



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>017/050</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S2k</b>
--------------------------	----------------	----------------	------------

## Riech- und Schmeckstörungen

AWMF Leitlinie 0 17/0 50

### Hintergrund, Ziele und Eingrenzung

Mit dieser Leitlinie soll Ärztinnen und Ärzten in Klinik und Praxis eine systematisch entwickelte Hilfe zur Entscheidungsfindung bei der Betreuung von Patienten mit Riechstörungen und Schmeckstörungen gegeben werden. Aufgrund der klinisch häufig vorkommenden Überschneidungen zwischen Riech- und Schmeckstörung erscheint die Abhandlung in einer Leitlinie sinnvoll (Landis et al., 2009, Landis et al., 2010c).

Der Schwerpunkt der Leitlinie liegt im medizinischen Bereich. Die hier vorgeschlagenen Definitionen und Klassifikationen wurden von epidemiologischen und pathophysiologischen Grundlagen abgeleitet und sollen die im ICD-Code im Abschnitt "R43." genannte Systematik für den klinischen Alltag ergänzen bzw. spezifizieren.

Die in dieser Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie beruhen auf wissenschaftlichen Grundlagen, wodurch einerseits eine Qualitätssicherung angestrebt wird, andererseits eine Überdiagnostik, Übertherapie bzw. der Einsatz von nicht-evidenz basierenden Verfahren (Damm et al., 2004) reduziert bzw. vermieden werden soll. Dadurch soll die Behandlung zum Vorteil der betroffenen Patienten verbessert werden. Durch die Komplexität dieser Zielsetzung entfallen die früheren Algorithmen in den AWMF-Leitlinien zu Riechstörungen und Schmeckstörungen.

Die Ursachen von Riech- und Schmeckstörungen weisen jedoch eine große Heterogenität auf, sie manifestieren sich häufig als Symptome verschiedener Grunderkrankungen (Damm 2007, Deems et al., 1991, Haehner et al., 2013, Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Landis et al., 2006, Reden et al., 2006a, Welge-Lüssen et al., 2009). Für den überwiegenden Teil der Grunderkrankungen liegen bereits evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie durch Leitlinien oder Positionspapiere vor. Für den vorgenannten Fall verweist die Leitlinie Riech- und Schmeckstörungen auf die bereits bestehenden Empfehlungen. Andererseits bleibt die Studienlage bei vielen Ursachen von Riech- und Schmeckstörungen unbefriedigend, so dass keine oder nur eine unzureichende experimentelle wissenschaftliche Evidenz vorliegt. Zur Formulierung der Empfehlungen erfolgte eine umfangreiche Analyse und Bewertung der wissenschaftlichen Literatur. Die hier durchgeführte Analyse erfüllt jedoch nicht alle Anforderungen an eine vollständige systematische Aufarbeitung der zur Verfügung stehenden Literatur, nicht zuletzt bedingt durch die enorme inhaltliche Breite des Themas „Riech- und Schmeckstörungen“. Aufgrund der unvollständigen systemischen Evidenz aufarbeitung wurde auf eine Graduierung der Empfehlung verzichtet. Die Empfehlungen basieren dennoch auf dem aktuellen Kenntnisstand der wissenschaftlichen Literatur und wurden mithilfe der langjährigen klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als Hinweis auf einen Standard in der Diagnostik und Behandlung im Expertenkonsens getroffen. Die Konsensstärke zu den Empfehlungen wurde in einem mehrstufigen DELPHI-Verfahren ermittelt und nach der prozentualen Zustimmung wie folgt eingeteilt:

Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten“

## Inhaltsverzeichnis

1	Riechstörungen (Dysosmien).....	3
1.1	Epidemiologie .....	3
1.2	Terminologie zu quantitativen und qualitativen Veränderungen des Riechvermögens.....	3
1.2.1	Quantitative Einstufung des Riechvermögens .....	3
1.2.2	Qualitative Störungen des Riechvermögens .....	4
1.2.3	Ortho- und retronasale Riechfunktion .....	5
1.3	Definition und ursachenbezogene Klassifikation von Riechstörungen .....	6
1.3.1	Sinunasale Dysosmien.....	6
1.3.2	Nicht-sinunasale Dysosmien.....	6
1.4	Basisdiagnostik bei Riechstörungen.....	9
1.5	Untersuchungsverfahren bei Riechstörungen.....	9
1.5.1	Psychophysische Testung der orthonasalen Riechfunktion .....	10
1.5.2	Psychophysische Testung des retronasalen Riechvermögens .....	11
1.5.3	Objektivierende Testung des Riechvermögens .....	12
1.5.4	Weiterführende Untersuchungsmöglichkeiten des Riechvermögens .....	12
1.6	Therapie von Riechstörungen.....	12
1.6.1	Sinunasale Riechstörungen .....	14
1.6.2	Nicht-sinunasale Dysosmien.....	21
2	Schmeckstörungen (Dysgeusien).....	27
2.1	Epidemiologie .....	27
2.2	Terminologie zu quantitativen und qualitativen Veränderungen des Schmeckvermögens	27
2.3	Definition und Klassifikation von Schmeckstörungen .....	28
2.4	Ursachen von Schmeckstörungen.....	28
2.5	Basisdiagnostik bei Schmeckstörungen.....	29
2.6	Untersuchungsverfahren bei Schmeckstörungen.....	29
2.6.1	Psychophysische Testung des globalen Schmeckvermögens.....	31
2.6.2	Psychophysische Testung des regionalen Schmeckvermögens.....	32
2.6.3	Gustatorisch evozierte Potenziale (GEP).....	32
2.6.4	Weiterführende Diagnostik.....	33
2.7	Therapie von Schmeckstörungen.....	33
2.7.1	Zink.....	34
2.7.2	Weitere Therapieansätze .....	34
3	Literatur .....	36
4	Verfahren zur Leitlinienentwicklung und Konsensfindung:.....	57
4.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Teilnehmer am Konsensus- und Delphiverfahren (alphabetisch) .....	57
4.2	Weitere Autoren der Leitlinie .....	57
4.3	Ablauf der Leitlinienentwicklung, Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung .....	57
4.4	Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen .....	58
4.5	Erstellungsdatum .....	58
4.6	Letzte Überarbeitung .....	59
4.7	Nächste Überprüfung geplant .....	59
4.8	Ansprechpartner .....	59

## 1 Riechstörungen (Dysosmien)

### 1.1 Epidemiologie

Nach Schätzungen des National Institute of Health kommt es in den USA jährlich zu 200.000 Arztkonsultationen wegen Riechstörungen (Panel on Communicative Disorders to the National Advisory Neurological and Communicative Disorders and Stroke Council, 1979). Für den deutschsprachigen Raum zeigt eine epidemiologische Untersuchung von Vennemann et al. (Vennemann et al., 2008) an 1277 Teilnehmern, dass 3.6% der Allgemeinbevölkerung eine funktionelle Anosmie, 18% Zeichen einer Hyposmie sowie 20% Zeichen einer Hypogeusie aufweisen. Diese Daten decken sich mit anderen nationalen und internationalen Untersuchungen (Murphy et al., 2002, Brämerson et al., 2004, Landis et al., 2004, Schumm et al., 2009, Shu et al., 2009, Boesveldt et al., 2011, Pinto et al., 2014).

Aufgrund einer Umfrage vom Jahr 2000 an allen HNO-Kliniken im deutschsprachigen Raum kann davon ausgegangen werden, dass allein in Deutschland pro Jahr ca. 79.000 Patienten mit Riechstörungen in HNO-Kliniken behandelt werden (Damm et al., 2004). Die häufigsten Ursachen stellen dabei sinusale Erkrankungen (53% durch Entzündungen der Nase bzw. der Nasennebenhöhlen, 19% durch respiratorische Störungen) mit 72% dar. In den Patientenkollektiven der HNO-Kliniken finden sich auf dem dritten Häufigkeitsrang die postviralen Riechstörungen (11%) und in absteigender Häufigkeit gefolgt von idiopathischen Riechstörungen (6%), Riechstörungen nach Schädelhirntraumata (5%), iatrogenen (3%), toxischen (2%) und angeborenen Ursachen (1%). Die nicht sinusalen Riechstörungen machen zusammen 28% aller Riechstörungen aus, wobei der Anteil dieser letzten Diagnosegruppen jedoch in einigen Zentren deutlich höher liegt (z. B. postvirale Riechstörungen bis zu 91%) (Damm et al., 2004).

### 1.2 Terminologie zu quantitativen und qualitativen Veränderungen des Riechvermögens

Der ICD-Code im Abschnitt R43. „Störung des Geruchs- und Geschmackssinnes“ unterscheidet für Riechstörungen lediglich 3 Diagnosen: R43.0 Anosmie; R 43.1 Parosmie; R 43.8 Sonstige nicht näher bezeichnete Störung des Geruchs- und Geschmackssinnes.

Die vorgenannte Systematik sollte jedoch für den klinischen Alltag ergänzt bzw. spezifiziert werden. Dysosmie ist ein Überbegriff für qualitative **und** quantitative Riechstörungen. Quantitative Störungen entstehen durch eine Verminderung/Aufhebung oder durch eine Verstärkung (deutlich seltener) von Geruchswahrnehmungen (vgl. Tabelle 1). Qualitative Riechstörungen beruhen auf einer veränderten, verfälschten oder halluzinatorischen Geruchswahrnehmung. (Tabelle 2, Übersicht bei Hummel und Welge-Luessen, 2009b).

#### 1.2.1 Quantitative Einstufung des Riechvermögens

Zu psychophysischen Tests erfolgten umfangreiche Standardisierungsmaßnahmen (Kobal et al., 2000, Hummel et al., 2007). Dadurch liegen Daten aus größeren Probanden- und Patientenkollektiven vor, die eine Einstufung des Riechvermögens in die Kategorien normales Riechvermögen (Normosmie), vermindertes Riechvermögen (Hyposmie) und aufgehobenes Riechvermögen (Anosmie) ermöglichen (s. (Kobal et al., 2000, Hummel et al., 2007)). Die Begriffe "Normosmie" und "Hyposmie" sind bezogen auf eine Gruppe gesunder Probanden im Alter zwischen 16-35 Jahren. Das Riechvermögen lässt jedoch mit zunehmendem Lebensalter nach (Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Daher kann bei der klinischen Beurteilung des einzelnen Patienten auch noch spezifischer das zu erwartende

Riechvermögen der entsprechenden Altersgruppe in Betracht gezogen werden (Kobal et al., 2000, Hummel et al., 2007). Das Riechvermögen der rechten und linken Nase ist bei den meisten Menschen (weitgehend) symmetrisch ausgeprägt. Dies gilt auch für die Dysosmie bei quantitativen Riechstörungen, nur bei ca. 25% der Patienten finden sich deutliche Seitenunterschiede (Gudziol et al., 2007a, Welge-Lüssen et al., 2010).

Bei der Hyposmie besteht eine Gebrauchseinschränkung der Riechfunktion im Alltagsleben.

Die funktionelle Anosmie beschreibt dagegen einen Zustand einer hochgradigen Einschränkung oder Aufhebung der olfaktorischen Wahrnehmung, bei der eine sinnvolle Nutzung des Riechsinn im Alltag nicht mehr möglich ist, selbst wenn einige wenige Gerüche gelegentlich, schwach oder kurzzeitig bemerkt oder wahrgenommen werden können, d.h. ein unbedeutendes Restriechvermögen besteht. Die (komplette) Anosmie ist definiert als eine vollständige Aufhebung des Riechvermögens.

Klinisch kann von der kompletten oder funktionellen Anosmie die spezifische Anosmie (Synonyme: selektive oder partielle Anosmie) abgegrenzt werden. Bei der spezifischen Anosmie handelt es sich um eine deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem bestimmten Duftstoff / einer Duftstoffgruppe bei ansonsten normalem Riechvermögen; die spezifische Anosmie ist ohne pathologische Bedeutung (Croy et al., 2015).

Die klinisch extrem seltene Hyperosmie ist eine messbare, quantitativ gesteigerte olfaktorische Empfindlichkeit, z.B. bei Migräne (Blau und Solomon, 1985).

**Tabelle 1 Übersicht über die quantitative Einstufung des Riechvermögens**

<b>Hyperosmie</b>	Übernormale Funktion (sehr selten)
<b>Normosmie</b>	Normale Empfindlichkeit
<b>Hyposmie</b>	Verminderte Empfindlichkeit
<b>Anosmie</b>	<p><b>Funktionelle Anosmie:</b> sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung; eine sinnvolle Nutzung des Riechsinn im Alltag ist nicht mehr möglich.</p> <p><b>Komplette Anosmie:</b> vollständiger Verlust des Riechvermögens; kein Restriechvermögen nachweisbar</p>

### 1.2.2 Qualitative Störungen des Riechvermögens

Eine Veränderung der Wahrnehmung von Gerüchen in Anwesenheit einer Duftquelle bezeichnet man als Parosmie (Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Landis et al., 2010a). Die Wahrnehmungsveränderungen können angenehm oder unangenehm sein, der früher oft verwendete Terminus „Kakosmie“ sollte nicht mehr verwendet werden. Der Entstehungsort ist nicht genau bekannt, es werden Veränderungen im Bulbus olfactorius oder anderen zentralen olfaktorischen Strukturen vermutet, evtl. aber auch peripher auf Ebene des Riechepithels (Bitter et al., 2011, Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Landis et al., 2010a). Da Parosmien nicht selten Wochen bis Monate nach einer Schädigung des Riechsystems auftreten, werden sie zum Teil auch als Zeichen einer olfaktorischen Regeneration oder Reorganisation interpretiert (Bitter et al., 2011, Croy et al., 2013, Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Landis et al., 2010a).

Bei Phantasmien handelt es sich um Geruchshalluzinationen, d.h. um Riechwahrnehmung in Abwesenheit einer Reizquelle. Der Ursprung im olfaktorischen System ist weitgehend ungeklärt

(Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Landis et al., 2010b), es wird aber über die Fehlfunktion z.B. peripherer Neurone oder Spontanaktivität auf der Ebene des Bulbus olfactorius oder anderer zentraler Strukturen wie z.B. der Amygdala nachgedacht (Frasnelli et al., 2003; Holbrook et al., 2005).

Qualitative Störungen des Riechvermögens kommen häufiger nach postinfektiösen oder traumatischen Schädigungen des Riechorgans vor (Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Landis et al., 2010b). Zur Evaluation von Parosmien und Phantosmien steht ein Fragebogen zur Verfügung (Landis et al., 2010a). Qualitative Störung des Riechvermögens bilden sich typischerweise nach Monaten bis Jahren wieder zurück (Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Landis et al., 2010b).

Die olfaktorische Intoleranz ist eine subjektiv übersteigerte Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler oder sogar verminderter olfaktorischer Sensitivität.

**Tabelle 2 Übersicht über die qualitativen Veränderungen des Riechvermögens**

<b>Parosmie</b>	<b><i>Veränderte Wahrnehmung</i></b> von Gerüchen <b><i>in Gegenwart einer Reizquelle</i></b>
<b>Phantosmie</b>	<b><i>Wahrnehmung</i></b> von Gerüchen <b><i>in Abwesenheit einer Reizquelle</i></b>
<b>Olfaktorische Intoleranz</b>	<b><i>Übersteigerte subjektive Empfindlichkeit</i></b> gegenüber Duftstoffen <b><i>bei normaler oder sogar verminderter olfaktorischer Sensitivität</i></b>

### 1.2.3 Ortho- und retronasale Riechfunktion

Olfaktorische Reize können sowohl orthonasal, d.h. über die Nasenlöcher, als auch retronasal, d.h. über die Mundhöhle und den Rachen, an das Riechepithel gelangen (Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Häufig beobachtet man, dass identische olfaktorische Reize bei ortho- bzw. retronasaler Wahrnehmung unterschiedlich empfunden werden (Small et al., 2005).

Neben dem Geschmackssinn, der uns Informationen über die 5 Geschmacksrichtungen (süß, sauer, bitter, salzig und umami) liefert, und dem N. trigeminus, der neben Textur und Temperatur auch die Schärfe von Speisen vermittelt, ist hauptsächlich der Riechnerv für die Wahrnehmung des Aromas der Speisen zuständig. Während man im Volksmund vom „Geschmack“ von Speisen spricht, wird damit tatsächlich meistens der Geruch gemeint.

Mit dem orthonasalen Geruchssinn nehmen wir die Außenwelt wahr - Duftstoffe gelangen mit der eingeatmeten Luft über die Nasenlöcher in die Nasenhöhle und kommen in Kontakt mit der Riechschleimhaut am Nasendach. Bei der retronasalen Aromawahrnehmung gelangen die Duftstoffe aus Lebensmitteln von der Mundhöhle über den Rachen (Pharynx) in die Nasenhöhle und dann in Kontakt mit der Riechschleimhaut in der Riechspalte.

Mehrere Studien haben Gemeinsamkeiten von und Unterschiede zwischen orthonasalem und retronasalem Riechen untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass beispielsweise die Riechschwellen für retronasale Reizung höher sind als für orthonasale Reizung (Voirol und Daget, 1986) und dass die Identifikation retronasaler Reize schwieriger ist (Pierce und Halpern, 1996). Es scheinen also deutliche Unterschiede zwischen ortho- und retronasalem Riechen zu bestehen.

Dies kann auf verschiedenen Ursachen beruhen, z.B. beim orthonasalen Riechen auf einer Modulation des Luftstroms durch die Nase oder z.B. darauf, dass die Gerüche aufgrund unterschiedlicher chromatographischer Eigenschaften verschiedene Aktivierungsmuster im Riechepithel hervorrufen, was wiederum unterschiedliche Aktivierungsmuster im Bulbus olfactorius bedingt (Hummel et al., 2006); Scott et al., 2014; Mozell 1964). Zudem wird das Riechempfinden durch Erfahrungen oder physiologische Zustände (wie z.B. Appetit, Hunger etc.) moduliert (Kadohisa 2013).

### 1.3 Definition und ursachenbezogene Klassifikation von Riechstörungen

Aufgrund der heute vorliegenden epidemiologischen Daten ist es sinnvoll, Riechstörungen in **sinunasale** und **nicht-sinunasale** Störungen zu unterteilen (Damm et al., 2004). Bei den **nicht-sinunasalen** Ursachen liegt zum Teil eine primäre nachhaltige Schädigung des olfaktorischen Systems (Riechepithel, Riechbahn) vor.

#### 1.3.1 Sinunasale Dysosmien

**Definition:** Sinunasale Riechstörungen fassen als Überbegriff Dysosmien zusammen, deren Ursachen durch ätiologisch unterschiedliche Erkrankungen oder Veränderungen in der Nase und/oder den Nasennebenhöhlen entstehen. Das olfaktorische System wird im Rahmen einer Grunderkrankung in Mitleidenschaft gezogen.

Epidemiologisch besitzen entzündliche Erkrankungen wie die chronische Rhinosinusitis und die Polyposis nasi et sinuum die größte Bedeutung. Im geringeren Umfang und Ausprägung treten Riechstörungen auch bei der allergischen Rhinitis und der so genannten nicht allergischen/idiopathischen Rhinitis auf. Weitere Ursachen in dieser Gruppe können intranasale Neubildungen (z.B. invertierte Papillome, Adenokarzinome), posttraumatische Zustände (z.B. Stenosen), extreme operative Umgestaltungen der nasalen Atemwege (z.B. „Nasalisations-OP“), die Aufhebung der Nasenatmung nach totaler Laryngektomie oder Arzneimittelnebenwirkungen (z.B. durch Schleimhautschwellungen durch Hormontherapien) sein. (Übersichten z.B. bei Damm et al., 2004, Damm 2009, Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Für die wichtigsten Ursachen (chronische Rhinosinusitis, Polyposis nasi et sinuum, allergische Rhinitis) existieren deutsche und internationale Leitlinien bzw. Positionspapiere, die den gegenwärtigen Stand des Wissens zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie evidenzbasiert zusammenfassen (Bousquet et al., 2008, Bousquet et al., 2012, Fokkens et al., 2012b, Stuck et al., 2012).

