmniejszenia czułości testu (odsetka wyników prawdziwie dodatnich). W związku z powyższym ocena DPPA za pomocą obiektywnych metod badania drożności nosa (szczególnie przy stosowaniu dawek progowych alergenu) nie może być stosowana samodzielnie bez równoległej oceny innymi metodami (przede wszystkim skalą nasilenia objawów).

Wydaje się, że najodpowiedniejsze jest podawanie alergenu do obu jam nosa. Wyniki badań z zastosowaniem RA wykazały, że po podaniu alergenu do obu jam nosa jedna jama nosowa odpowiada większym obrzękiem. Najprawdopodobniej dzieje się tak na skutek modyfikacji CN. Mimo różnic reaktywności między stronami, ocena sumy powierzchni przekroju obu jam nosowych jest właściwsza niż ocena strony bardziej reaktywnej, ponieważ jest mniej „wrażliwa” na wpływ CN. Ze względu na zróżnicowanie reakcji obrzękowej na podanie alergenu najczulsza jest tzw. ocena łączona, uwzględniająca zarówno zmiany jednostronne, jak i obustronne. Zwiększenie częstości pomiarów za pomocą RA (pomiar w 10., 15., 20. i 25. min) pozwala na wykrycie największego obrzęku po prowokacji. Zastosowanie oceny łączonej (lub jeśli to nie jest możliwe oceny sumy stron) dla maksymalnego obrzęku najlepiej odzwierciedla zmiany zachodzące podczas DPPA.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań za pomocą RA nie mogą być uogólniane i przenoszone na zalecenia dotyczące oceny DPPA z zastosowaniem metod opartych na PNIF. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań nad udoskonaleniem narzędzi oceny, powtarzalnością DPPA i wpływem podania kilku dawek roztworu kontrolnego na drożność nosa.

#### Piśmiennictwo

- Lund VJ. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994; 49 (suppl. 19): 1-34.
- Kayser R. Die exacte Messung der Luftdurchgängigkeit der Nase. *Archives der Laryngologie und Rhinologie* 1895; 3: 101-20.
- Hasegawa M, Kern EB. The human nasal cycle. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 28-34.
- Gilbert AN, Rosenwasser AM. Biological rhythmicity of nasal airway patency: a re-examination of the 'nasal cycle'. *Acta Otolaryngol* 1987; 104: 180-6.
- Wang D. Nasal Allergic Reaction: An objective evaluation of nasal symptoms, a quantitative determination of biochemical mediators and inflammatory cells in nasal secretions Thesis for degree of PhD in medical sciences, Vrije Universiteit Brussel Faculteit Geneeskunde en Farmacie 1994-1995.
- Gotlib T, Samoliński B, Grzanka A, Balcerzak J. Dynamics of early phase congestion after nasal allergen provocation. *Rhinology* 2008; 46: 52-5.
- 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: 1-6.
- Melillo G, Bonini S, Cocco G, et al. Provocation tests with allergens. *Allergy* 1997; 52 (Suppl): 5-36.
- 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: 53-5.
- Samoliński B. Rynometria akustyczna – najnowsza metoda oceny przestrzeni wewnątrznosowych. *Otolaryngol Pol* 1996; supl. 21: 30-3.
- Samoliński B. Analiza wyników rymetrii akustycznej na potrzeby diagnostyki rynoalergologicznej. Praca habilitacyjna, Wydawnictwo Nauk „Scholar”, Warszawa 1998.
- Scadding GK, Darby YC, Austin CE. Acoustic rhinometry compared with anterior rhinomanometry in the assessment of the response to nasal allergen challenge. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1994; 19: 451-4.
- Kesavanathan J, Swift DL, Fitzgerald TK, et al. Evaluation of acoustic rhinometry and posterior rhinomanometry as tools for inhalation challenge studies. *J Toxicol Environ Health* 1996; 48: 295-307.
- Pirila T, Talvisara A, Alho OP, Oja H. Physiological fluctuations in nasal resistance may interfere with nasal monitoring in the nasal provocation test. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 596-600.
- Roithmann R. The role of acoustic rhinometry in nasal provocation testing. *Ear Nose Throat J* 1997; 76: 747-52.
- Ganslmayer M, Spertini F, Rahm F, et al. Evaluation of acoustic rhinometry in a nasal provocation test with allergen. *Allergy* 1999; 54: 974-9.
- Lane AP, Zweiman B, Lanza DC, et al. Acoustic rhinometry in the study of the acute nasal allergic response. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 811-8.
- Zweiman B, Getsy J, Kalenian M, et al. Nasal airway changes assessed by acoustic rhinometry and mediator release during immediate and late reactions to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 624-31.
- Wihl JA, Malm L. Rhinomanometry in routine allergen challenge. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1985; 10: 185-9.
- Terrien MH, Rahm F, Fellrath JM, Spertini FS. Comparison of the effects of terfenadine with fexofenadine on nasal provocation test with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1025-30.
- Lai VW, Corey JP. The use of acoustic rhinometry to quantitatively assess changes after intranasal allergen challenge. *Am J Rhinol* 1994; 8: 171-3.
- Bożek A, Brewczyński PZ. Wartość diagnostyczna wybranych wariantów techniki prowokacji donosowych w porównaniu z wynikami testów skórnych w alergii na roztocze kurzu domowego. *Alergia Astma Immunologia* 2000; 5: 267-73.
- Numata T, Konno A, Terada N, et al. Role of vascular reflex in nasal mucosal swelling in nasal allergy. *Laryngoscope* 2000; 110: 297-302.
- 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: 583-7.
- Gotlib T. Wpływ fazy cyklu nosowego na przebieg donosowej próby prowokacyjnej z alergenem w ocenie rymetrią akustyczną. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Warszawie, 2003.
- Zambietti G, Moresi M, Romero R, Filiaci F. Study and application of a mathematical model for the provisional assessment of areas and nasal resistance, obtained using aco-