Pathophysiologisch betrachtet beruht die Einschränkung/Aufhebung der Riechfunktion nach heutigem Wissensstand häufig auf einer negativen Beeinflussung der Funktion des olfaktorischen Epithels durch entzündliche Veränderungen (z.B. Interaktion mit inflammatorischen Cytokinen oder Zellen) und/oder auf konduktiven Prozessen (z.B. mechanische Blockade des Duftstofftransports zur Riechspalte durch Nasenpolypen oder extreme Septumdeviationen). Die zunächst meist reversiblen Funktionseinschränkungen des Riechens können insbesondere bei langfristig bestehenden Entzündungen in permanente Einschränkungen bzw. einen Verlust des Riechvermögens übergehen, bedingt durch eine fortschreitende Zerstörung oder einen Umbau des olfaktorischen Epithels (z.B. im Rahmen eines „airway remodeling“) (Bousquet et al., 2008, Bousquet et al., 2012, Damm et al., 2004, Damm 2007, Damm 2009, Klimek et al., 1997a, Stuck et al., 2012).

#### 1.3.2 Nicht-sinunasale Dysosmien

##### 1.3.2.1 Postinfektiöse Riechstörungen

**Definition:** Als postinfektiöse Riechstörung bezeichnet man eine persistierende Dysosmie im Anschluss an einen zeitlich begrenzten Infekt der (oberen) Atemwege, ohne symptomloses Intervall zwischen dem Ende des Infektes und dem Bemerkten der Riechstörung. Hiervon abzugrenzen sind Riechstörungen im Rahmen eines Atemwegsinfektes, bei denen sich nach Abheilung des Infektes mit Rückgang der konduktiven/inflammatorischen Ursachen das Riechvermögen normalisiert (Hummel et al., 1998).

Postinfektiöse Riechstörungen sind eine der häufigsten Ursachen von nicht-sinunasalen Riechstörungen (Damm et al., 2004, Deems et al., 1991, Seiden 2004). Sie werden nicht selten von Parosmien bzw. Phantosmien begleitet, von denen bis zu 25% der Patienten berichten (Damm et al., 2013, Duncan et al., 1995b, Landis et al., 2010a, Landis et al., 2010b).

Als auslösendes Agens postinfektiöser Riechstörungen werden u.a. Rhinoviren diskutiert (Suzuki et al., 2007). Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankungen im Frühjahr und Frühsommer lässt Studien zufolge

nach Vergleich epidemiologischer Daten, nach Vergleich der Krankheitssymptome und nach Bestimmung von Antikörper-Titern, auf die Beteiligung von Influenza- und Parainfluenza (Typ 3)-Viren schließen (Konstantinidis I et al., 2006). Nachweis und Identifikation der Viren sind schwierig, da viele Patienten erst spät einen Arzt konsultieren (Hendriks APJ 1988). Eine Korrelation zwischen der klinischen Schwere des Virusinfektes und dem Auftreten der postviralen Riechstörung scheint nicht zu bestehen (Bednár M. 1930).

Ätiologisch werden unterschiedliche kausale Pathomechanismen diskutiert (z.B. virale Toxine, Beteiligung von Bakterien, Autoimmunreaktion gegen das olfaktorische Epithel) (Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Landis et al., 2005). Der Riechverlust wird wahrscheinlich überwiegend durch eine direkte Schädigung des olfaktorischen Epithels verursacht (Jafek et al., 1997, Jafek et al., 2002). Histopathologische Untersuchungen von Biopsien der Riechschleimhaut konnten bei Patienten mit postinfektiösem Riechverlust vernarbte Regionen nachweisen, in denen das Riechepithel durch respiratorisches Epithel ersetzt wurde (Jafek et al., 2002). Die beobachtete Reduktion der olfaktorischen Rezeptorneuronen korreliert mit dem Ausmaß der Riechstörung (Jafek et al., 1997, Jafek et al., 2002). Bei Hyposmien konnte in Biopsien der Riechspalte eine geringere Abnahme der Anzahl der olfaktorischen Rezeptorneuronen im Vergleich mit anosmischen Probanden beobachtet werden (Jafek et al., 2002). Die vorgenannten Beobachtungen decken sich auch mit den Ergebnissen früherer Studien, die eine Reduktion der Dicke des olfaktorischen Epithels und eine Abnahme der Anzahl der Rezeptorneurone bzw. der Nervenfasern bei postinfektiöser Riechstörung beschreiben (Yamagishi M et al., 1994). Darüber hinaus wurden irreguläre Zellkerne, ein Ersatz des olfaktorischen Epithels durch metaplastisches Plattenepithel, Fibrosierungen und eine Abnahme der Anzahl der Bowman-Schleimdrüsen beschrieben (Henkin et al., 1975, Seiden 2004, Yamagishi M et al., 1994, Yamagishi et al., 1992). Neben einer direkten Schädigung des nasalen olfaktorischen Epithels können auch zentrale olfaktorische Strukturen betroffen sein (Rombaux et al., 2006).

#### **1.3.2.2 Posttraumatische Riechstörungen**

**Definition:** Als posttraumatische Riechstörung bezeichnet man einen Verlust des Riechvermögens im Zusammenhang mit einem Kopftrauma, wobei ein zeitlicher Zusammenhang zu einem Kopftrauma gegeben sein muss (maximal ein halbes Jahr; bei längerer Latenz muss individuell entschieden werden).

Dabei liegt den Riechstörungen nach einem Trauma häufig ein Abriss der Fila olfactoria zugrunde (Delank und Fechner, 1996), wahrscheinlich aber auch Kontusionen olfaktorisch bedeutsamer Hirnareale (z.B. im orbitofrontalen Kortex oder dem Bulbus olfactorius (Lötsch et al., 2015, Lötsch et al., 2016, Schofield et al., 2014). Bei etwa 10-20% der Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen kann das Riechvermögen teilweise wiederkehren (Sumner, 1964).

Bei den posttraumatischen Anosmien gibt es zwar auch noch Jahre nach dem Riechverlust komplette Spontanremissionen, diese sind jedoch selten. Als prognostisch günstige Faktoren hinsichtlich der Erholung nach einem posttraumatischen Riechverlust werden möglichst hohes Restriechvermögen, weibliches Geschlecht, jugendliches Alter, Nichtraucher, initiale Parosmie, keine Seitenunterschiede bei der Riechfunktion und möglich große Amplituden der evozierten Potenziale auf trigeminale oder olfaktorische Reize sowie die Größe des Bulbus olfactorius aufgefasst (Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Schofield et al., 2014). Auch die seit dem Beginn der Riechstörung zurückliegende Zeit ist prognostisch bedeutsam, d.h. je länger die Riechstörung besteht, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer Remission (Reden et al., 2006; Rombaux et al., 2012).

#### **1.3.2.3 Toxisch bedingte Riechstörungen**

**Definition:** Als toxisch bedingte Riechstörungen bezeichnet man eine periphere oder zentrale Schädigung des olfaktorischen Systems durch eine akute oder chronische Noxenexposition.

Riechstörungen können in Zusammenhang mit der Exposition zu zahlreichen Medikamenten, Toxinen, aber auch Arbeitsplatz- und Umwelteinflüssen (Amoore, 1986, Gobba 2003) auftreten, u.a. durch Antibiotika (z.B. Streptomycin), Antirheumatika (z.B. D-Penicillamin), Antihypertonika (z.B.

Diltiazem, Nifedipin), Antidepressiva (z.B. Amitryptilin), Chemotherapeutika (z.B. Methotrexat), Psychopharmaka (z.B. Amphetamine, Alkohol), Sympathomimetika (z.B. chronischer Gebrauch lokaler vasokonstriktiver Substanzen) (Knecht et al. 1999), Mangan (Bowler et al., 2011) oder Zigarettenrauch (Frye et al., 1990). Nach Entfernen der Noxen bzw. Absetzen der Medikation können Besserungen beobachtet werden, z.B. nach Beendigung einer Chemotherapie (Steinbach et al., 2009). Andererseits können auch irreversible Schäden entstehen, z.B. durch Säuren, die die Basalschicht des Riechepithels zerstört haben. Bei dem begründeten Verdacht auf eine berufliche Verursachung oder Mitverursachung einer Riechstörung muss gemäß SGB VII § 202 eine Verdachtsanzeige an die zuständige gesetzliche Unfallversicherung oder den zuständigen Gewerbearzt geschickt werden. Der Patient muss vom anzeigenden Arzt über die Verdachtsanzeige informiert werden, seine Einwilligung ist nicht erforderlich. (Dies gilt jedoch nicht für Anzeigen nach § 9 Abs. 2 SGB VII).

#### **1.3.2.4 Angeborene Riechstörungen**

**Definition:** Als „angeboren“ oder „kongenital“ werden Riechstörungen bezeichnet, die zeitlebens bestehen und bei denen sich durch die Anamnese und den Untersuchungsbefund keine erworbenen Ursachen ergeben (insbesondere sinunasale Erkrankungen, relevante Traumata, postinfektiöse Riechstörungen).

Typischerweise besteht bei „angeborener“ Riechstörung nur ein geringer Leidensdruck. Bei Anwendung von bildgebenden Verfahren (MRT) ist gegebenenfalls eine Hypo- oder Aplasie des Bulbus olfactorius vorhanden bzw. eine Abflachung des Sulcus olfactorius (Abolmaali et al., 2008). Am häufigsten ist die isolierte congenitale Anosmie; Schätzungen lassen eine Häufigkeit von etwa 1:8000 vermuten (Abolmaali et al., 2008). Andere Formen der congenitalen Anosmie wie z.B. das Kallmann-Syndrom (hypogonadotroper Hypogonadismus in Verbindung mit einer Riechminderung) erfordern die frühzeitige Abklärung des Krankheitsbildes in Zusammenarbeit mit der Pädiatrie bzw. der Endokrinologie (Karstensen und Tommerup, 2012). Weitere syndromale Formen einer congenitalen Anosmie finden sich beim Bardet-Biedl-Syndrom, Refsum-Syndrom, Usher-Syndrom oder der congenitalen Schmerzinsensitivität bei SCN9A Mutation (Hummel und Welge-Luessen, 2009b).

#### **1.3.2.5 Riechstörungen im Rahmen von nicht-sinunasalen Grunderkrankungen**

**Definition:** Riechstörungen, die einen deutlichen Bezug zu einer neurologischen, psychiatrischen oder internistischen Erkrankung haben. Die Grunderkrankung sollte eine entsprechende fachärztliche Diagnostik bestätigt werden.

Riechstörungen sind ein häufiges Begleitsymptom neurologischer Erkrankungen, wobei insbesondere die neurodegenerativen Erkrankungen mit olfaktorischen Störungen assoziiert sind. So treten sie als regelmäßiges Frühsymptom des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) und der Alzheimer-Demenz (AD) auf. Eine olfaktorische Dysfunktion findet sich bei über 90% der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (Haehner et al., 2009, Hüttenbrink et al., 2013). Dabei weist die Mehrzahl der Patienten zum Diagnosezeitpunkt bereits eine schwere Hyposmie bzw. eine Anosmie auf. Gegenwärtig wird angenommen, dass die olfaktorischen Störungen den motorischen Symptomen etwa 4–6 Jahre vorausgehen. Daher muss zumindest bei einigen Patienten mit idiopathischem Riechverlust ein beginnendes IPS in Betracht gezogen und neurologisch abgeklärt werden; dieses ist umso wahrscheinlicher, wenn gleichzeitig weitere nichtmotorische Symptome wie Schlafstörungen, Obstipation und depressive Symptomatik vorliegen (Berg et al., 2015). In geringerem Maß (häufig leicht bis mittelgradige Hyposmie) treten die Riechstörungen bei anderen Parkinson-Syndromen wie der Multisystematrophie auf, während Patienten mit progressiver supranukleärer Ophthalmoplegie und kortikobasaler Degeneration i. d. R. ein fast uneingeschränktes Riechvermögen zeigen (Hummel und Welge-Luessen, 2009b).

Ähnlich schwere olfaktorische Defizite wie beim IPS werden bei der Alzheimer-Demenz beobachtet. Eine Metaanalyse bisheriger Studien zu Riechstörungen bei AD und IPS (Meshulam et al., 1998) ergab keine diagnostisch verwertbaren Unterschiede bei den Testergebnissen. Eine olfaktorische Testung kann daher nicht zwischen einer beginnenden AD und dem beginnendem IPS unterscheiden. Die Riechstörung ist bei der AD ebenfalls ein Frühsymptom der Erkrankung. Auch bei anderen Demenzen



neurodegenerativer Genese, z.B. der Lewy-Body-Demenz und der frontotemporalen Demenz, wurden hochgradige Riechstörungen beschrieben. Die Huntington-Erkrankung ist mit einer mittelgradigen Hyposmie assoziiert (Nordin et al. 1995). Bei den Heredoataxien wurden bisher olfaktorische Untersuchungen an Patienten mit Friedreich-Ataxie und den spinozerebellären Ataxien Typ 2, 3 und 10 durchgeführt und leichte, jedoch signifikante olfaktorische Einschränkungen belegt (Moskovich et al., 2012). Eine leichte Riechstörung kann ebenfalls bei Motoneuronerkrankungen beobachtet werden. Riechstörungen finden sich in der Neurologie ebenfalls bei der multiplen Sklerose, bei Temporallappenepilepsie, bei Patienten mit einer akuten depressiven Episode und Schizophreniepatienten (Doty, 2009).

Neben den neurologischen Ursachen von Riechstörungen finden sich zahlreiche internistisch bedingte Riechstörungen, z.B. im Zusammenhang mit kompliziertem Diabetes mellitus Typ II (Naka et al. 2010), Myasthenia gravis (Leon-Sarmiento et al., 2013), Nierenerkrankungen (Frasnelli et al., 2002) oder Lebererkrankungen (Temmel et al., 2005).

#### **1.3.2.6 Idiopathische Riechstörungen**

**Definition:** Hierunter versteht man Riechstörungen, die ohne erkennbare Ursache auftreten und keiner der oben genannten Kategorien zugeordnet werden können.

Die „Idiopathische Riechstörung“ ist folglich eine Ausschlussdiagnose, die eine sehr gründliche Anamnese und eine umfassende Diagnostik erfordert, ggf. zu mehreren Zeitpunkten.

### **1.4 Basisdiagnostik bei Riechstörungen**

Zur Basisdiagnostik zählt eine allgemeine und spezifische Anamnese (auslösende Ereignisse, zeitliche Entwicklung, begleitende Symptome, relevante Erkrankungen/Op's/Medikamente/Noxen), ein HNO-Status, die Endoskopie von Nase/Nasenrachen inklusive einer Beurteilung der Riechspalte, eine Riechtestung mit einem validierten Testverfahren und ein Screening der globalen Schmeckfunktion (vgl. 2.6.1.1 (Hummel et al., 2001, Hummel et al., 2007; Welge-Luessen et al., 2013)).

### **1.5 Untersuchungsverfahren bei Riechstörungen**

Nach einer Umfrage an deutschen HNO-Kliniken im Jahr 2010/2011 werden zur Diagnostik unterschiedliche Verfahren eingesetzt, wobei der Sniffin' Sticks-Test am häufigsten durchgeführt wird (91%). In Deutschland finden als weitere Testverfahren der Riechtest nach Börnstein (13%), der Squeeze-bottle-Test (5 %) und der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (1%) Verwendung (nicht publizierte Daten, Damm 2016). Der Sniffin' Sticks Test wurde für den deutschsprachigen Raum entwickelt und wird in diesem Gebiet auch bereits bevorzugt in der Klinik und bei wissenschaftlichen Untersuchungen angewendet (April 2016: 191 Publikationen in der Medline im Rahmen der Suche: „'Sniffin Sticks' (Austria or Germany or Switzerland)“; im Gegensatz dazu nur 6 Treffer bei der Suche: „UPSIT (Austria or Germany or Switzerland)“). Diese Darstellung zentriert daher auf die heute in der Praxis und in Studien angewendeten Testverfahren. Für die Beurteilung der Reliabilität der heute gebräuchlichen psychophysischen Testverfahren zur Diagnose von Riechstörungen stehen Korrelationskoeffizienten zur Verfügung. Jedoch sind diese allein nicht hinreichend, eine Äquivalenz (Übereinstimmung) zu beweisen (Bland et al., 1986, Grouven et al., 2007); Äquivalenztests fehlen in der Literatur.

### 1.5.1 Psychophysische Testung der orthonasalen Riechfunktion

#### 1.5.1.1 Screening der Riechfunktion (validierte Verfahren)

Mit den Screening-Verfahren ist grundsätzlich der Ausschluss einer Anosmie möglich (Gudziol und Förster, 2002). Es gibt eine Reihe verschiedener Verfahren, die in der Regel auf der Identifikation von Gerüchen basieren (historischer Überblick bei (Wenzel, 1948)). Alle im Folgenden vorgestellten Testverfahren sind validiert.

- (1) Mit den Riechstiften "Sniffin' Sticks" ist ein Screening der Riechfunktion möglich. Dazu können entweder die 16 Stifte verwendet werden, die sich auch im sog. „erweiterten Test“ finden (Kobal, 2000, Hummel et al., 2007) oder die Anwendung eines auf 12 Duftstoffen basierenden Identifikationstests (Hummel et al., 2001). Er ist wiederverwendbar und kann vom Patienten selbst durchgeführt werden (Mueller et al., 2006). Die Retest-Reliabilität liegt für den 16er-Test bei  $r=0.73$  (Hummel et al., 1997), für den 12er-Test bei  $r=0.78$  (Hummel et al., 2001).
- (2) Der CCSIT (Cross-Cultural Smell Identification Test) ist ein Riechtest zum Screening der Riechfunktion, bei dem 12 Duftstoffe mikroverkapselt auf Papier aufgebracht werden und durch Rubbeln mit einem Stift freigesetzt werden (Doty et al., 1996). Die verschiedenen Duftstoffe müssen in diesem Test anhand einer Liste mit je 4 Begriffen identifiziert werden. Der Test ist lange haltbar und sehr gut validiert. Er kann auch von den Patienten selbst durchgeführt werden. Nachteilig ist, dass die verwendeten Begriffe und Duftstoffe auf den US-amerikanischen Sprachraum abgestimmt sind. Die Retest-Reliabilität liegt bei  $r=0.71$  (Doty et al., 1996).
- (3) Der Zürcher Riechtest (Simmen et al., 1999, Simmen und Briner, 2006) basiert auf der Darbietung von Gerüchen in 8 sog. „Riechdisketten“, die jeweils anhand einer Auswahl von 3 Begriffen identifiziert werden müssen. Der Test ist wiederverwendbar und kann vom Patienten selbst durchgeführt werden. Die Retest-Reliabilität ist nicht bekannt.

Auf weitere, sehr einfache Testverfahren wie z.B. den „Alcohol-Sniff-Test“ (Davidson und Murphy, 1997), oder den „Pocket-Smell-Test“ (Duff et al., 2002) wird an dieser Stelle nicht genauer eingegangen (Übersicht bei (Drews und Hummel, 2016)).

#### 1.5.1.2 Quantitative, validierte Verfahren zur Untersuchung der Riechfunktion

In den letzten Jahren wurden standardisierte Tests zur quantitativen, psychophysischen Untersuchung von Riechstörungen entwickelt und validiert. Diese Tests erlauben eine detaillierte Beurteilung des Riechvermögens im Sinne einer Anosmie, Hyposmie oder Normosmie. Die Anwendung dieser Verfahren ist auch bei Verlaufsbeobachtungen sinnvoll.

- (1) Dazu gehören z.B. die Riechstifte "Sniffin' Sticks" (Kobal, 2000, Hummel et al., 2007). Hier werden Duftstoffe in Filzstifte abgepackt und durch Abnehmen der Stiftkappe freigesetzt. Die Duftstoffapplikation geschieht dadurch, dass die Stiftspitze vor den Naseneingang gehalten wird. Die Stifte sind mindestens ein halbes Jahr verwendbar. Der Test beinhaltet die Testung des Identifikations- und Diskriminationsvermögens von Gerüchen sowie einen Schwellentest, der für Butanol oder Phenylethylalkohol durchgeführt werden kann (Croy et al., 2009 aber siehe auch Zerneck et al., 2011). Vorteile des Tests sind die Erfassung verschiedener Riechfunktionen. Die Test-Retest-Reliabilität (für eine gesunde Gruppe) wurde für den Schwellentest mit  $r=0.61$ , den Diskriminationstest mit  $r=0.54$  und den Identifikationstest mit  $r=0.73$  angegeben (Hummel et al., 1997). Für die erweiterte Version wird die Reliabilität (unter Einbeziehung von Patientendaten) für den Schwellentest mit  $r=0.92$  angegeben, den Diskriminationstest mit 32 Items mit  $r = 0.80$ , und mit  $r = 0.88$  für den Identifikationstest mit 32 Items (Haehner et al. 2009). Interessanterweise liegt nur für diesen Test eine Publikation vor, in der die klinische Bedeutung von Änderungen des Testergebnisses untersucht wurde (Gudziol et al., 2006). Ebenso wurden Randbedingungen der Testanwendung gründlich exploriert (z.B. Sorokowska et al., 2015).

Der Test muss – ausgenommen den Dufterkennungstest (Mueller et al., 2006) - durch einen Untersucher durchgeführt werden. Ein Vorteil des Sniffin'Sticks-Tests ist die wiederholte Anwendbarkeit, ein Nachteil jedoch die beschränkte Haltbarkeit. Eine Übersicht zu den Riechtests aus der „Sniffin' Sticks“ Familie findet sich bei Walliczek et al. (Walliczek et al., 2016).

- (2) der UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), bei dem 40 Duftstoffe mikrokapselt auf Papier aufgebracht werden (Doty, 1995). Diese Mikrokapseln können durch Rubbeln mit einem Stift mechanisch geöffnet werden. Die verschiedenen Duftstoffe müssen in diesem Test anhand einer Liste mit je 4 Begriffen identifiziert werden. Der Test ist lange haltbar, ist sehr gut validiert und weit verbreitet. Größtenteils kann dieser Test auch von dem Patienten selbst durchgeführt werden; er ist auch in internationalen Versionen verfügbar allerdings nur selten für einzelne Länder spezifisch validiert. Nachteilig ist, dass der Test nur die Identifikation von Gerüchen untersucht. Die Test-retest-reliabilität wurde mit  $r=0.91$  angegeben (Doty et al., 1984).
- (3) der Test des Connecticut Chemosensory Clinical Research Centers (CCCRC) (Cain et al., 1988). Bei diesem Test handelt es sich um eine Kombination eines Schwellentests für Butanol und eines Identifikationstests für 10 Gerüche. Die Duftstoffe werden in eindrückbare Polypropylenflaschen (Schwellentestung) und Salzstreuer-ähnlichen Glasflaschen angeboten. Ein Vorteil ist die Erfassung verschiedener Riechfunktionen, Nachteile sind die vergleichsweise schlechte Validierung, die Durchführung der Schwellenmessung im Modell der aszendierenden Konzentrationen, sowie die kleine Anzahl von Duftstoffen, die in der Identifikationsaufgabe verwendet werden (Hummel et al., 1997). Der Test kann nicht vom Patienten selbst durchgeführt werden. Er wird nicht kommerziell angeboten, kann aber leicht selbst angefertigt werden. Der n-Butanol-Schwellentest (butanol threshold test, BTT) in der Technik des CCCRC-Test (Cain et al., 1983) wurde häufig in früheren Studien eingesetzt, er ist nach Hummel et al. (Hummel et al., 1997) aber kein reliables Testinstrument. Der BTT des CCCRC-Test verwendet das Prinzip der so genannten einmalig ansteigenden Reize (MAL: method of ascending limits). Die Testsubstanz Butanol muss der Proband von parallel angebotenem destilliertem Wasser unterscheiden, gelingt dies nicht, wird die nächst stärkere Konzentration angeboten, usw. (Cain et al., 1983). Die Riechschwelle gilt als bestimmt sobald der Proband eine Reihe von vier richtigen Antworten nacheinander gegeben hat. Die Korrelation zwischen Test und Re-Test lag lediglich bei nur  $r=0,36$  (Hummel et al., 1997), so dass sich ein mit dem BTT ermitteltes Ergebnis wahrscheinlich kaum wiederholen lässt. Somit ist auch die Aussagekraft eines vermeintlich signifikanten Unterschieds zwischen zwei Behandlungen, die mit Hilfe des BTT verglichen werden, als eher niedrig einzuschätzen, da fraglich ist, ob sich dieses Ergebnis reproduzieren lässt. Die so genannte Prozedur nach Murphy unterscheidet sich von dem CCCRC-Test nicht (Murphy et al., 1990).

Auf andere psychophysische Tests wie z.B. das in Japan gebräuchliche „T&T Olfaktometer“ (ein Schwellen- und Identifikationstest für 5 Duftstoffe (Kondo et al., 1998)) oder den spanischen Duft-Identifikationstest BAST-24 (Cardesin et al., 2006) wird hier nicht eingegangen.

### 1.5.2 Psychophysische Testung des retronasalen Riechvermögens

Zur Testung des retronasalen Riechvermögens steht mit den sog. "Schmeckpulvern" (Test-Retest-Reliabilität von  $r=0.76$ ) bzw. den „candy smell test“ (Test-Retest-Reliabilität von  $r=0.75$ ) validierte Verfahren zur Verfügung, die sehr einfach anwendbar sind (Heilmann und Hummel, 2004, Renner et al., 2009, Haxel et al. 2011, Croy et al., 2014). Hier werden entweder duftende Pulver (z.B. Vanillezucker, Kaffeepulver, gemahlener Zimt etc.) oder süßliche Bonbons in den Mund genommen, die beim Lutschen bzw. Kauen Düfte freisetzen. Diese retronasalen Riechempfindungen sollen dann anhand von Listen mit verbalen Deskriptoren benannt werden.

In der Tat finden sich Patienten, bei denen eine Dissoziation des ortho- und retronasalen Riechvermögens vorliegt (Landis et al., 2003). Klinisch werden Zustände beobachtet, bei denen das orthonasale Riechvermögen erloschen, das retronasale Riechvermögen aber nach wie vor erhalten ist, so

dass eine routinemäßige Überprüfung des retronasalen Riechens sinnvoll erscheint (Landis et al., 2005b, Gudziol et al., 2007).

### 1.5.3 Objektivierende Testung des Riechvermögens

Zur objektivierenden Testung von Riechstörungen steht die Möglichkeit der Ableitung von olfaktorischen ereigniskorrelierten Potentialen (OEKP) zur Verfügung (Kobal, 1981, Hummel et al., 2000), die aufgrund des apparativen und zeitlichen Aufwands jedoch nur in wenigen Zentren durchgeführt wird. Die Ableitung von OEKP ist dann klinisch sinnvoll, wenn mit Hilfe von psychophysischen Tests nicht genau eruierbar ist, ob eine Hyposomie oder eine Anosmie vorliegt. Solche Fälle kommen z.B. bei der Untersuchung von Kindern, bei Verständigungsproblemen oder bei kognitiv beeinträchtigten Personen in Betracht. Eine weitere Indikation stellen medizinische Gutachten dar, hierzu existiert ein Positionspapier zur Anwendung und Interpretation der Testergebnisse (Stuck et al., 2014).

### 1.5.4 Weiterführende Untersuchungsmöglichkeiten des Riechvermögens

Die Durchführung der funktionellen Magnetresonanztomographie nach olfaktorischer Aktivierung (Kettenmann et al., 2001) sowie die Ableitung von Elektro-Olfaktogrammen (Lapid und Hummel, 2013) spielt in der klinischen Routine derzeit keine Rolle. Weitere, indirekte Messungen zur Bestimmung der Riechfähigkeit werden nur an speziellen Zentren durchgeführt (Gudziol und Gramowski, 1987, Furukawa et al., 1988, Delank, 1998). Die in diesem Absatz genannten Methoden sind in der Regel wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten und spielen in der Patientenversorgung zurzeit keine Rolle.

### **Empfehlung zur Anwendung von psychophysischen Testverfahren bei Riechstörungen**

Aufgrund der Verbreitung und der hohen Akzeptanz sollte die psychophysische Testung im deutschsprachigen Raum bevorzugt mit dem Sniffin'Sticks-Test erfolgen. Die Vorteile sind die Verfügbarkeit von verschiedenen Testvarianten ("Screening-Test", "SDI-Test") und von altersspezifischen Normbereichen aus dem deutschen Sprachraum. Alternativ und/oder ergänzend können auch andere validierte psychophysische Verfahren zur Riechtestung eingesetzt werden (z.B. Schmeckpulvertest). Nachteilig bleibt bei allen heute verfügbaren psychophysischen Testverfahren die bislang unbefriedigende statistische Überprüfung hinsichtlich der Test-Retest-Relibilität in der Literatur (z.B. durch Äquivalenztests oder Bland-Altman-Diagramme). Ergänzende Studien zur Testmethodik erscheinen zukünftig notwendig. (Starker Konsens)

## 1.6 Therapie von Riechstörungen

Der Patientenberatung kommt eine zentrale Rolle bei der Behandlung von Dysosmien zu. In der täglichen Routine kommt es bei ärztlichen Beratungen nicht selten zu Defiziten (Haxel et al. 2012). Hierzu zählen insbesondere Aufklärungen über Sicherheitsaspekte: z.B., dass ausgetretenes Gas und Brandrauche nicht oder nur verspätet wahrgenommen oder verdorbene Speisen unzureichend erkannt werden können. Ebenso sollten die sozialen und oder hygienischen Aspekte in einem ärztlichen Gespräch thematisiert werden (Haxel et al. 2012).

Zur Behandlung von Riechstörungen werden in der täglichen Routine sehr unterschiedliche Therapiemaßnahmen eingesetzt. Neben Karenzmaßnahmen (z.B. Noxen, Medikamente) kommen vorwiegend konservative Behandlungen zum Einsatz (insbesondere pharmakologische Therapien, Riechtrai-

ning, Akupunktur). Chirurgische Maßnahmen zielen ganz überwiegend auf eine Verbesserung von sinusalen Grunderkrankungen ab (Damm et al., 2004).

Riechstörungen können sich spontan bessern. Bei postinfektiösen Dysosmien finden sich Angaben in der Literatur, wobei nach 6 Monaten ca. 15% bzw. nach 12 Monaten ca. 30% der Betroffenen eine signifikante Verbesserung (nicht komplette Restitutio) erlangen (Damm et al., 2013). Die Spontanremissionsrate scheint bei posttraumatischen Riechstörungen im ersten Jahr nach dem Unfall ähnlich zu sein, nach Literaturlage kommt es zu partiellen Erholungen bei 10 bis 35% der Fälle (Reden et al., 2006a). Spontane (Teil-)Erholungen können einerseits auf einer (wiederkehrenden) physiologischen Regeneration des Riechepithels bzw. zentraler olfaktorischer Strukturen beruhen, andererseits auf einer Verbesserung der auslösenden Grunderkrankung (zum Beispiel bei sinusalen Riechstörungen durch einen Rückgang der Entzündung) (Damm et al., 2013, Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Auch wenn bislang keine detaillierten Daten zu Spontanremissionsraten bei Riechstörungen anderer Ursachen vorliegen, sind spontane Verbesserungen in allen Gruppen anzunehmen. Aufgrund der unzureichenden Abgrenzungsmöglichkeit gegenüber natürlichen Heilungsprozessen können Therapieergebnisse aus unkontrollierten Studien (z.B. case reports, Fallserien) hinsichtlich ihrer Evidenz nicht oder nur unzureichend bewertet werden. Daher blieben bei den hier getroffenen Therapieempfehlungen Daten aus unkontrollierten Studien unberücksichtigt.

Bei dem Auftreten von Riechstörungen im Rahmen von Grunderkrankungen im HNO-Bereich, zu denen bereits evidenzbasierte Empfehlungen vorliegen, wurde primär auf die entsprechenden Leitlinien bzw. Positionspapiere verwiesen, da über eine erfolgreiche Behandlung der Grunderkrankung häufig auch eine Verbesserung der Dysosmie erreicht werden kann. Zusätzlich erfolgte eine Literaturanalyse (PubMed<sup>(R)</sup>, Cochrane Library<sup>(R)</sup>, Standardlehrbücher, verwandte Leitlinien), bei der relevante Publikationen zur Thematik „Therapie von Riechstörungen“ identifiziert und anschließend in mehreren Filterprozessen ausgewertet wurden. Die Evidenzbewertung fand nach Einteilung der Evidenztypen des Oxford Center for EbM (Mai 2001, überarbeitet 3 2009, (Phillips et al., 2009) für Therapiestudien statt, wobei die u.g. Überlegungen zur Qualität der Studie berücksichtigt wurden. Die Literaturanalyse richtete sich auf konservative Therapieansätze (insbesondere pharmakologische Therapie, Riechtraining, Akupunktur), wobei die englische und deutsche Primärliteratur eingeschlossen wurde. Aufgrund der eingeschränkten oder fraglichen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen, bedingt durch strukturelle und anatomische Differenzen im olfaktorischen System, wurden tierexperimentelle Studien nicht mit einbezogen. Wegen der unzureichenden Abgrenzbarkeit von nicht kontrollierten Studien (Case-reports, unkontrollierten Fallserien, Evidenztyp IV) gegenüber Spontanremissionen blieb dieses Studiendesign meist unberücksichtigt. Weitere wichtige Kriterien zur Bewertung der Therapieeffekte in der Literatur sind die Studienqualität und die Stichprobengröße. Die Studienqualität wurde mithilfe der erweiterten Jadad-Skala (Jadad et al., 1996) bewertet. Die Signifikanz der Effektgröße ist mit der Fallzahl verbunden, so dass bei größeren Stichprobenumfängen auch kleinere Effekte zur Ablehnung der Nullhypothese führen. In diesem Sinne wurde auch die Fallzahl in den hier analysierten Studien geprüft. Nachfolgende Überlegungen sind dabei in die Bewertung der Studienqualität eingeflossen. Werden z.B. Mittelwerte mittels T-Test verglichen, ist eine Fallzahl von 64 Probanden je Gruppe notwendig, um einen mittleren Effekt von 0,5 zum Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80% nachzuweisen. Bei einem größeren Effekt von 0,8 werden nur 26 Probanden pro Gruppe benötigt, um den vorgenannten Effekt nachzuweisen. Zum Nachweis eines Effektes von 0,3 ist hingegen eine Fallzahl von 175 wünschenswert. Bei einem Effekt von 0,2 wäre ein Stichprobenumfang von 252 notwendig. Die vorgenannten Fallzahlschätzungen wurden gemäß den Vorschlägen von Dupont et al. berechnet (Dupont et al., 1990). Bei Anwendung eines nichtparametrischen Tests ergeben sich ähnliche Fallzahlen. Bei der Bewertung der Studien wurde daher auch unter Annahme von kleinen bis mittleren Effektstärken von Riechtherapien berücksichtigt, ob bei der untersuchten Fallzahl überhaupt ein Effekt zu erwarten gewesen wäre oder nicht. Dieser Punkt ist insbesondere bei „kleinen“ Studien relevant, die keinen Effekt einer Therapie auf das Riechvermögen nachweisen konnten. Wenn es sich bei der Riechstörung nicht um Hauptzielparameter handelte, sind die Studien, und somit möglicherweise auch die Fallzahlen, über-

haupt nicht auf das Entdecken eines signifikanten Effekts in diesen Parametern ausgelegt. Letztendlich bleibt dann unklar, ob die Nicht-Signifikanz durch die geringe Fallzahl (bei in Wirklichkeit vorhandenem Effekt) oder durch das Nicht-Vorliegen eines Effektes verursacht wird. Beim Vorliegen eines signifikanten Effekts ist dagegen unklar, ob der signifikante Effekt aufgrund der wahrscheinlich zu geringen Power nicht doch durch Zufall entstanden ist.

Bei der Bewertung der Evidenz wurde zudem berücksichtigt, ob die Verbesserung der Riechstörung als primärer, sekundärer oder weiterer Endpunkt definiert war oder überhaupt nicht bei den Studienzielen erwähnt wurde. Mit anderen Worten sollte damit geprüft werden, ob die Zielsetzung der Studie überhaupt so ausgelegt war, signifikante Effekte der untersuchten Therapie auf das Riechvermögen nachzuweisen. Unter den vorgenannten Bedingungen wurden RCT auf den Evidenztyp IIb (RCT mit niedriger Qualität) bzw. Interventionsstudien oder Fall-Kontroll-Studien auf den Evidenztyp IV heruntergestuft. Teile der Literaturanalyse werden in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt.

Trotz der umfangreichen Bewertung der Literatur entspricht die hier vorgelegte Analyse keinem systematischen Review für das Gesamtgebiet „Therapie von Riechstörungen“. Durch die uneinheitliche Studienlage konnten nur für einzelne Therapiestrategien höhere Evidenztypen ermittelt werden, bei den zusammenfassenden Empfehlungen wurde aufgrund von möglichen Lücken bei der Evidenzaufbereitung auf eine Graduierung der Empfehlung verzichtet.

Chirurgische Maßnahmen werden insbesondere bei sinunasalen Riechstörungen mit Erfolg eingesetzt, zur Indikationsstellung liegen Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien und Positionspapieren vor (Damm et al., 2014, Fokkens et al., 2007, Fokkens et al., 2012a, Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Klimek et al., 1997b, Pade et al., 2008, Strutz et al., 2009, Stuck et al., 2012). Die Indikationsstellung für einen operativen Eingriff muss letztendlich immer als Einzelfallentscheidung getroffen werden. Da operative Maßnahmen im Bereich der Nase und der Nasennebenhöhlen selbst mit dem Risiko einer Verschlechterung der Riechfunktion einhergehen können (Damm et al., 2002b, Damm et al., 2003, Fokkens et al., 2012a, Stuck et al., 2012), wurden keine Empfehlungen zur Durchführung von operativen Maßnahmen in dieser Leitlinie ausgesprochen.

### **1.6.1 Sinunasale Riechstörungen**

#### **1.6.1.1 Akute Rhinitis und akute Rhinosinusitis**

Riechstörungen gehören zu den Kardinalsymptomen der akuten Rhinosinusitis (Damm et al., 2004, Damm 2009, Fokkens et al., 2012b, Stuck et al., 2012). Für die Diagnostik und Therapie der akuten Rhinitis/Rhinosinusitis liegen evidenzbasierte Empfehlungen in der AWMF-Leitlinie „Rhinosinusitis“ und in dem europäischen Positionspapier „European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps“ (EPOS) vor (Fokkens et al., 2012b, Stuck et al., 2012). Das EPOS gibt stratifizierte Empfehlungen (z.B. virale versus bakterielle akute Rhinosinusitis) auf höchstem Evidenzniveau zum Einsatz von Antibiotika, Steroiden, Salzpülungen, Antihistaminika, Ipratropiumbromid, Probiotika und anderen Therapiensätzen (Fokkens et al., 2012a).

Eine temporäre Riechstörung während der akuten Erkrankungsphase bzw. auch von kurzfristiger Dauer im Anschluss wird zumeist durch Schleimhautschwellungen in der Nase oder einer entzündungsbedingten Abnahme der Funktionstätigkeit des Riechepithels verursacht und bedarf in der Regel keiner spezifischen Diagnostik oder Therapie (Damm et al., 2014, Damm 2009, Hummel et al., 1998).

Persistiert die Riechstörung jedoch nach einer ansonsten kompletten klinischen Abheilung der akuten Rhinitis/Rhinosinusitis, d.h. ohne dass sonstige Krankheitszeichen bestehen, sollte differenzialdiagnostisch auch eine postinfektiöse Riechstörung in Betracht gezogen werden (Damm et al., 2014, Damm et al., 2004, Damm 2007). Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Zeitraum bis zum Verschwinden aller Symptome bei einer akuten Rhinosinusitis „kürzer als 12 Wochen“ definiert wurde (Fokkens et al., 2012a). Hinweise zum Vorgehen bei postinfektiöser Riechstörung finden sich in dem Abschnitt 1.6.2.1 dieser Leitlinie.