- ustic rhinometry and active anterior rhinomanometry. *Clin Otolaryngol* 2001; 26: 286-93.
27. Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. The Committee on Upper Airway Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 261-4.
  28. Anderson M, Greif L, Svenson C, Persson C. Various methods for testing nasal responses in vivo: critical review. *Acta Otolaryngol* 1995; 115: 705-13.
  29. Litwiakova L, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 355-64.
  30. Baraniuk JN, Ali M, Yuta A, et al. Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release, and glandular mucous exocytosis in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 655-62.
  31. Clement PA. Committee report on standardisation of rhinomanometry. *Rhinology* 1984; 22: 151-5.
  32. Śpiewak R, Brewczyński PZ. Rhinomanometrically controlled nasal provocation test: comparison of results using this method in patients with seasonal allergic rhinitis and in healthy volunteers. *Med Sci Monit* 1998; 4: 112-6.
  33. Hytonen M, Sala E. Nasal provocation test in the diagnostics of occupational allergic rhinitis. *Rhinology* 1996; 34: 86-90.
  34. Sipilä JI, Suonpää Salmivalli AJ, Laippala P. The effect of the nasal cycle on the interpretation of rhinomanometric results in a nasal provocation test. *Am J Rhinol* 1990; 4: 179-84.
  35. Gotlib T, Samoliński B, Grzanka A. Bilateral nasal allergen provocation monitored with acoustic rhinometry. Assessment of both nasal passages and the side reacting with greater congestion: relation to the nasal cycle. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 313-8.
  36. Haahtela T, Lahdensuo A. Non-specific reactions caused by diluents containing glycerol in nasal and bronchial challenge tests. *Clin Allergy* 1979; 9: 225-7.
  37. Pirila T, Nuutinen J. Acoustic rhinometry, rhinomanometry and the amount of nasal secretion in the clinical monitoring of the nasal provocation test. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 468-77.
  38. Mc Lean JA, Mathews KP, Ciarkowski AA, et al. The effects of topical saline and isoproterenol on nasal airway resistance. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 563-74.
  39. Majchel AM, Baroody FM, Kagey-Sobotka A, et al. Effect of oxymetazoline on the early response to nasal challenge with antigen. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 767-70.
  40. Holmberg K, Bake B, Pipkorn U. Reflex activation in allergen-induced nasal mucosal vascular reactions. *Acta Otolaryngol* 1989; 108: 130-5.