**Empfehlung zur Therapie von Dysosmien bei akuter (viraler/bakterieller) Rhinitis/Rhinosinusitis:**

Eine temporäre Riechstörung im Rahmen eines akuten Infektes der oberen Atemwege (akute virale oder bakterielle Rhinitis/Rhinosinusitis) bedarf keiner gesonderten Therapie. Für die Behandlung der akuten Rhinitis bzw. Rhinosinusitis stehen evidenzbasierte Empfehlungen zur Verfügung (AWMF Leitlinie „Rhinosinusitis“, EPOS). Bei Persistenz einer Riechstörung im Anschluss an einen Infekt mit Atemwegsbeteiligung sollte differenzialdiagnostisch eine postinfektiöse Riechstörung in Betracht gezogen werden. (Starker Konsens)

**1.6.1.2 Chronische Rhinosinusitis und Polyposis nasi**

Für die Therapie der chronischen Rhinosinusitis und der Polyposis nasi liegen ebenfalls evidenzbasierte Empfehlungen in der AWMF-Leitlinie „Rhinosinusitis“ (Stuck et al., 2012) und in dem europäischen Positionspapier EPOS vor (Fokkens et al., 2012a, Stuck et al., 2012). Pathophysiologisch und pathoätiologisch differenzieren die Autoren des Positionspapiers EPOS zwischen der chronischen Rhinosinusitis ohne und mit Nasenpolypen (Polyposis nasi et sinuum), so dass für die beiden vorgenannten Atemwegserkrankungen getrennte Empfehlungen gegeben werden. Für die chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen bei Erwachsenen werden mit dem Empfehlungsgrad A topische Steroide und Salzwasser-Nasenspülungen empfohlen (Evidenzlevel Ia), weitere Empfehlungen auf niedrigerem Niveau und niedrigerem Evidenzlevel finden sich z.B. zur Kurzzeittherapie (<4 Wochen) und zur Langzeittherapie (>12 Wochen) mit Antibiotika (Fokkens et al., 2012a). Für die Behandlung der Polyposis nasi (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) bei Erwachsenen werden topische und orale Steroide auf dem Evidenzlevel Ia auf der Graduierung „A“ neben weiteren Therapieansätzen mit niedrigerem Empfehlungsgraden in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Erkrankung empfohlen (Fokkens et al., 2012a). Zur Wirksamkeit von topischen Steroiden bei der chronischen Rhinosinusitis mit und ohne Nasenpolypen finden sich darüber hinaus mehrere systematische Literatur-Reviews der Cochrane Library, die die Wirksamkeit von topischen Steroiden bestätigen (Kalish et al., 2012, Kalish et al., 2016, Kalish et al., 2009, Snidvongs et al., 2011, Snidvongs et al., 2016). Weitere Empfehlungen finden sich im EPOS auch zu chirurgischen Therapiestrategien und zu dem Vorgehen stratifiziert nach dem Lebensalter (Aufreten der vorgenannten Erkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Fokkens et al., 2012a)).

In der eigenen systematischen Literaturanalyse konnten letztendlich 10 placebokontrollierte, randomisierte Studien identifiziert und in eine Metaanalyse eingeschlossen werden (Hansen et al., 2010, Jankowski et al., 2009, Keith et al., 2000, Lund et al., 2004, Penttila et al., 2000, Small et al., 2005, Small et al., 2008, Stjarne et al., 2006b, Tos et al., 1998, Vlckova et al., 2009), die die Wirkung von topischen Steroiden bei Patienten mit sinusalen Riechstörungen (Polyposis nasi und chronische Rhinosinusitis) auf die Symptomselbsteinschätzung untersucht haben (Damm et al., 2016, unpublizierte Daten). Häufig wurden in den Studien unterschiedliche Dosierungen von Kortisonnasenspray gegenüber Placebo verglichen. Bei Bewertung der standardisierten Differenz der Mittelwerte lag diese bei der jeweils höheren Dosierung bei 0,39 und für die jeweils geringere Dosierung bei 0,36 zu Gunsten der Verumarme. Die vorgenannten Werte entsprechen nach Cohen einem schwachen bis mittleren Therapieeffekt (Cohen 1988). Bei keiner der vorgenannten Studien war der Therapieeffekt auf das Riechvermögen primärer Endpunkt, so dass für topische Steroide bei sinusalen Riechstörungen anhand von Symptomselbsteinschätzungen ein Evidenztyp IIb erreicht wird (Evidenztypen von nach Oxford Center for EbM (Mai 2001, überarbeitet 3 2009) für Therapiestudien).

Darüber hinaus existieren weitere placebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudien, die den Therapieeffekt von topischen Steroiden bei der Polyposis nasi und der chronischen Rhinosinusitis mittels psychophysischer Riechtestung evaluiert haben. Einige Studien (Holmstrom 1999, Lildholdt et al., 1995, Lildholdt et al., 1997, Stjarne et al., 2006a) verwendeten (zum Teil) Testverfahren, die keine ausreichende Test-Retest-Wiederholbarkeit bieten. In vier Studien wurde der UPSIT angewendet (Holmstrom 1999, Keith et al., 2000, Penttila et al., 2000, Stjarne et al., 2006b), wobei lediglich in einer Studie (Penttila et al., 2000) ein signifikanter Effekt von Kortisonnasentropfen auf die subjektive

Olfaktometrie ablesbar war. In keiner der Studien war das Riechvermögen der primäre Endpunkt. Möglicherweise stellt auch die Applikationsform der nasalen Kortikosteroide ein wichtiger Einflussfaktor auf den Therapieerfolg dar (Damm 2008, Snidvongs et al., 2013, Stenner et al., 2008).

Auch zu oralen Kurzzeit-Kortisongaben finden sich in der Literatur randomisierte kontrollierte Studien, die den Therapieeffekt auf die Selbsteinschätzung des Riechvermögens der Studienteilnehmer untersucht haben. Lediglich zwei der 4 Studien haben mit einer Placebokontrolle gearbeitet (Hissaria et al., 2006, Van Zele et al., 2010), beide Studien berichteten über eine signifikante Verbesserung der Einschätzung des Riechvermögens in den Prednisolon-Therapiearmen. Die eingeschlossene Fallzahl war mit 14 bzw. 20 Teilnehmern pro Studienarm klein und der Therapieeffekt auf das Riechvermögen nicht der primäre Endpunkt (Evidenztyp IIb). Alobid et al. (Alobid et al., 2006) und Benitez et al. (Benitez et al., 2006) berichteten über 78 bzw. 84 Patienten mit schwerer Polyposis nasi et sinuum, die entweder mit einer 14-tägigen oralen Prednisolon-Behandlung gefolgt von einer Weiterbehandlung mit Kortisonnasenspray oder keiner Therapie zugeordnet wurden (nicht placebokontrollierte RCT, Evidenztyp IIb). Die orale Gabe von Prednisolon führte zu einer signifikanten Verbesserung der Selbsteinschätzung des Riechvermögens. Zwischen den vorgenannten Studienpopulationen (Alobid et al., 2006, Benitez et al., 2006) besteht möglicherweise eine Überschneidung (gleicher Studienort und Autoren aus Barcelona, identischer Rekrutierungszeitraum, identische orale Prednisolontherapie). Darüber hinaus existieren weitere kontrollierte und nicht kontrollierte Studien, die ebenfalls ganz überwiegend über positive Therapieeffekte von oralen Kortikosteroiden berichten (Blomqvist et al., 2001, Blomqvist et al., 2009, Damm et al., 1999, Hessler et al., 2007, Jankowski et al., 2003, Martinez-Devesa et al., 2011, Tuncer et al., 2003). Analog zu den topischen Kortikosteroiden stehen nur ganz vereinzelt Ergebnisse aus kontrollierten Interventionsstudien zur Verfügung (Heilmann et al., 2004), die den Therapieerfolg von systemischen Kortikosteroiden mittels validierter psychophysischer Testmethoden bewertet haben. Neben der evidenzbasierten Bewertung im EPOS (Fokkens et al., 2012a) steht zu den allgemeinen Therapieeffekten von oralen Kortikosteroiden bei Nasenpolypen auch ein Review der Cochrane Library (Martinez-Devesa et al., 2011) zur Verfügung.

Darüber hinaus existieren Hinweise auf (adjuvante) Therapieeffekte auf das Riechvermögen durch weitere Wirkstoffe/Behandlungsstrategien, die zum Teil zusätzlich zu oralen und topischen Kortikosteroiden appliziert werden.

Die Effekte der Aspirin-Desaktivierung auf die Dysosmie wurden in einer placebokontrollierten RCT (Stevenson et al., 1984), in zwei prospektiven Interventionsstudien (Lee et al., 2007, Rozsasi et al., 2008), zwei Fall-Kontrollstudien (Havel et al., 2013, Sweet et al., 1990) und mehreren unkontrollierten Studien untersucht (Berges-Gimeno et al., 2003a, Berges-Gimeno et al., 2003b, Comert et al., 2013, Gosepath et al., 2001, Gosepath et al., 2002, Kutlu et al., 2013, Merkonidis et al., 2012, Stevenson et al., 1996). Die eingeschlossenen Probanden litten an einer Aspirin-Exacerbated-Respiratory Disease (AERD). Während die placebokontrollierte RCT von Stevenson et al. (Stevenson et al., 1984) keine signifikanten Effekte auf das Riechvermögen nachweisen konnte, berichteten alle anderen Studien (Evidenztypen IIb bis IV) über positive Effekte auf das Riechen. In fast allen Studien wurden Symptomselbsteinschätzungen angewendet. Aufgrund methodischer Probleme und einer unzureichenden Studienqualität (z.B. ungenügende Krankheitsdefinitionen, Darstellung der zusätzlich eingesetzten Medikamente bzw. der Ergebnisse auf das Riechvermögen) erscheint heute eine abschließende Wirkungsbeurteilung auf das Riechvermögen nicht möglich.

Zur Wirkung von Leukotrienrezeptorantagonisten liegen mehrere RCT und eine Metaanalyse (Wentzel et al., 2013) bei der chronischen Rhinosinuitis mit Nasenpolypen vor, die die Wirksamkeit von Montelukast bzw. Zafirlukast untersucht haben. Pauli et al. (Pauli et al., 2007) und Schäper et al. (Schäper et al., 2011) haben die Wirksamkeit von 10 mg Montelukast über 4 bzw. 6 Wochen ohne zusätzliche intranasale bzw. systemische Kortikosteroidmedikation in placebokontrollierten RCT untersucht. Montelukast zeigte eine signifikante Verbesserung der Symptomscores, der Gesamtstichprobenumfang war mit 30 (Pauli et al., 2007) bzw. 24 (Schäper et al., 2011) Probanden klein und die Riechstörung war nicht der primäre Endpunkt der Studien (Evidenztyp IIb). Zwei RCT verglichen die Wirksamkeit von Montelukast gegenüber topischen Steroiden im Anschluss an eine Nasennebenhöh-



lenoperation bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und Nasenpolypen (Mostafa et al., 2005, Vuralkan et al., 2012) (Evidenztyp IIb). In der Studie von Vuralkan et al. zeigte sich die Behandlung (n = 50) mit Montelukast der mit topischen Steroiden der Selbsteinschätzung des Riechvermögens überlegen, Mostafa et al. (n = 40) berichteten hingegen von einer Überlegenheit der topischen Steroide. Eine andere kontrollierte Studie randomisierte 38 Teilnehmer, die alle bereits eine orale Prednisolontherapie über 14 Tage und intranasale Kortikosteroide über 8 Wochen nahmen, entweder zu einer unveränderten topischen Fortsetzungstherapie oder einer topischen Fortsetzungstherapie und der zusätzlichen Einnahme von Montelukast für 8 Wochen (Stewart et al., 2008). Die beiden Therapiearme unterschieden sich nicht hinsichtlich der Selbsteinschätzung des Riechvermögens (Evidenztyp IIb). Darüber hinaus gibt es noch weitere Fallserien auf niedrigerem Evidenzniveau zu dem 5-Lipoxygenase-Hemmer Zileuton (Dahlen et al., 1998, Kieff et al., 2005, Parnes et al., 2000, Ragab et al., 2001, Wentzel et al., 2013). Leukotrienantagonisten erscheint daher als interessante Behandlungsstrategie zur Verbesserung des Riechvermögens bei der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen. Zur sicheren Klärung der Wirksamkeit sind größere placebokontrollierte RCT mit validierten psychophysischen Testverfahren notwendig.

Zwei randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien haben die Effekte von Roxithromycin (Wallwork et al., 2006) und Azithromycin (Videler et al., 2011) bei der chronischen Rhinosinusitis untersucht. Die Studie von Wallwork et al. 2006 untersuchte den Effekt auf das Riechvermögen mittels dem Sniffin'Sticks-Test, Videler et al. 2011 setzten Analogskalen ein. Eine signifikante Wirkung konnte in der 12-wöchigen Studienperiode nicht beobachtet werden.

Für andere Therapieansätze bei der chronischen Rhinosinusitis mit und ohne Nasenpolypen sind weitere Studien erforderlich, um die Therapieeffekte evidenzbasiert beurteilen zu können (z.B. Furosemid (Kroflc et al., 2006), Omalizumab (Gevaert et al., 2013), Nasenspülungen (Bachmann et al., 2000, Chong et al., 2016, Hartog et al., 1997, Jiang et al., 2008, van den Berg et al., 2014)). Bei erfolgloser konservativer Therapie kommen auch operative Maßnahmen zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis ohne und mit Nasenpolypen in Betracht, die auf eine Verbesserung der Grunderkrankung zielen und deren Indikationsstellung unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Standardliteratur und den themenbezogenen Leitlinien als Einzelfallentscheidung getroffen werden muss (Croy et al., 2010, Damm et al., 2014, Damm et al., 2002a, Fokkens et al., 2012b, Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Klimek et al., 1997b, Pade et al., 2008, Schriever et al., 2013, Strutz et al., 2009, Stuck et al., 2012, Welge-Lüssen et al., 2009). Bei einem chirurgischen Vorgehen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Nasenoperationen auch mit einem Risiko der Verschlechterung der Riechfunktion einhergehen können (Damm et al., 2003, Fokkens et al., 2012b, Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Pade et al., 2008, Strutz et al., 2009, Stuck et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass weiterhin Studien fehlen, die die Wirksamkeit der heute eingesetzten Therapien mit validierten psychophysischen Testverfahren auf das Riechvermögen mit einem repräsentativen Stichprobenumfang untersuchen. Die Therapieeffekte auf das Riechvermögen bleiben möglicherweise auch hinter den Effekten auf andere Symptome (z.B. Rückbildung der Nasenpolypen, nasale Obstruktion) zurück, da gerade bei langjährigem Verlauf neben funktionellen Einschränkungen auch bereits irreversible Schäden/Veränderungen am Riechepithel vorhanden sein können.

#### **Empfehlung zur Therapie von Dysosmien bei chronischer Rhinosinusitis mit/ohne Nasenpolypen**

Bei sinunasaler Dysosmie im Rahmen einer chronischen Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen oder der Polyposis nasi et sinuum (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) sollte ein evidenzbasierter, leitliniengerechter Therapieversuch zur Verbesserung der Grunderkrankung erfolgen. Hierzu stehen stratifizierte und evidenzbasierte Empfehlungen auf höchstem Evidenzniveau aus dem europäischen Positionspapier zur Rhinosinusitis und der Polyposis nasi (EPOS) zur Verfügung. Die dort genannten Behandlungsempfehlungen haben möglicherweise einen geringeren Therapieeffekt auf das Symptom „Riechstörung“ als auf die Gesamterkrankung. Dabei stützt die Literaturlage bei sinunasalen Riech-

störungen im Rahmen einer chronischen Rhinosinusitis den Einsatz von topischen Kortikosteroiden bzw. Polyposis nasi von topischen und oralen Kortikosteroiden. (Starker Konsens)

### 1.6.1.3 Allergische Rhinitis:

Von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) liegt eine Leitlinie zur allergischen Rhinokonjunktivitis aus dem Jahr 2003 vor (Bachert et al., 2003). In Rahmen der ARIA-Initiative hat eine Expertengruppe der Weltgesundheitsorganisation World Health Organization (WHO) evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der allergischen Rhinitis erarbeitet, die aktuelle Version stammt aus dem Jahr 2012 (Bousquet et al., 2012). Die dort ausgesprochenen Therapieempfehlungen der ARIA-Arbeitsgruppe zur allergischen Rhinitis und verwandten bzw. assoziierten Erkrankungen basieren auf einer umfassenden systematischen Analyse der verfügbaren Literatur. Aus dem Jahr 2014 existiert eine neue Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei der allergischen Rhinitis (Pfaar et al., 2014). Die vorgenannten Leitlinien und Positionspapiere können zur Auswahl eines geeigneten Therapieansatzes zur Verbesserung der Grunderkrankung herangezogen werden.

Riechstörungen zählen aber nicht zu den Hauptsymptomen der allergischen Rhinitis. Zur Dysosmie bei der allergischen Rhinitis wurde ein systematischer Literaturreview von Stuck und Hummel im Jahr 2015 publiziert (Stuck und Hummel, 2015). Die Angaben zur Häufigkeit von Riechstörungen variieren in der Literatur bei der allergischen Rhinitis zwischen 10 und 88%, wobei die meisten Studien Raten von 20 bis 40% nennen (Stuck und Hummel, 2015). Stuck und Hummel kamen ferner zu dem Schluss, dass die allergische Rhinitis in der Regel nicht zu schweren Einschränkungen des Riechvermögens bei betroffenen Patienten führt, die olfaktorische Dysfunktion aber mit dem Schweregrad der Erkrankung zunehmen kann. Mit anderen Worten sind Riechstörungen bei Patienten mit persistierender/perennialer allergischer Rhinitis wahrscheinlich stärker als bei intermittierender/saisonalen allergischer Rhinitis.

Bei der allergischen Rhinitis wurde der Therapieeffekt von topischen und systemischen Antihistaminika, topischen Kortikosteroide und der Allergen-Immuntherapie auf die Symptomselbsteinschätzung bzw. die psychophysische Testung in Studien untersucht (Damm 2008, Stuck et al., 2015).

Die Effekte von topischen und systemischen Antihistaminika wurden in 3 randomisierten, kontrollierten Studien (eine Studie mit Placebokontrolle) und einer unkontrollierten Studie untersucht. Guilemany et al. berichteten über eine Verbesserung der Selbsteinschätzung in der Verumgruppe mit Levoceterizin, nicht aber im sogenannten Barcelona Smell-Test-24 (Guilemany et al., 2012). Gambardella konnte keinen Unterschied der Wirksamkeit zwischen Loratadin Tabletten und Azelastin-Nasenspray feststellen (Gambardella R. 1993). Die vorgenannten Studien hatten einen Gesamtstichprobenumfang von 27 bzw. 30 Studienteilnehmern (Gambardella R. 1993, Guilemany et al., 2012), so dass kleinere Therapieeffekte möglicherweise nicht erkannt werden konnten. Kalpaklioglu und Kavut verglichen ein Kortison-Nasenspray mit Azelastin-Nasenspray bei Probanden mit allergischer und nicht-allergischer Rhinitis, positive Therapieeffekte konnten nicht festgestellt werden (Kalpaklioglu et al., 2010). Lediglich die unkontrollierte Studie von Wober et al. berichtete über positive Therapieeffekte (Wober et al., 1997).

Topische Kortikosteroide wurden in 5 Studien (4 RTC, 1 unkontrollierte Studie) bei Patienten mit allergischer Rhinitis eingesetzt (Stuck et al., 2015), die Therapieeffekte wurden entweder mit Symptomselbsteinschätzungen und/oder psychophysischer Testung untersucht. Zwei der 4 RTC und die unkontrollierte Studie hatten einen Gesamtstichprobenumfang von maximal 25 Teilnehmern (Golding-Wood et al., 1996, Higaki et al., 2012, Sivam et al., 2010, Stuck et al., 2003). Positive Therapieeffekte wurden von Sivam et al. (Selbsteinschätzung, nicht UPSIT) und von Stuck et al. (Riechschwelle im Sniffin'Sticks-Test) beobachtet (Sivam et al., 2010, Stuck et al., 2003). Die placebokontrollierte RCT von Higaki et al. hatte 25 Teilnehmer pro Studienarm, die Selbsteinschätzung der Riechfunktion blieb - unabhängig von der Therapie mit Mometason Nasenspray - ohne signifikante Unterschiede zwischen den 3 Gruppen (Higaki et al., 2012). Die Studie von Kalpaklioglu und Kavut wurde bereits bei

den Antihistaminika erwähnt (allergische Rhinitis n=69), das Triamcinolon-Nasenspray hatte keinen positiven Therapieeffekt bei der Symptomselbsteinschätzung auf das Riechvermögen (Kalpaklioglu et al., 2010). Der Stichprobenumfang war mit 120 Teilnehmern in der placebokontrollierten RCT-Studie von Meltzer et al. adäquat, der Therapieeffekt auf das Riechvermögen wurde mit dem CCCRC-Test (vergleiche Abschnitt 1.5.1 (2) ) untersucht (Meltzer et al., 1998). Das Mometason-Nasenspray verbesserte die monorhinal getestete Duftstoffidentifikation in der Verumgruppe signifikant. Der Butanol-Schwellentest des CCCRC, der sich durch eine nicht ausreichende Wiederholbarkeit auszeichnet, wurde ebenfalls durchgeführt, blieb aber ohne signifikante Verbesserung.

Für die Allergen-Immuntherapie liegen 5 Studien vor, die Therapieeffekte auf das Riechvermögen bestimmt haben. Bei 4 der 5 Studien handelt es sich um unkontrollierte Fallserien, die Therapieeffekte wurden mithilfe des Sniffin'Sticks-Tests und/oder Symptomselbsteinschätzungen bestimmt (Chang et al., 2009, Damm 2008, Radcliffe et al., 1996, Stuck et al., 2015). Die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie von Radcliffe et al. hat mit einem Stichprobenumfang von insgesamt 36 Probanden gearbeitet und verwendete eine so genannte „low dose immunotherapy“ (Radcliffe et al., 1996). Alle Studien berichteten über eine Verbesserung des Riechvermögens. Unter der Berücksichtigung der im Abschnitt 1.6 genannten Kriterien erscheint insbesondere die eingeschlossene Fallzahl von Radcliffe et al. ungeeignet, um einen sicheren Therapieeffekt annehmen zu können, so dass sich aus den bis heute vorliegenden Daten maximal ein Evidenztyp 4 ableiten lässt.

Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass die Ergebnisse der meisten Studien aufgrund von methodischen Schwächen (insbesondere inadäquate Stichprobengröße; Studiendesign) eine sichere Beurteilung des Therapieeffektes auf das Riechvermögen bzw. eine Abgrenzung gegenüber Spontanremission nicht zulassen. Dies trifft insbesondere für Antihistaminika und die Allergen-Immuntherapie zu. Lediglich die RCT zu Mometason von Meltzer et al. bildet eine Ausnahme, wobei nur der Identifikationstest des CCCRC, nicht aber der Riechschwellentest, eine ausreichende Wiederholbarkeit aufweist (Evidenztyp IIb) (Meltzer et al., 1998).

### **Empfehlung zur Therapie von Dysosmien bei allergischer Rhinitis**

Für die Grunderkrankung „allergische Rhinitis“ stehen verschiedene konsens- und evidenzbasierte Therapieempfehlungen zur Verfügung (z.B. ARIA, Leitlinien der AWMF und DGAKI), deren Einfluss auf das Riechvermögen aufgrund der unbefriedigenden Literaturlage aktuell nicht abschließend beurteilt werden kann. Sollte ein Therapieversuch einer Dysosmie im Rahmen einer allergischen Rhinitis unternommen werden, sind topische Steroide möglicherweise die aussichtsreichste Therapieoption.  
(Starker Konsens)

#### **1.6.1.4 Andere Rhinitis Formen**

Die nichtallergische Rhinitis ist ein Überbegriff für verschiedene Rhinitisformen, die häufigste Form ist die sogenannte idiopathische Rhinitis (Übersichten bei (Bernstein 2013b, Bernstein 2013c, Settignano et al., 2001, Settignano 2011, Settignano et al., 2013)). Zu Riechstörungen bei der nichtallergischen Rhinitis finden sich nur wenige Untersuchungen in der Literatur, die exakte Häufigkeit und das Ausmaß von olfaktorischen Einschränkungen ist ebenso wenig wie die genaue Pathophysiologie bekannt (Baraniuk et al., 2009, Bernstein 2013b, Bernstein 2013c, Bousquet et al., 2008, Damm 2006, Damm 2009, Hummel et al., 2007, Settignano et al., 2001, Settignano 2011, Settignano et al., 2013). Die Wahrnehmung von Gerüchen können bei Betroffenen Rhinitissymptome auslösen (gustatorische Rhinitis (Bernstein et al., 2011b, Bernstein 2013a, Settignano et al., 2013)). Nur ein Teil der Studien hat die Effekte der Medikation auf das Riechvermögen bei Patienten mit nicht allergischer Rhinitis untersucht (Bernstein 2013c, Long et al., 2002, Settignano 2011, Settignano et al., 2013).

Das New England Medical Center Evidence-based Practice Center und die Agency for Healthcare Research and Quality haben im Jahr 2002 die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie bei nicht-allergischer Rhinitis in einem systematischen Literaturreview der Jahre 1966-2000 untersucht (Long et al., 2002). Dort wurden die Therapieeffekte von 12 RCT ausgewertet (eine Übersicht findet sich bei

(Damm 2006) zusammen von zwei placebokontrollierten Studien zu Azelastin (Settipane et al., 2001), zu Fluticason (drei Studien) und zu Capsaicin (eine Studie) (van Rijswijk et al., 2003)).

Das Anticholinergikum Ipratropiumbromid wirkt bei der nicht allergischen Rhinitis gut gegen Rhinorrhoe, wobei eine tägliche Dosis von 80-100mg ausreichend erscheint (Long et al., 2002). Haupteinsatzgebiet sind Patienten vom Typ „runner“ (Bronsky et al., 1995, Long et al., 2002). Der Einfluss auf das Riechvermögen wurde nach unserem Kenntnisstand in nicht kontrollierten Studien untersucht.

Das topisch applizierte Antihistaminikum Azelastin kann ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Hauptsymptome (Rhinorrhoe, Niesen, Obstruktion, postnasal drip) bei der nicht allergischen Rhinitis erreichen (Banov et al., 2001, Bernstein 2007, Bernstein et al., 2009, Ciprandi 2004, Long et al., 2002, Settipane 2011). Bemerkenswert ist jedoch an den vorgenannten Studien auch der „Placeboeffekt“ (Salzwassernasenspray), wobei hier 73% der IR Patienten auf die Behandlung ansprachen (Settipane 2011). Das Riechvermögen wurde in dem überwiegenden Teil der zur Verfügung stehenden RCT nicht erfasst, Gehanno et al. konnten keinen Effekt in ihrer placebokontrollierten RCT (n = 89) bei Patienten mit nicht allergischer Rhinitis auf das Riechvermögen verzeichnen (Gehanno et al., 2001).

Topische Corticoide erzielten ebenfalls gegenüber einer Placebomedikation in verschiedenen RCT eine signifikante Wirksamkeit auf alle Hauptsymptome der idiopathischen Rhinitis (Obstruktion, Rhinorrhoe, post nasal drip) (Long et al., 2002, Webb et al., 2002). Eine Dosis von 400/800 µg/d Budesonid bzw. 200/400 µg/d Fluticason scheint ausreichend. Die Wirksamkeit ist möglicherweise stärker bei inflammatorischen Formen der nicht allergischen Rhinitis (Kirtsreesakul et al., 2015). Die Studienlage rechtfertigt aber auch einen Therapieversuch mit topischen Kortikosteroiden auch bei Patienten mit nicht inflammatorischer, nichtallergischer Rhinitis (Bernstein 2013c, Long et al., 2002, Settipane et al., 2001, Settipane 2011). Der Einfluss auf das Riechvermögen ist weniger gut dokumentiert. Kirtsreesakul et al. (Kirtsreesakul et al., 2015) untersuchten die Effekte von Triamcinolon in einer Tagesdosis von 220 µg auf die Symptomselbsteinschätzung, das über 4 Wochen von Probanden mit allergischer Rhinitis (n = 82) und nichtallergischer Rhinitis (n = 67) angewendet wurde. Das Riechvermögen verbesserte sich signifikant durch die Therapie ohne Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Zur Wirksamkeit von Capsaicin (8-Methyl-N-Vanillyl-6-Nonenamid) liegen bei der nichtallergischen Rhinitis mehrere placebokontrollierte RCT sowie ein systematischer Literaturreview vor (Bernstein et al., 2011a, Blom et al., 1997, Gevorgyan et al., 2015, van Rijswijk et al., 2003). Als Wirkmechanismen werden die Degeneration von C-Fasern und die Herunterregulierung der Rezeptorexpression von TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloid) in den sensorischen C-Nervenfasern diskutiert (Bernstein et al., 2015, van Rijswijk et al., 2006). TRPV ist ein spezieller Ionenkanal, der z.B. an der Wahrnehmung von Schmerz, Temperatur und Druck beteiligt ist. Die therapeutischen Kapazitäten von Capsaicin unterscheiden sich bei verschiedenen Rhinitisformen deutlich (z.B. unzureichende Wirksamkeit bei der allergischen Rhinitis (Cheng et al., 2006)). Während es in den Verumgruppen u.a. zu einer signifikanten Reduktion der Rhinitissymptome im Sinne eines Langzeiteffektes kam, hatte Capsaicin keinen Effekt auf die Konzentration von Leukotrienen, Prostaglandinen oder Tryptase im Nasensekret (Blom et al., 1997, Gevorgyan et al., 2015). Die Behandlung scheint aber keinen Effekt auf das Riechvermögen zu haben, das in der Studie von van Rijswijk et al. mit dem UPSIT-Test überprüft wurde (van Rijswijk et al., 2003).

Die toxisch-irritative Rhinitis kann durch eine Vielzahl von Gasen und Aerosol ausgelöst werden, exakte epidemiologische Daten zur Häufigkeit bzw. dem Ausmaß von Riechstörungen therapeutischen Möglichkeiten außer Karenzmaßnahmen sind jedoch nicht bekannt. (Übersichten bei (Drake-Lee et al., 2002, Groneberg et al., 2003, Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Muttray et al., 2006, Settipane 2011, Shusterman 2007, Slavin 2003, Zhao et al., 2004).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für nichtallergische Rhinitisformen keine Wirksamkeitsnachweise aus placebokontrollierten RCT mit adäquater Fallzahl vorliegen, die Therapieeffekte mit reproduzierbaren psychophysischen Testverfahren auf das Riechvermögen untersucht haben.

**Empfehlung zur Therapie von Dysosmien bei nichtallergischer/idiopathischer Rhinitis**

Für die nichtallergische/idiopathische Rhinitis lässt sich in Bezug auf Riechstörungen basierend auf der heutigen Literaturlage und der weitgehend ungeklärten Pathophysiologie nur die Empfehlung ableiten, einen individuellen Therapieversuch zur Verbesserung der Grunderkrankung durchzuführen. Dies gilt analog auch für andere Rhinitisformen mit ungeklärter Pathophysiologie. Bei Riechstörungen bei einer toxisch-irritativen Rhinitis stehen Karenzmaßnahmen im Vordergrund. (Starker Konsens)

**1.6.2 Nicht-sinusale Dysosmien**

Bei nicht sinusal bedingten Riechstörungen kommen in der Praxis und der Literatur sehr unterschiedliche Therapiestrategien zum Einsatz (Damm et al., 2004, Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Wenn die Riechstörung auf eine auslösende Grunderkrankung zurückgeführt werden kann, steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund (Forster et al., 2004, Hummel und Welge-Luessen, 2009b).

**1.6.2.1 Postinfektiöse Dysosmie**

Bei etwa einem Drittel der Patienten mit postinfektiösen Dysosmien kommt es innerhalb von 12 Monaten zu einer spontanen Verbesserung (Hummel 2000, Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Zum Teil wird sogar über höhere Spontanremissionsraten berichtet (Duncan et al., 1995a). Die Regenerationsfähigkeit der Riechrezeptorzellen soll mit dem Alter und der Dauer der Erkrankung negativ korrelieren. D.h., jüngere Patienten haben möglicherweise größere Chancen, dass es zu einer spontanen Verbesserung kommt (Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Je länger die Störung bereits andauert und je mehr olfaktorische Zellen geschädigt wurden (Conley et al., 2003), desto schwieriger wird eine spontane Regeneration (Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Reden et al., 2006b).

Bei postinfektiösen Riechstörungen wurden verschiedene medikamentöse Therapieansätze untersucht. Topische und orale Steroide wurden von Heilmann et al. und Stenner et al. eingesetzt (Heilmann et al., 2004, Stenner et al., 2008). Heilmann et al. überprüften in einer komplexen, offenen Interventionsstudie die Wirksamkeit von topischen und systemischen Kortikosteroiden sowie Vitamin B-Komplex auf Riechstörung mit sinusalen (n=19), postinfektiösen (n=72), posttraumatischen (n=10), idiopathischen (n=85) und anderen (n=6) Ursachen (gesamt n= 192 (Heilmann et al., 2004)). Der Einfluss auf das Riechvermögen war der primäre Endpunkt der Studie (Evidenztyp IIb). Leider erfolgte die Ergebnisdarstellung der Sniffin'Sticks-Tests nicht in Abhängigkeit der Ursache der Riechstörung, so dass keine exakten Rückschlüsse zwischen den beschriebenen signifikanten Therapieeffekten und der postinfektiösen Dysosmie (bzw. auch nicht in den Riechstörungen anderer Ätiologie) gezogen werden konnten. Dies gilt in analoger Weise auch für den Therapieansatz mit Vitamin B-Komplex.

Stenner et al. (Stenner et al., 2008) untersuchten in einer retrospektiven Studie die Wirksamkeit von systemischen und topischen Kortikosteroiden bei Riechstörungen verschiedener Ursachen (Gesamt n = 89, Evidenztyp III). Die Probanden mit postinfektiöser Dysosmie (n = 30) verbesserten sich zu 50% auf die Gabe von niedrig dosiertem oralen Betamethason über 20 Tage im Sniffin'Sticks-Test. Zusätzliche positive Therapieeffekte wurden für topische Therapie mit Budesonid bzw. Budesonid Neomycin über 12 Wochen beschrieben. Die bei Stenner et al. genannten Therapieeffekte liegen über der zu erwartenden Spontanremission von postinfektiösen Riechstörung (Damm et al., 2013, Stenner et al., 2008).

Ginkgo Biloba wurde von Seo et al. (Seo et al., 2009) in Kombination mit topischen und systemischen Steroiden (RCT ohne Placebokontrolle, Studienarm 1: Prednisolon 30mg absteigend über 14 Tage, Mometason über 4 Wochen (n = 28), Studienarm 2: Medikation auf Studienarm 1 plus Ginkgo Biloba (n = 43), Evidenztyp IIb) angewendet. Die zusätzliche Applikation von Ginkgo Biloba erbrachte keinen zusätzlichen signifikanten Effekt, wobei durch die Therapie in 32 % (nur Kortikosteroide) bzw.

37 % (Kortikosteroide plus Ginko Biloba) eine Verbesserung der Riechleistung im BTT/CCCRC-Identifikationstest beobachtet wurde (der BTT des CCCRC weist eine ungenügende Reproduzierbarkeit auf).

Quint et al. (Quint et al., 2002) untersuchten die Wirksamkeit von Caroverin (120 mg/d) und Zink (400 mg/D) über 4 Wochen bei insgesamt 77 Probanden mit postinfektiösen (n = 38), posttraumatischen und idiopathischen Riechstörungen mit dem Sniffin'Sticks-Test (RCT ohne Placebokontrolle, Evidenztyp IIb). Die Ergebnisse wurden stratifiziert in den Kategorien Anosmie und Hyposmie dargestellt. Quint et al. beobachteten eine signifikante Verbesserung der Riechschwelle der anosmischen Probanden mit postinfektiösen und posttraumatischen Riechstörungen sowie der Identifikationsleistung unabhängig von dem quantitativen Ausmaß der Riechstörung. Die genaue Verbesserung in der Gruppe der postinfektiösen Riechstörung lässt sich aber aus der Publikation nicht ablesen. Zink zeigte hingegen keine Wirksamkeit.

Zink wurde in weiteren Studien angewendet. Henkin et al. (Henkin et al., 1976) untersuchten die Wirksamkeit von Zinksulfat (100mg/d) über 12 bzw. 24 Wochen in einer einfachverblindeten placebokontrollierten RCT mit 106 Studienteilnehmern, darunter auch 45 Probanden mit postinfektiöser Riechstörung (Evidenztyp IIb). Das Therapieergebnis wurde mittels Bestimmung der Wahrnehmungs- und Erkennungsschwellen für Pyridin, Nitrobenzen, Thiophen evaluiert, Daten über eine Wiederholbarkeit dieser Verfahren liegen nicht vor. Die Behandlung mit Zink erbrachte keinen Vorteil gegenüber Placebo.

Aiba et al. (Aiba et al., 1998) berichteten in einer retrospektiven Fallserie über 426 Patienten mit Dysosmien unterschiedlicher Ursachen (postinfektiös n = 184, posttraumatisch n = 95, unbekannt = 147), die entweder mit Zinksulfat (300 mg/d, n = 25), der Standardtherapie mit Vitamin B-Komplex und topischen Kortikosteroiden (n = 159, keine näheren Angaben über die Dosierung) oder mit einer Kombination aus Zinksulfat und der Standardtherapie über mehr als einen Monat behandelt worden waren (Evidenztyp IV). Der Erfolg der Therapie wurde in eine 7- Stufen Rangskala zwischen „komplette Erholung“ und „Verschlechterung“ eingeschätzt. Für postinfektiöse und „unbekannte“ Riechstörungen erbrachte die Behandlung keine signifikante Differenz zwischen den Therapiegruppen, lediglich bei posttraumatischen Riechstörungen ergab sich eine Differenz zu Gunsten der alleinigen oder kombinierten Zinktherapie. Aufgrund der von Aiba et al. eingesetzten Methodik bleibt die Aussagekraft der vorgenannten Ergebnisse unklar.

Duncan et al. verglichen verschiedene Applikationsformen von Vitamin A (intramuskuläre Injektion (n = 52), Tabletten (n = 3), orale Emulsion (n = 1)) bei insgesamt 56 Probanden mit postinfektiöser (n = 21), idiopathischer (n= 18) und anderen Dysosmie (posttraumatisch, toxisch, postoperativ, u.a.) über 6 bis 12 Wochen in unterschiedlichen Dosen (Evidenztyp IV). Die Therapieeffekte wurden mittels einer Selbsteinschätzung und einem nicht validierten Testverfahren überprüft („Standard forced choice three stimulus sniff technique“), auch die Ergebnisdarstellung war unzureichend und schwer zu interpretieren. Es wurde von einer „deutlichen Verbesserung bis hin vervollkommenen Erholung“ bei 38 der 56 Probanden berichtet, in der Gruppe der postinfektiösen Riechstörungen verbesserten sich 16 von 21 Probanden.

Reden et al. (Reden et al., 2012) überprüften die Wirksamkeit von Vitamin A in einer Dosierung von 10.000 Einheiten pro Tag über 3 Monate bei postinfektiöser und posttraumatischer Dysosmie mit dem Sniffin'Sticks-Test in einer placebokontrollierten RCT mit 52 Teilnehmern. Auch wenn sich die Ergebnisse des Sniffin'Sticks-Tests in der Gesamtgruppe signifikant verbesserten, zeigte sich die Vermotherapie dem Placeboarm nicht überlegen. Kritisch anzumerken ist, dass der Stichprobenumfang zum Erkennen von kleinen bis mittleren Therapieeffekten nicht ausreichend war (kein Wirkungsnachweis, Evidenztyp IIb).

Hummel et al. (Hummel et al., 2002) prüften die Wirksamkeit einer 4-monatigen Gabe von Alpha-Liponsäure (600 mg/d) an 23 Probanden mit postinfektiöser Dysosmie in einer unkontrollierten Studie mit dem Sniffin'Sticks-Test (Evidenztyp IV, kleiner Stichprobenumfang). Ein Anstieg des so genannten SDI-Wertes um mindestens 5,5 Punkte wurde bei 61 % der Studienteilnehmer beobachtet und erscheint damit höher als die aus der Literatur zu erwartenden Spontanremissionrate (Damm

et al., 2013). Die Annahme einer Wirksamkeit von Alpha-Liponsäure muss jedoch in weiteren Untersuchungen mit größerer Teilnehmerzahl und einer Kontrollgruppe belegt werden.

Reden et al. (Reden et al., 2011) untersuchten die Wirksamkeit von oralem Minocyclin (100 mg/d) mit dem Sniffin'Sticks-Test an 55 Probanden mit postinfektiöser Dysosmie (placebokontrollierte RCT). Hier muss kritisch angemerkt werden, dass die Anzahl der Probanden in den Therapiearmen zu klein war, um sicher kleine bis mittlere Effekte zu erkennen (kein Wirkungsnachweis, Evidenztyp IIb). Eine Wirksamkeit über der Placebokontrolle konnte nicht beobachtet werden.

Henkin et al. publizierten 2 Studien zur Wirksamkeit von Theophyllin bei Riechstörungen verschiedener Ursachen (Henkin et al., 2009, Henkin et al., 2012b).

In einer offenen kontrollierten Interventionsstudie (Henkin et al., 2009) wurden insgesamt 312 Patienten (postinfektiös: n = 97, allergische Rhinitis n = 97, postraumatisch n = 42, andere Ursachen n = 76) mit einer Eingangsdosis von 200 mg/d Theophyllin behandelt (Evidenztyp III). Bei ausbleibendem Behandlungserfolg wurde die Therapiedosis auf 400, 600 oder 800 mg/d gesteigert, die Behandlung dauerte bis zu 72 Monate. Henkin et al. berichteten über einen Behandlungserfolg bei insgesamt 50,3 % der Studienteilnehmer durch die Einnahme von Theophyllin, bei 10,9 % hätte sich die Riechfunktion normalisiert. Der Behandlungserfolg wäre an die dauerhafte Einnahme von Theophyllin gebunden und zeigte eine Dosisabhängigkeit. Das Therapieergebnis wurde mittels Bestimmung der Wahrnehmungs- und Erkennungsschwellen für Pyridin, Nitrobenzen, Thiophen und Amylacetat evaluiert, Daten über eine hinreichende Test-Re-Test-Wiederholbarkeit liegen zu diesem Verfahren nicht vor (Evidenztyp IV, Abwertung durch fragliche Wiederholbarkeit der eingesetzten psychophysischen Testung).

In einer Pilotstudie untersuchten Henkin et al. (Henkin et al., 2012b) die Wirksamkeit einer nasalen Anwendung von Theophyllin im Vergleich mit einer oralen Applikation an 10 Probanden mit Hyposmie (Ursache: postinfektiös, postraumatisch, allergische Rhinitis, Evidenztyp IV). Die nasale Applikation von Theophyllin über 4 Wochen verbesserte das Riechvermögen bei 8 von 10 Probanden. Zur Evaluation der Therapieeffekte wurde erneut eine Bestimmung der Wahrnehmungs- und Erkennungsschwellen für Pyridin, Nitrobenzen, Thiophen und Amylacetat eingesetzt (Evidenztyp IV).

Vent et al. (Vent et al., 2010b) verglichen in einer prospektiven Interventionsstudie die Wirksamkeit von Akupunktur und traditioneller Chinesische Medizin (TCM) mit einer Vitamin B-Komplex Gabe bei insgesamt 30 Probanden mit postinfektiöser Riechstörung. Die Kombination aus Akupunktur plus TCM war signifikant wirksamer im Sniffin'Sticks-Test (Evidenztyp III). Weitere Studien zu Akupunktur liegen lediglich bei normosmischen Probanden vor (Anzinger et al., 2009, Tanaka et al., 1999).

Riechtraining wurde von mehreren Studien bei der postinfektiösen Dysosmie untersucht (Hummel et al., 2009a). Die Ergebnisse einer prospektiven Interventionsstudie von Hummel et al. (Hummel et al., 2009a) zeigten bei 24 Probanden mit postinfektiösem Geruchsverlust, dass eine strukturiertes Riechtraining über 12 Wochen zu einer Verbesserung des Riechvermögens führen kann (Besserung bei 5/24 mit Training, bei 0/11 ohne Training, Evidenztyp III). Die Probanden trainierten zweimal täglich mit 4 Düften: Rose, Eukalyptus, Zitrone und Gewürznelke. Hummel et al. vermuteten, dass das Riechtraining zu einer verbesserten Regeneration olfaktorischer Rezeptorneurone führen kann (Livermore et al., 1996, Wang et al., 2004).

Damm et al. führten eine randomisierte, pseudoplacebokontrollierte (2 Trainingsgruppen: 1. Gruppe trainierte mit hoher Duftkonzentration (unverdünnt); 2. Gruppe trainierte mit niedriger Duftkonzentration (10. Perzentile der Wahrnehmungsschwelle), einfach-verblindete Cross-over-Studie mit 171 Probanden mit postinfektiöser Riechstörung durch (Damm et al., 2013). Die Teilnehmer wurden in zwei Gruppen randomisiert, die Riechtraining mit überschwelligen bzw. schwelennahen Duftstoffkonzentrationen durchführten. Nach 18 Wochen erfolgte ein Cross-over, insgesamt trainierten die Probanden über 36 Wochen. Die Duftstoffe wurden mithilfe so genannter Riechtrainingsstifte dargeboten (Rose, Eukalyptus, Zitrone und Gewürznelke in Anlehnung an die Methodik von Hummel et al. 2009). Unter der Annahme von Carry-over-Effekten wurde nur die erste Trainingsperiode maßgeblich ausgewertet. Bei 26% der mit hoher Duftstoffkonzentration Trainierenden konnte nach 18 Wochen

eine signifikante Verbesserung der Riechfunktion (definiert als Anstieg des SDI-Wertes im Sniffin' Sticks-Test von sechs oder mehr Punkten) im Vergleich zu 15% in der Gruppe mit niedriger Duftstoffkonzentration beobachtet werden. Betrachtet man Patienten, deren postinfektiöse Riechstörung kürzer als ein Jahr vorbestand, wurde das Ergebnis noch deutlicher. 63% der Patienten profitierten von einem Training mit hochkonzentrierten Düften, während sich das Riechvermögen nur bei 19% der Vergleichsgruppe mit niedriger Konzentration verbesserte (Evidenztyp Ib).

Eine unkontrollierte Studie von Geißler et al. an 39 Probanden mit postinfektiöser Riechstörung berichtete nach einer Trainingszeit von 32 Wochen ebenfalls über eine signifikante Verbesserung der Sniffin' Sticks-Test-Scores (SDI-Score) (Geissler et al., 2014). Allerdings war in dieser Studie die Probandenzahl grenzwertig klein und es fehlte eine Kontrollgruppe, was angesichts der zu erwartenden kleinen bis mittleren Therapieeffekte durch das Riechtraining und der relativ hohen Spontanerholungsrate bei postinfektiösen Riechstörungen problematisch ist (Evidenztyp IV).

Altundag et al. untersuchten Probanden mit postinfektiöser Dysosmie in einer prospektiven Interventionsstudie, die zu 2 Therapiearmen oder einem Arm ohne strukturiertes Riechtraining zugeteilt wurden (Evidenztyp IIb (Altundag et al., 2015)). In einem ersten Therapiearm trainierten die Probanden mit 4 Duftstoffen mit der von Hummel et al. In 2009 vorgeschlagenen Methode, in dem zweiten mit 12 unterschiedlichen Düften über 36 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt eine Studienpopulation von 85 Teilnehmern, war also von der Gruppengröße hinsichtlich der zu erwartenden Therapieeffekte grenzwertig groß. Während sich nach 36 Wochen ohne Riechtraining keine Verbesserung im SDI-Score zeigte (18.0 versus 19.7 Punkte), zeigte sich beim Training ohne Duftwechsel ein durchschnittlicher SDI-Anstieg von 18.2 auf 24.3 Punkte und beim Riechtraining mit insgesamt 12 Duftstoffen von 18.1 auf 26.3 Punkte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Verlängerung der Trainingsdauer und der Wechsel der verwendeten Gerüche die Wirksamkeit der Behandlung verbessert und der Erfolg ebenfalls von einem zeitnahen Beginn des Riechtrainings abhängig ist.

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen der wissenschaftlichen Literatur ein positiver Therapieeffekt von einem strukturierten Riechtraining bei postinfektiösen Riechstörungen abgeleitet werden. Ob ein strukturiertes Riechtraining auch bei Dysosmien anderer Ursachen wirksam ist, muss in zukünftigen Studien geklärt werden.

### **Empfehlung zur Therapie von postinfektiösen Dysosmien**

Bei postinfektiösen Riechstörungen sollte ein strukturiertes Riechtraining empfohlen werden. Das Riechtraining sollte möglichst innerhalb des ersten Jahres nach dem Eintreten der Dysosmie begonnen werden. Langzeitergebnisse der Therapieeffekte stehen jedoch noch aus. Darüber hinaus kann ein (zusätzlicher) medikamentöser Therapieversuch unternommen werden, wobei höhergradige Evidenznachweise heute ausstehen. (Starker Konsens)

#### **1.6.2.2 Posttraumatische Dysosmie**

Bei posttraumatischen Dysosmien ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine Verbesserung einstellt, im ersten Jahr am größten und die Prognose nach einem Trauma möglicherweise schlechter als bei postinfektiösen Dysosmien (Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Reden et al., 2006a, Reden et al., 2012). Die Prognose scheint von dem Lebensalter zum Zeitpunkt des Traumas (> 40. Lebensjahr), dem Vorliegen einer initialen Anosmie und der Länge der bereits bestehenden Dysosmie (> 15 Monate) negativ beeinflusst zu werden (Jiang et al., 2015, Kuo et al., 2015, London et al., 2008). Ob die Schwere des Schädel-Hirn-Traumas mit der Prognose in Verbindung steht, wird kontrovers diskutiert (Jiang et al., 2015, Kuo et al., 2015, Schofield et al., 2014, Welge-Lüssen et al., 2012). Auch leichte, chronisch-rezidivierende Schädelhirntraumen können das Riechvermögen negativ beeinflussen (Vent et al., 2010a). Ein systematischer Literaturreview findet sich bei Schonfield et al. (Schofield et al., 2014). Für posttraumatische Riechstörungen existiert nach der Standardliteratur keine sichere Therapieoption (Hummel und Welge-Luessen, 2009b), dennoch wurden verschiedene Therapiestrategien von mehreren Arbeitsgruppen erprobt.



Es wurde postuliert, dass die Verknüpfung von Synapsen sich neu bildender Axone an einer Fibrosierung an der Lamina cribrosa scheitert (Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Basierend auf dem vorgenannten Pathomechanismus wurde der Einsatz eines sogenannten oralen Cortisonversuchs empfohlen, um einer vorzeitigen Narbenbildung im Bereich der Lamina cribrosa entgegenzuwirken.

Ikeda et al. (Ikeda et al., 1995) untersuchten 14 Patienten mit posttraumatischer Anosmie mit einer intravenösen T & T- Olfaktometrie vor und nach einer Behandlung mit topischen (n = 12) und systemischen Kortikosteroiden (n = 12) (Evidenztyp IV). Über eine Verbesserung des Riechvermögens wurde bei einem Probanden nach der nasalen Kortisontherapie und bei 3 von 5 Probanden im Anschluss an die systemische Therapie berichtet.

In einer Studie von Fuji et al. (Fujii et al., 2002) konnte eine Besserung bei etwa einem Drittel der Patienten durch regelmäßige lokale Dexamethasoninjektionen in die Septumschleimhaut (4mg/0,5 ml, 8-Mal im Abstand von 2 Wochen) sowie die Gabe von Vitamin B (über 750µg/d-1500 µg/d) und Adenosintriphosphat (ATP) (300mg/d) erzielt werden. Es handelt es sich um eine offene Studie, der beschriebene Therapieerfolg lässt sich nur unzureichend gegenüber der Literatur genannten Spontanremissionsquote von bis zu 35% abgrenzen (Reden et al., 2006a).

Jiang et al. (Jiang et al., 2010) behandelten 116 Probanden mit posttraumatischer Anosmie in einer unkontrollierten Interventionsstudie mit absteigenden Prednisolongaben (initiale Dosis 60 mg/d) über 15 Tage (Evidenztyp IV). Die PEA-Riechschwelle wurde analog zu der Technik im Sniffin'Sticks-Test bestimmt. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 5,5 Monaten verbesserten sich die PEA-Riechschwellen bei 16,4 % der Probanden.

In weiteren Studien wurde anekdotisch über die Anwendung von Kortikosteroiden neben anderen Medikamenten berichtet, ohne dass sich ein klarer Behandlungserfolg eingestellt hat (Kuo et al., 2015).

Jiang et al. (Jiang et al., 2015) führten eine RCT an 214 Probanden mit posttraumatischer Riechstörung durch. Die Studienteilnehmer wurden entweder zu einer Therapie mit Zink (Zinkglukonat 30mg/d über 4 Wochen) und Prednisolon (Initialdosis: Prednisolon 1 mg/Kilogramm Körpergewicht/d mit Reduktion über 2 Wochen) oder einer alleinigen Einnahme von Zink bzw. Prednisolon zugeordnet, 54 Probanden führten keinerlei Therapie durch (Evidenztyp Ib). Erneut wurde das Riechvermögen mit einer PEA-Riechschwellenmessung (Jiang et al., 2010) analog zu dem Verfahren im Sniffin'Sticks-Test bestimmt. Zusätzlich erfolgte eine Vermessung des Bulbus olfactorius mittels Kernspintomographie. Etwa 2/3 der Teilnehmer beendeten die Studie und konnten in die finale Auswertung eingeschleust werden. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5-7 Monaten zeigte sich eine Verbesserung von 28,2 % der Patienten, die mit Prednisolon und Zink behandelt wurden, von 25,7 % mit Zink bzw. 11,8 % mit Prednisolon als Monotherapie und von 2,7 % ohne Therapie.

Aiba et al. (Aiba et al., 1998) berichteten in ihrer retrospektiven Fallserie u.a. auch über 95 Probanden mit posttraumatischen Riechstörungen. Vier wurden mit Zinksulfat (300 mg/d), 70 mit der „Standardtherapie“ aus Vitamin B-Komplex und topischen Kortikosteroiden und 21 mit einer Kombination aus Zinksulfat und der Standardtherapie über mehr als einen Monat behandelt (Evidenztyp IV). Den Erfolg der Therapie wurde wie oben beschrieben in eine 7-Stufen Rangskala zwischen „komplette Erholung“ und „Verschlechterung“ eingeschätzt. In der Gruppe der posttraumatischen Riechstörungen ergab sich eine signifikante Überlegenheit zu Gunsten der alleinigen oder kombinierten Zinktherapie gegenüber der konventionellen Therapie. Aufgrund der von Aiba et al. eingesetzten Methodik bleibt die Aussagekraft der vorgenannten Ergebnisse unklar.

Der Aufbau der prospektiven Interventionsstudie von Hummel et al. (Hummel et al., 2009a) wurde bereits im vorhergehenden Abschnitt beschrieben. In die Studie wurden auch 7 Probanden mit posttraumatischem Riechverlust eingeschlossen, wobei 5 am Riechtraining teilnahmen und 2 keine Therapie durchführten. Nach 12 Wochen kam es zu einer signifikanten Verbesserung im Sniffin'Sticks-Test bei 2 Probanden, die Riechtraining durchführten. Konstantinidis et al. untersuchten in einer prospektiven Interventionsstudie 23 Patienten mit posttraumatischer Dysosmie, die ein Riechtraining bei 16 Wochen durchführten und verglichen die Ergebnisse mit denen von 15 Probanden ohne Riechtraining (aufgrund der Fallzahl Evidenztyp IV). Analog zu der Studie von Hummel et al. und

Damm et al. trainierten die Probanden zweimal täglich mit 4 Düften: Rose, Eukalyptus, Zitrone und Gewürznelke (Hummel et al., 2009a, Damm et al., 2013). Nach 16 Wochen Trainingszeit verbesserte sich das Riechvermögen im Sniffin'Sticks-Test (SDI-Score > 6 Punkte) bei 33,2 % der Studienteilnehmer im Vergleich zu 13 % ohne Riechtraining (aufgrund der Fallzahl Evidenztyp IV).

### **Empfehlung zur Therapie von posttraumatischen Dysosmien**

Bei posttraumatischen Riechstörungen kann eine absteigende Therapie mit Zinkglukonat mit oder ohne eine systemische Gabe von Kortikosteroiden eingesetzt werden. Alternativ oder ergänzend kann auch ein strukturiertes Riechtraining empfohlen werden. Die Therapie sollte möglichst zeitnah nach dem Trauma begonnen werden. Langzeitergebnisse der Therapieeffekte bzw. Ergebnisse von größeren Studienpopulationen stehen jedoch noch aus. (Starker Konsens)

#### **1.6.2.3 Riechstörungen im Rahmen von nicht-sinunasalen Grunderkrankungen**

Prinzipiell sollte bei Dysosmien mit Bezug zu einer Grunderkrankung außerhalb des HNO-Bereiches ein interdisziplinäres Vorgehen gewählt und die Therapiemaßnahmen durch die maßgeblich beteiligte Disziplin (möglichst evidenzbasiert) abgestimmt werden (Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Aufgrund des heutigen Wissensstandes kann die Prognose in Bezug auf die Riechstörung durch Einleitung einer Therapie der Grunderkrankung nicht sicher abgeschätzt werden.

Über erfolgreiche flankierende Therapiemaßnahmen wird in der Literatur nur vereinzelt berichtet. Hierzu zählt die Studie von Haehner et al. (Haehner et al., 2013) bei Probanden mit M. Parkinson und begleitender Riechstörung. In dieser prospektiven Interventionsstudie führte ein Riechtraining bei 35 der 70 Teilnehmer mit der von Hummel et al. in 2009 beschriebenen Methode über einen Zeitraum von 12 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung des Sniffin'Sticks-Test-Scores (SDI-Score) und der Riechschwelle gegenüber den Probanden ohne Riechtraining (Evidenztyp IIb).

### **Empfehlung zu nicht-sinunasalen Grunderkrankungen**

Bei Riechstörungen mit Bezug zu einer Grunderkrankung außerhalb des HNO-Bereiches sollte ein interdisziplinäres Vorgehen eingeschlagen werden, welches durch die maßgeblich beteiligte Disziplin koordiniert wird. (Starker Konsens)

## 2 Schmeckstörungen (Dysgeusien)

### 2.1 Epidemiologie

Im Vergleich zur Häufigkeit von Riechstörungen werden Schmeckstörungen wesentlich seltener beobachtet.

Unter Patienten, die sich wegen Riech- oder Schmeckstörungen in speziell dafür eingerichteten Zentren vorstellen, liegt nur in etwa 5% tatsächlich auch eine messbare Schmeckstörung vor (Deems et al., 1991). Neuere Studien gehen sogar nur von 2 % aus (Merkonidis et al 2015). Interessanterweise wird eine einseitige, komplette Ageusie, z.B. nach Durchtrennung der Chorda tympani, subjektiv nicht immer bemerkt (Grant et al., 1989). In der Allgemeinbevölkerung liegt die Häufigkeit von Schmeckstörungen im Sinne einer Hypogeusie bei etwa 5% (allerdings identifizieren etwa 20% der Allgemeinbevölkerung nur 3 von 4 deutlich überschwellig angebotenen Schmeckreizen: Vennemann et al., 2008), Ageusien finden sich extrem selten (Welge-Lüssen et al., 2011). Schmeckstörungen aufgrund von Selbstbeobachtungen werden mit 19% angegeben (Rawal et al., 2016).

Sehr häufig beklagte Schmeckstörung sind qualitative Schmeckstörungen. Sie finden sich bei etwa 34% aller Patienten, die sich in speziell für Riech- und Schmeckstörungen eingerichteten Zentren vorstellen (Deems et al., 1991). Hierbei werden Schmeckreize anders als gewöhnlich wahrgenommen, oft als salzig oder bitter (Fark et al., 2013).

### 2.2 Terminologie zu quantitativen und qualitativen Veränderungen des Schmeckvermögens

Der ICD-Code im Abschnitt R43.- „Störung des Geruchs- und Geschmackssinnes“ differenziert lediglich 2 Diagnosen: R43.2 Parageusie; R43.8 Sonstige nicht näher bezeichnete Störung des Geruchs- und Geschmackssinnes.

Die ICD-Systematik sollte jedoch für den klinischen Alltag ergänzt bzw. spezifiziert werden. Dysgeusie ist ein Überbegriff für qualitative **und** quantitative Schmeckstörungen. Quantitative Störungen entstehen durch eine Verminderung oder Verstärkung der Schmeckwahrnehmungen für süß, sauer, salzig, bitter und umami (vgl. Tabelle 4). Qualitative Veränderungen beruhen auf einer veränderten oder halluzinatorischen Schmeckwahrnehmung von süß, sauer, salzig, bitter und umami. (Übersichten bei (Haberland et al. 1999, Bromley et al., 2003; Hummel und Welge-Luessen, 2009b)).

**Tabelle 3 Übersicht über die quantitative Einstufung des Schmeckvermögens**

<b>Hypergeusie</b>	Überempfindlichkeit im Vergleich zu gesunden, jungen Probanden
<b>Normogeusie</b>	Normale Empfindlichkeit
<b>Hypogeusie</b>	Verminderte Empfindlichkeit im Vergleich zu gesunden, jungen Probanden
<b>Ageusie</b>	<p><b>Funktionelle Ageusie:</b> sehr deutliche Einschränkung des Schmeckvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung</p> <p><b>Komplette Ageusie:</b> vollständiger Verlust des Schmeckvermögens</p> <p><b>Partielle Ageusie:</b> Verlust der Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Schmeckstoff</p>

**Tabelle 4 Übersicht über die qualitative Schmeckstörungen**

<b>Parageusie</b>	Veränderte Wahrnehmung von Schmeckempfindungen
<b>Phantogeusie</b>	Wahrnehmung von Schmeckindrücken in Abwesenheit einer Reizquelle (Syn.: Schmeckhalluzinationen)

### 2.3 Definition und Klassifikation von Schmeckstörungen

Schmeckstörungen können anhand des Ortes der Schädigung in peripher- und zentralnervöse Störungen eingeteilt werden (Welge-Lüssen, 2009, Barlow, 2015). Bei den peripher-nervösen Schmeckstörungen liegen Läsionen im afferenten Nerv/Axon vor. Eine zentrale Schmeckstörung tritt selten isoliert auf und hat ihre Ursache in der Schädigung im Bereich des Hirnstamms, des Thalamus bzw. kann sich bis auf die Kortexregion ausdehnen (Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Weiterhin können Schmeckstörungen nach der auslösenden Ursache klassifiziert werden (z.B. Medikamentennebenwirkungen, vergleiche Tabelle 5). Diese ergänzende Klassifikation ist sinnvoll, da nicht immer der genaue Ort der Schädigung (z.B. peripher- oder zentralnervös) eruiert werden kann oder sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben.

### 2.4 Ursachen von Schmeckstörungen

Hauptursachen für Schmeckstörungen sind Schädel-Hirn-Traumen, Infektionen des oberen Respirationstraktes, Exposition gegenüber toxischen Substanzen, iatrogene Ursachen (z.B. Operationen oder Bestrahlung), Medikamente und das "Burning Mouth Syndrom" (BMS) (Übersicht bei (Landis und Just, 2010)).

Schädel-Hirn-Traumen können Läsionen in Bereichen des ZNS verursachen, die für die Verarbeitung von Schmeckreizen von Bedeutung sind, z.B. Thalamus, Hirnstamm, oder der ventrale Temporallappen. Darüber hinaus können Frakturen des Os temporale oder mandibulare zu Verletzungen des N. facialis führen, während der N. glossopharyngeus und N. vagus relativ geschützt in der Tiefe des Halses verlaufen (Übersicht bei (Landis und Just, 2009)).

Eine Restitutio ad integrum ist möglich (Bull, 1965). So wurde bei Patienten mit bilateraler Sektion der Chorda tympani nach mehreren Monaten in 20% der Fälle eine vollständige Wiederherstellung des Schmeckvermögens beobachtet. Infektionen können die Schmeckrezeptoren, die innervierenden Nerven oder Teile des ZNS schädigen (Landis et al., 2005a). Die Schmeckfasern des N. facialis sind hier am häufigsten betroffen (Herpes Zoster: Ramsey-Hunt Syndrom); sie sind vor allem aufgrund seines Verlaufes durch das Mittelohr gefährdet.

Eine Vielzahl von Medikamenten kann Schmeckstörungen hervorrufen (Douglas et al., 2010). Über die Schädigungsmechanismen ist allerdings wenig bekannt (Henkin, 1986, Doty et al., 2008). Bei einigen Medikamenten ist der Zusammenhang mit Schmeckstörungen nahe liegend, z.B. für solche, die den Speichelfluss vermindern (z.B. anticholinerg wirkende Medikamente wie trizyklische Antidepressiva), oder solche, die die Mundschleimhaut schädigen (z. B. antiproliferative Medikamente wie Vincristin). Demgegenüber scheinen beruflich verursachte toxische Schmeckstörungen nur selten vorzukommen (Stuck und Muttray 2008).

Das BMS (Burning Mouth Syndrom) ist regelhaft mit Dysgeusie assoziiert, oft wird von einem andauernden bitteren oder metallischen Geschmack berichtet (Übersicht bei Grushka et al., 2003; Eliav et al., 2007). Weitere Symptome sind Mundtrockenheit und Durst. Häufig nimmt das brennende Gefühl

im Laufe des Tages zu. Am häufigsten tritt es bei Frauen nach der Menopause auf - es ist aber einer hormonellen Substitutionstherapie keineswegs immer zugänglich. In etwa der Hälfte der Fälle tritt innerhalb von 6 Jahren nach Krankheitsbeginn eine spontane Teilremission ein. Ätiologisch wurden psychische (z.B. Depression), hormonelle (Östrogenspiegeländerungen) und ernährungsbedingte Ursachen (Vitamin B1, 2, 6- oder Zink-Mangel) diskutiert.

Weitere Ursachen für Schmeckstörungen sind Tumore, Bulimie, Hypothyreoidismus, Cushing Syndrom (Abnahme der Geschmackssensitivität mit Anstieg des Plasmaspiegels von Glukokortikoiden), Diabetes mellitus oder Leber- und Nierenversagen. Als zusätzlicher Faktor für Dysgeusie gilt mangelhafte Mundhygiene - andererseits kann aber z.B. auch die Anwendung von Mundwasser zu Schmeckstörungen führen (Landis und Just, 2010, Su und Grushka, 2013).

## **2.5 Basisdiagnostik bei Schmeckstörungen**

Zur Basisdiagnostik zählen die allgemeine und spezielle Anamnese (auslösende Ereignisse, zeitliche Entwicklung, begleitende Symptome, relevante Erkrankungen/Op's/Medikamente/Noxen), ein HNO-Status, eine Endoskopie der Nase/Nasenrachen, eine Laryngoskopie, eine Palpation der Zunge (Welge-Luessen et al., 2013), eine orientierende Riechprüfung (Hummel et al., 2001, Hummel et al., 2007), sowie differenzierte quantitative Bestimmung des Gesamtschmeckvermögens oder des lokalen Schmeckvermögens. In der speziellen Anamnese sollte die Befragung auch kürzlich erfolgte zahnärztliche oder oralchirurgische Therapien, bekannte Nierenerkrankungen, Diabetes oder andere systemische Erkrankungen sowie unmittelbar zuvor durchgemachte Infektionen der oberen Atemwege einschließen. Außerdem sollte nach Kopftraumata, psychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen und nach Zungenbrennen (burning-mouth-syndrome) gefragt werden (Schuster et al 2009, Hummel 2009b).

## **2.6 Untersuchungsverfahren bei Schmeckstörungen**

Obwohl die häufigsten Schmeckstörungen qualitativer Art sind, wie beispielsweise Parageusien oder Phantogeusien, überprüfen viele klinische Schmecktests lediglich das quantitativ eingeschränkte Schmeckvermögen (Müller et al., 2007). In der Regel wird die Wahrnehmung von süß, sauer, salzig und bitter bewertet. Gewöhnlich werden die Erkennungsschwellen und das Identifikationsvermögen von überschwelligem Schmeckstoffen bestimmt sowie eventuell Intensitätsschätzungen veranlasst. Die Schmecktests werden zur Überprüfung des Gesamtschmeckvermögens global als „Ganz-Mund-Testung“ oder zur Überprüfung des regionalen Schmeckvermögens einzelner gustatorischer Areale angewandt (Hummel und Welge-Luessen, 2009b).

**Tabelle 5 Ursachen und Klassifikation von Schmeckstörungen**

<b>Peripher-nervöse Schädigungen</b>	<p>Hierher gehören sämtliche Schädigungen peripherer Nerven die mit der Geschmacksempfindung zu tun haben (Nn. facialis und intermedius, glossopharyngeus und vagus). Hierbei handelt es sich sehr häufig um postoperative Schädigungen (Hamada <i>et al.</i>, 2002; Hotta <i>et al.</i>, 2002; Landis <i>et al.</i>, 2005; Tomofuji <i>et al.</i>, 2005; Nin <i>et al.</i>, 2006; Landis <i>et al.</i>, 2007; Mueller <i>et al.</i>, 2007; Sahu <i>et al.</i>, 2008; Landis &amp; Guinand, 2009; Heiser <i>et al.</i>, 2010, 2012).</p> <p>Beispiele sind Läsion der Hirnnerven VII, IX, X, z.B. nach/bei Operationen der Ohren (Landis <i>et al.</i>, 2005), Tonsillektomie (Mueller <i>et al.</i>, 2007, Windfuhr <i>et al.</i>, 2010), Neck dissection, Tumoren (Ribas <i>et al.</i>, 2012) oder anderer Ursachen wie Schädelbasisfrakturen (Renzi <i>et al.</i>, 2002), Karotisdissektionen oder Neuritiden (Dahlslett <i>et al.</i>, 2012).</p>
<b>Zentral-nervöse Schädigungen</b>	Schmeckstörungen die entweder durch ZNS-Läsionen (z.B. Tumor, MS, Infarkt, Trauma) oder durch neurodegenerative ZNS Erkrankungen hervorgerufen werden (Heckmann <i>et al.</i> , 2005; Landis <i>et al.</i> , 2006; Onoda <i>et al.</i> , 2012)
<b>Medikamentös-toxisch, radiotherapeutisch oder chemotherapeutische Nebenwirkungen</b>	In der Gruppe der medikamentös-toxisch induzierten Nebenwirkungen gehören die Radio-und Chemotherapie zu den bekanntesten Ursachen (Sandow <i>et al.</i> , 2006; Mirza <i>et al.</i> , 2008; Steinbach <i>et al.</i> , 2009, z.B. Schädigung von epithelialen Sinneszellen und/oder der Geschmacksknospen im Rahmen einer Radiotherapie. Prinzipiell kann aber jede verabreichte Substanz zu Schmeckstörungen führen wobei einige Substanzklassen häufiger zu Schmeckstörungen führen (Bromley & Doty, 2003; Doty & Haxel, 2005).
<b>Im Rahmen systemischer, metabolischer oder Mangelkrankungen auftretend</b>	Vitamin-/Zink-Mangel und andere Mangelerscheinungen. Systemische Erkrankungen die den Speichelfluss verändern können ebenfalls zu Schmeckstörungen führen. Gleichzeitig kann eine Schmeckstörung aber auch Erst- oder Begleitsymton einer systemischen Erkrankung sein (Petzold <i>et al.</i> , 2003; Nakazato <i>et al.</i> , 2008; Chabwine <i>et al.</i> , 2014).
<b>Postinfektiös</b>	Schmeckstörungen, die auf infektiöse Geschehen zurückzuführen sind
<b>Idiopathische, altersbedingte oder im Rahmen der BMS auftretende Schmeckstörungen</b>	Ausschlussdiagnosen (Fark <i>et al.</i> , 2013).

## 2.6.1 Psychophysische Testung des globalen Schmeckvermögens

### 2.6.1.1 Screening der globalen Schmeckfunktion

Als Screeningtest eignet sich die orale Applikation von süßen, sauren, salzigen und bitteren Schmeckstoffen in jeweils einer überschwelliger Konzentration, die der Proband richtig erkennen soll. Bei einem auch kommerziell vertriebenen Screening-Schmecktest werden eine 10%-ige Saccharoselösung, eine 5%-ige Zitronensäurelösung, eine 7,5%-ige Natriumchloridlösung und eine 0,05%-ige Chininhydrochloridlösung ein oder mehrmals in den Mund gesprüht (ca. 60 µl pro Sprühstoß) (Welge-Lüssen und Hummel, 2009). Der Proband wird nach jeder getesteten Schmeckqualität zur Identifikation aufgefordert.

Die **Drei-Tropfen-Methode** (Henkin et al., 1963) ist klinisch beliebt und erlaubt die Bestimmung der Erkennungsschwellen für süß, sauer, salzig und bitter. Der Patient muss aus drei Tropfen den einen mit Schmeckstoff erkennen und die Schmeckqualität richtig benennen. Die zunächst unterschwellige Schmeckstoffkonzentration wird solange gesteigert, bis der Patient die gleiche Konzentration einer Schmeckqualität bei drei Versuchen mindestens zweimal richtig benennt (Gudziol und Hummel, 2007).

### 2.6.1.2 Ein-Tropfen-Methode

Im Gegensatz zur aufsteigenden Drei-Tropfen-Methode können auch schwelennahe und überschwellige Schmecklösungen als **Ein-Tropfen-Test** nach einer feststehenden Sequenz pseudorandomisiert angeboten werden. Mit dieser Methodik wird üblicherweise durch Summation aller erkannten Konzentrationsstufen der 4 Schmeckqualitäten ein gustatorischer Index bestimmt (Übersicht bei (Richter, 2002)). Er wird von den Probanden bevorzugt. Ermüdungserscheinungen treten nur selten auf. Der gustatorische Index hat jedoch den Nachteil, dass zunächst nicht ersichtlich ist, welche Schmeckqualität schlechter erkannt wird.

### 2.6.1.3 Überprüfung des Identifikationsvermögens

Die **Überprüfung des Identifikationsvermögens** mittels überschwelliger Schmeckstoffe ist eine häufig angewendete Testmethode. Es werden von den verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich viele Schmeckstoffkonzentrationen für jede Schmeckqualität angeboten: 15, 6 oder 4 (Grant et al., 1989, Ahne et al., 2000, Glöckner, 2000). Die Applikation der Schmeckstoffe geschieht sowohl in flüssiger Form (s.o.) als auch in fester Form (z.B. imprägnierte Geschmacksstreifen, „taste-strips“: (Tomita et al., 1986, Mueller et al., 2003, Smutzer et al., 2008, Landis et al., 2009). Die Tests werden entweder aufsteigend oder pseudorandomisiert durchgeführt.

### 2.6.1.4 Intensitätsschätzungen

Eine weitere Testvariante zur Überprüfung des Schmeckvermögens bedient sich **Intensitätsschätzungen** der angebotenen Schmeckkonzentrationen entweder entsprechend einer Skalierung von schwach bis stark oder auch im Vergleich mit variablen Lautstärken eines 1000 Hz-Tones (Bartoshuk, 1989). Eine Reihe von subjektiven Faktoren kann jedoch das Testergebnis beeinflussen.

## 2.6.2 Psychophysische Testung des regionalen Schmeckvermögens

Die Überprüfung des regionalen Schmeckvermögens findet vor allem seine Anwendung bei Verdacht auf eine regionale Schmeckstörung, insbesondere infolge einer nervalen Schädigung wie beispielsweise einer Läsion der Chorda tympani oder des N. glossopharyngeus.

### 2.6.2.1 Testung der regionalen Schmeckfunktion

Als Screening können hochkonzentrierte Schmecklösungen lokal aufgetragen, gepinselt und identifiziert werden (Wardrop et al., 1989, Nishimoto et al., 1996). Der Patient muss bei der Testung die Zunge leicht herausstrecken und auf einer Tafel zeigen, welche Schmeckwahrnehmung er hat. Dabei soll er die Zunge ganz ruhig halten. Er soll nicht sprechen, damit sich die aufgetragenen Schmeckstoffe nicht über das zu prüfende gustatorische Areal ausbreiten.

Zur quantitativen Überprüfung des regionalen Schmeckvermögens können entweder Schmecklösungen oder trockene, mit Schmeckstoff imprägnierte Filterpapierstreifen („taste-strips“) verwendet werden. Die Schmecklösungen können entweder mit einem Wattestäbchen aufgepinselt werden (Bartoshuk, 1989) oder mit einer Ohrsonde nach Tröltzsch (Arbeitsgemeinschaft Klinische Olfaktologie und Gustologie der Gesellschaft für Oto-Rhino-Laryngologie und zerviko-faziale Chirurgie der DDR, 1980) oder mit Filterpapierscheibchen appliziert werden. „Taste-strips“ sind mit Schmeckstoffen imprägnierte Filterpapierstreifen, mit denen das regionale Schmeckvermögen zumindest im Versorgungsbereich der Chorda tympani quantitativ und qualitativ überprüft werden kann (Mueller et al., 2007, Tolbert, 1998).

### 2.6.2.2 Elektrogustometrie

Die schnellste und einfachste Methode zur Überprüfung der Seitendifferenz gleicher gustatorischer Areale stellt die Elektrogustometrie dar (Haberland et al., 1974). Mit der Methode wird die elektrische Wahrnehmungsschwelle bestimmt. Es wird monopolar (anodisch) oder bipolar (koaxial) mit Batteriestrom zwischen 1,5  $\mu\text{A}$  bis 400  $\mu\text{A}$  gereizt (Tomita und Ikeda, 2002). Die Reizskalierung wird gewöhnlich logarithmisch gestaltet und wird dann als gustatorisches Dezibel bezeichnet. Mit dem Elektrogustometer (u.a. RION TR – 06; Sensonics Inc., Haddon Heights, NJ, USA) kann die Reizstärke in 2 dB-Schritten von –6 dB (1,5  $\mu\text{A}$ ) bis 40 dB (300  $\mu\text{A}$ ) gesteigert werden. Die Wahrnehmungsschwellen für den elektrischen Geschmack schwanken individuell stark und sind unterschiedlich in den einzelnen gustatorischen Arealen. Wichtig ist der intraindividuelle Vergleich beider Seiten des jeweils gleichen gustatorischen Areals des Versorgungsgebietes der Chorda tympani, des N. petrosus major bzw. des N. glossopharyngeus. Eine Seitendifferenz von > 7 dB gilt als pathologisch (Roseburg und Fikentscher, 1984). Als Vorteil der Elektrogustometrie gilt der schnelle Nachweis einer nervalen Läsion und die Möglichkeit, die gustatorischen Anteile des N. glossopharyngeus zu testen. Als Nachteil der Elektrogustometrie wird angesehen, dass Schmeckstörungen, die nur einzelne Schmeckqualitäten betreffen, eventuell nicht erfasst werden können. Darüber hinaus wird bei überschwelliger Reizung teilweise keine Korrelation zwischen elektrogustometrischen Messungen und Messungen mithilfe von adäquaten Schmeckreizen gefunden (Murphy et al., 1995) (aber siehe auch (Just et al., 2005)).

## 2.6.3 Gustatorisch evozierte Potenziale (GEP)

Analog zu den olfaktorisch evozierten Potenzialen können an spezialisierten Zentren GEP aufgezeichnet werden. Gustatorisch evozierte Potenziale haben jedoch keinen Stellenwert der Routinediagnostik von Schmeckstörungen und sind weitgehend wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Bei der Ableitung von GEP werden die Schmeckrezeptoren der Zunge mittels wässriger Lösungen stimuliert. Dabei werden die Flüssigkeiten mit niedrigem Druck zerstäubt und flächig auf die Zunge gesprüht. Nach einer definierbaren Anzahl von Wasserpulsen erfolgt bzw. erfolgen ein oder mehrere Geschmackspulse. Durch nahezu sofortige Spülung mit Wasser kommt es sowohl zu einer kurzen



Anstiegszeit des Reizes als auch zu einem schnellen Abfall. Durch die Erwärmung der Flüssigkeiten auf Körpertemperatur kann eine thermische Reizung der Zunge vermieden werden. Auf diese Weise ist es möglich, rein gustatorisch evozierte Potentiale abzuleiten. (Übersichten bei (Ikui, 2002; Hummel et al., 2010; Iannilli et al., 2014)). Inwieweit die Kombination von gustatorisch evozierten Potentialen in Kombination mit MRT bzw funktionellem MRT in den nächsten Jahren neue Erkenntnisse bringen wird, bleibt abzuwarten.

#### 2.6.4 Weiterführende Diagnostik

Die Indikationsstellung zur weiterführenden Diagnostik erfordert eine Einzelfallentscheidung.

Zur weiterführenden Diagnostik zählen bildgebende Untersuchungen des Neurokraniums oder des Mund-Hals-Bereichs mittels CT oder MRT, sowie die Erfassung von Speichelmenge, Messung der Schmeck-Knospenanzahl, Bestimmung von Vit. A, Vit. B12, Folsäure, Zink, Kreatinin und Eisen im Serum, ggf. Virusserologie, Blutzucker, ggf. Probeexzision (Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Zur Erfassung morphologischer Veränderungen kann die Kontaktendoskopie herangezogen werden (Just et al., 2006). Nach Anfärbung des Zungenepithels mit Methylenblau werden hierbei, unter Nutzung einer Endoskopoptik mit bis zu 150-facher Vergrößerung das Zungenepithel, insbesondere die fungiformen Papillen untersucht. Die Kontaktendoskopie wird in der Untersuchung von Schmeckstörungen nur selten und wenn dann in ausgesprochen spezialisierten Zentren angeboten (Just et al. 2006, Pavlidis et al., 2015).

#### **Empfehlung zur Anwendung von psychophysischen Testverfahren bei Schmeckstörungen**

Für die Routinediagnostik eignet sich die globale Testung mit überschwelligem Schmecklösungen für süß, sauer, salzig, bitter und umami als Spray oder Tropfen. Die überschwellige Testung sollte nur als Screening Verfahren verwendet werden. Ebenfalls für die Routinediagnostik ist die 3-Tropfen-Test Methode (Henkin et al., 1963) geeignet, mit der die Schmeckschwelle bestimmt werden kann (Gudziol et al., 2007). Zur Testung des regionalen Schmeckvermögens können Taste Strips (Mueller et al., 2003, Nordin et al., 2007) eingesetzt werden, die in mehreren klinischen Studien erfolgreich eingesetzt wurden (Landis et al., 2009, Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Für höhergradige Empfehlungen sind weitere Studien zur Testmethodik erforderlich (mit Äquivalenzttests oder Bland-Altman-Diagrammen). (Starker Konsens)

### 2.7 Therapie von Schmeckstörungen

Die ausführliche und sachkundige Beratung der betroffenen Person stellt einen elementaren Bestandteil der Therapie dar. Insbesondere bei Gewichtsverlusten durch Schmeckstörungen ist eine Ernährungsberatung in Erwägung zu ziehen. Unterstützend können Maßnahmen wie Schleimhautpflege (Sialagoga/Speichelersatz), Stimulation der gustatorischen Restfunktion (z.B. durch Nachwürzen) und die Noxenelimination (z.B. Nikotinkarenz) wirken.

Der wichtige Schlüssel zur Therapie ist die möglichst exakte Diagnosestellung. Das Schmecksystem hat eine außergewöhnlich hohe Tendenz zur Spontanerholung. Die Erholung tritt allerdings nur selten innerhalb weniger Wochen ein, sie benötigt in der Regel Monate oder sogar Jahre. Sinnvoll erscheint es ebenfalls, Patienten in regelmäßigen Abständen wieder einzubestellen und gegebenenfalls den Verlauf mit psychophysischen Schmecktestungen zu dokumentieren.

Bei dem Verdacht auf eine medikamenteninduzierte Schmeckstörung steht das Absetzen bzw. Ersetzen im Vordergrund (so weit medizinisch möglich). In der Mehrzahl der Fälle kommt es im Anschluss zu einer Spontanerholung des Schmeckvermögens. Bei medikamentös induzierten Zinkmangelzuständen (z.B. Medikamente einer Sulfhydrylgruppe wie Penicillamin) kann eine Zink-, zuweilen auch eine Selensubstitution die Schmeckproblematik bessern. Bei Schmeckstörungen, bei denen Mangel-

erscheinungen vermutet werden, empfiehlt sich nach einer entsprechenden Diagnostik die Einleitung einer Substitutionstherapie. Bei ernährungsbedingten Schmeckstörungen liegen die Ursachen häufig in Defiziten, die sich durch eine Ernährungsberatung beheben lassen (z.B. das Verlassen einer zu einseitigen Diät). Bei Verdacht auf Schmeckstörungen im Rahmen einer Grunderkrankung (z.B. neurodegenerative Erkrankungen oder Diabetes mellitus) sollte nach Sicherung der Diagnose deren interdisziplinäre Behandlung erfolgen (Übersichten z.B. bei (Doty et al., 2008, Hummel und Welge-Luessen, 2009b)) Bei Dysgeusien, die im Zusammenhang mit Systemerkrankungen auftreten, bessert sich die Schmeckstörung regelmäßig nach Einleitung/Optimierung der Therapie der Grunderkrankung.

Bei besonders hohem Leidensdruck des Betroffenen durch qualitative Schmeckstörungen wird u.a. auch versucht, die Mundhöhle mit 2%-iger Lidocainlösung zu spülen, in die Mundhöhle 1 - 5 Sprühstöße 10 %-igen Lidocains zu applizieren oder ein 2 %-iges Lidocaingel auf die Zunge aufzutragen (Formaker et al., 1998). Für die spezifische Therapie von Schmeckstörungen gibt es kaum gesicherte Optionen.

### **2.7.1 Zink**

Obwohl die Gabe von Zink häufig in der täglichen Routine angewendet wird, ist seine Wirksamkeit bei Schmeckstörungen umstritten (Henkin et al., 1976, Stoll und Oepen, 1994). Neuere, doppelt-blind durchgeführte RCT deuten aber darauf hin, dass Zink (z.B. Zinkgluconat 140 mg/d für 4 Monate) zumindest bei idiopathischen Dysgeusien und renalem Zinkmangel eine Besserung der Symptomatik bewirken kann (Heckmann et al., 2005, Mahajan et al., 1980, Mahajan et al., 1982, Nagraj et al., 2014, Sakagami et al., 2009, Sakai et al., 2002). Im Jahr 2014 führten Nagraj et al. eine systematische Literaturliteraturanalyse zur Therapie von Schmeckstörungen durch, die in der Cochrane library publiziert wurde (Nagraj et al., 2014). In die vorgenannte Literaturliteraturanalyse wurden alle parallelen und Cross-Over-RCT eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren quantitative und qualitative Schmeckstörungen. Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und Beruf blieben unberücksichtigt. Ausschlusskriterien waren Tumore im Bereich der Zunge, des Weichgaumens oder des Oropharynx, Radiochemotherapien, Soor, Stomatitis, Mundtrockenheit, endokrinologische und neurodegenerative Erkrankungen. Nagraj et al. (2014) konnten letztendlich 9 Studien auswerten, dabei wurde Zink in 8 Studien bei insgesamt 529 Probanden mit Schmeckstörungen gegenüber Placebo eingesetzt. Bei der Analyse war die Heterogenität der eingeschlossenen Probanden als auch die Methodik zur Erfassung der Therapieeffekte problematisch. Nagraj et al. kamen zu der Schlussfolgerung, dass aufgrund der Studienlage keine ausreichende Evidenz bestehen würde, um eine Verbesserung der Selbsteinschätzung des Schmeckvermögens durch eine Zinksubstitution bei idiopathischen Schmeckstörungen und Schmeckstörungen im Rahmen von Erkrankungen mit Zinkmangel anzunehmen. Mit „moderater“ Evidenz wurde eine allgemeine Verbesserung des Schmeckvermögens bei der objektivierenden Testung durch eine Zinksubstitution in den vorgenannten Patientengruppen angenommen. Zusammenfassend beurteilten Nagraj et al. (2014) den Evidenzgrad aus der bisher vorliegenden Literatur für den Therapieansatz der Zinksubstitution bei idiopathischen Dysgeusien und renalem Zinkmangel als niedrig.

### **2.7.2 Weitere Therapieansätze**

Eine kontrollierte RCT (Mattes et al., 2004) mit Ginkgo biloba zeigte keine Wirksamkeit gegenüber Placebo (kein Therapieeffekt, Evidenztyp IIb). Brandt et al. (Brandt et al., 2008) führten eine einfach-verblindete placebokontrollierte RCT zur Wirksamkeit von Akupunktur bei idiopathischer Schmeckstörung durch (Verumgruppe: 10 bis 15 Behandlungen mit Nadelakupunktur, Kontrollgruppe: Placebo-Laserakupunktur n = 37, Evidenztyp IIb). Die Verumgruppe verbesserte sich im Schmeckstreifentest und bei der Symptomselbsteinschätzung signifikant gegenüber der Kontrollgruppe.

Darüber hinaus wurden in der Literatur zahlreiche positive Therapieeffekte auf niedrigem Evidenzniveau in Fallberichten oder nicht kontrollierten Studien beschrieben: Gabe von Biotin (Fallbericht, Evidenztyp IV, (Greenway et al., 2011)), Alpha-Liponsäure (kontrollierte Interventionsstudie, n = 44, Evidenztyp III (Femiano et al., 2002)), Speichelförderung mit Glutamat (Fallserie, n= 44, Evidenztyp IV, (Sasano et al., 2010)), Haloperidol und Thioridazin(Fallbericht, Evidenztyp IV, (Henkin et al., 2000)), Theophyllin (Fallserie, n = 10, Evidenztyp IV, (Henkin et al., 2012a)), transkranielle Magnetstimulation bei Phantogeusien (Fallserie, n = 17, Evidenztyp IV, (Henkin et al., 2011)), Stimulation mit Eiswürfeln Eiswürfeln (Fallbericht, Evidenztyp IV, (Fujiyama et al., 2010)) oder die Gabe von Wunderbeere (Fallserie, n = 8, Evidenztyp IV, (Wilken et al., 2012)).

### **Empfehlung zur Therapie von Schmeckstörungen**

Eine sachkundige Beratung der betroffenen Person sollte elementarer Bestandteil der Therapie sein (ggf. auch mit einer Ernährungsberatung). Der Vielseitigkeit der zur Behandlung von Schmeckstörungen vorgeschlagenen Therapiemaßnahmen steht aus der Literatur ein nur geringes Evidenzniveau gegenüber. Der am besten evaluierte Therapieansatz ist die Zinkgabe bei idiopathischer Schmeckstörung. Aus klinischer Sicht kann bei idiopathischen Schmeckstörungen oder im Rahmen eines Zinkmangels ein Therapieversuch mit Zink durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Medikamentennebenwirkungen sollten Karenz- oder Umstellungsmaßnahmen erfolgen. Schmeckstörungen im Rahmen von dermatologischen, internistischen und neurologischen Grunderkrankungen erfordern regelmäßig ein interdisziplinäres Vorgehen, Therapiemaßnahmen oder -versuche sollten durch das maßgeblich beteiligte Fach koordiniert werden. (Starker Konsens)

### 3 Literatur

- Abolmaali N, Gudziol V, Hummel T (2008) Pathology of the olfactory nerve. *Neuroimaging Clin N Am* 18:233-242.
- Ackerman BH, N. Kasbekar (1997) Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy* 17: 482-496
- Ahne G, Erras A, Hummel T, Kobal G (2000) Assessment of gustatory function by means of tasting tablets. *Laryngoscope* 110: 1396-1401
- Aiba T, Sugiura M, Mori J et al. (1998) Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta Oto-Laryngologica*:202-204.
- Alobid I, Benitez P, Pujols L et al. (2006) Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. *Rhinology* 44(1):8-13.
- Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G et al. (2015) Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 125(8):1763-1766.
- Amoore J. (1986) Effects of chemical exposure on olfaction in humans. In: Barrow C, Craig S, Hrsg. *Toxicology of the nasal passages*. Washington: Hemisphere Publ. Corp.,155-90
- Anzinger A, Albrecht J, Kopietz R et al. (2009) Effects of laserneedle acupuncture on olfactory sensitivity of healthy human subjects: a placebo-controlled, double-blinded, randomized trial. *Rhinology* 47(2):153-159.
- Arbeitsgemeinschaft Klinische Olfaktologie und Gustologie der Gesellschaft für Oto-Rhino-Laryngologie und zerviko-faziale Chirurgie der DDR (1980) Empfehlungen zur Untersuchung des Riech- und Schmeckvermögens. *HNO-Praxis* 5: 62-67
- Bachert C, Borchard U, Wedi.B. et al. (2003) Allergische Rhinokonjunktivitis. *Allergo Journal* 12:182-194.
- Bachmann G, Hommel G, Michel O (2000) Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257(10):537-541.
- Bajaj S et al (2012) Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications. *Indian J Endocrinol Metab* 16: 777-779
- Banov CH, Lieberman P (2001) Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 86(1):28-35.
- Baraniuk JN, Merck SJ (2009) New concepts of neural regulation in human nasal mucosa. *Acta Clin Croat* 48(1):65-73.
- Barlow LA (2015) Progress and renewal in gustation: new insights into taste bud development. *Development* 142: 3620-3629
- Bartoshuk LM (1989) Clinical evaluation of the sense of taste. *Ear Nose Throat J* 68: 331-337
- Bartoshuk LM, Catalanotto FC, Scott AE, Solomon GM (1989) Spatial taste losses associated with head trauma, upper respiratory infection and nasal symptoms. *Chem Senses* 14: 684
- Bednár M. Anosmie und Influenza, Ein rhinologischer Beitrag zur Differentialdiagnose der Erkältungskrankheiten. 48 ed. 1930.
- Benitez P, Alobid I, de Haro J et al. (2006) A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope* 116(5):770-775.

- Berg D, Postuma RB, Adler CH et al. (2015) MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 30(12):1600-1611
- Bergasa NV (1998) Hypothesis: Taste disorders in patients with liver disease may be moderated in the brain: potential mechanisms for a central phenomenon. *Am J Gastroenterol* 93(8): 1209-1210
- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD (2003a) Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90(3):338-341.
- Bernstein JA (2007) Azelastine hydrochloride: a review of pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. *Curr Med Res Opin* 23(10):2441-2452.
- Bernstein JA (2013a) Characterizing rhinitis subtypes. *Am J Rhinol Allergy* 27(6):457-460.
- Bernstein JA (2013c) Nonallergic rhinitis: therapeutic options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13(4):410-416.
- Bernstein JA, Davis BP, Picard JK, Cooper JP, Zheng S, Levin LS (2011a) A randomized, double-blind, parallel trial comparing capsaicin nasal spray with placebo in subjects with a significant component of nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 107(2):171-178.
- Bernstein JA, Hastings L, Boespflug EL, Allendorfer JB, Lamy M, Eliassen JC (2011b) Alteration of brain activation patterns in nonallergic rhinitis patients using functional magnetic resonance imaging before and after treatment with intranasal azelastine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 106(6):527-532.
- Bernstein JA, Prenner B, Ferguson BJ, Portnoy J, Wheeler WJ, Sacks HJ (2009) Double-blind, placebo-controlled trial of reformulated azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 23(5):512-517.
- Bernstein JA, Singh U (2015) Neural Abnormalities in Nonallergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 15(4):18.
- Bitter T, Siegert F, Gudziol H et al. (2011) Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience* 177:177-182.
- Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1(8476):307-310.
- Blau JN, Solomon F. (1985) Smell and other sensory disturbances in migraine. *J Neurol.* 232(5):275-276.
- Blom HM, van Rijswijk JB, Garrelds IM, Mulder PG, Timmermans T, Gerth vW (1997) Intranasal capsaicin is efficacious in non-allergic, non-infectious perennial rhinitis. A placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 27(7):796-801.
- Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjarne P (2001) A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 107(2):224-228.
- Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjarne P (2009) A randomized prospective study comparing medical and medical-surgical treatment of nasal polyposis by CT. *Acta Otolaryngol* 129(5):545-549.
- Boesveldt S, Lindau ST, McClintock MK, Hummel T, Lundstrom JN (2011) Gustatory and olfactory dysfunction in older adults: a national probability study. *Rhinology* 49:324-330.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. (2008) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 63 Suppl 86:8-160.
- Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B et al. (2012) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 130(5):1049-1062.

- Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M (2004) Prevalence of olfactory dysfunction: The Skövde population-based study. *Laryngoscope* 114:733-737.
- Brandt H, Hauswald B, Langer H, Gleditsch J, Zahnert T (2008) Wirksamkeit der Akupunktur bei der Therapie von idiopathischen Schmeckstörungen. *Dt Zeitschr Akupunktur* 51:24-31.
- Bromley SM, Doty RL (2003) Clinical disorders affecting taste: Evaluation and management. In: Doty RL (Hrsg). *Handbook of olfaction and gustation*, Marcel Dekker New York, Basel, 935-957
- Bronsky EA, Druce H, Findlay SR et al. (1995) A clinical trial of ipratropium bromide nasal spray in patients with perennial nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 95(5 Pt 2):1117-1122.
- Bull TR (1965) Taste and the chorda tympani. *J Laryngol Otol* 79: 479-493
- Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB (1983) Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol* 4(4):252-256.
- Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G (1988) Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC). *Laryngoscope* 98:83-88.
- Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J (2006) Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 44:83-89.
- Cecchini MP et al (2015) Taste in Parkinson's disease. *J Neurol* 262: 806-813
- Chabwine JN, Tschirren MV, Zekeridou A, Landis BN & Kuntzer T. (2014). Sweet taste loss in myasthenia gravis: more than a coincidence? *Orphanet J Rare Dis* 9, 50.
- Chang H, Han DH, Mo JH et al. (2009) Early compliance and efficacy of sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis for house dust mites. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2(3):136-140.
- Cheng J, Yang XN, Liu X, Zhang SP (2006) Capsaicin for allergic rhinitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD004460.
- Chong LY, Head K, Hopkins C et al. (2016) Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011995.
- Ciprandi G (2004) Treatment of nonallergic perennial rhinitis. *Allergy* 59 Suppl 76:16-22.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Lawrence Erlbaum Associates Inc, 1988.
- Comert S, Celebioglu E, Yucel T et al. (2013) Aspirin 300 mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 68(11):1443-1451.
- Conley DB, Robinson AM, Shinnors MJ, Kern RC (2003) Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat. *Am J Rhinol* 17(3):169-175.
- Costanzo RM, Becker DP (1986) Smell and taste disorders in head injury and neurosurgery patients. In: Meiselman HL, Rivlin RS (Hrsg) *Clinical measurements of taste and smell*, MacMillan New York, 565-578
- Cowart BJ (1989) Relationships between taste and smell across the adult life span. *Ann NY Acad Sci* 561: 39-55
- Croy I, Hoffmann H, Philpott C, Rombaux P, Welge-Luessen A, Vodicka J, Konstantinidis I, Morera E, Hummel T (2014) Retronasal testing of olfactory function: an investigation and comparison in seven countries. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271:1087-1095.
- Croy I, Hummel T, Pade A, Pade J (2010) Quality of life following nasal surgery. *Laryngoscope* 120(4):826-831.

- Croy I, Lange K, Krone F, Negoias S, Seo HS, Hummel T (2009) Comparison between odor thresholds for phenyl ethyl alcohol and butanol. *Chem Senses* 34:523-527.
- Croy I, Olgun S, Mueller L, Schmidt A, Muench M, Hummel C, Gisselmann G, Hatt H, Hummel T (2015) Peripheral adaptive filtering in human olfaction? Three studies on prevalence and effects of olfactory training in specific anosmia in more than 1600 participants. *Cortex* 73:180-187.
- Croy I, Yarina S, Hummel T (2013) Enhanced parosmia and phantosmia in patients with severe depression. *Psychol Med* 43(11):2460-2464.
- Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A et al. (1998) Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 157(4 Pt 1):1187-1194.
- Dahlslett SB, Goektas O, Schmidt F, Harms L, Olze H, Fleiner F (2012) Psychophysiological and electrophysiological testing of olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269: 1163-1169
- Damm M (2006) Idiopathische Rhinitis. *Laryngorhinootologie* 85(5):361-377.
- Damm M (2007) Diagnostik von Riechstörungen - Standards und Forschung. *Laryngorhinootologie* 86(8):565-572.
- Damm M, Eckel HE, Jungehulsing M, Hummel T (2003) Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112(1):91-97.
- Damm M, Jungehulsing M, Eckel HE, Schmidt M, Theissen P (1999) Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 120(4):517-523.
- Damm M, Leung RM, Kern RC. Sinonasal olfactory disorders. In: Welge-Lüssen A, Hummel T, editors. Management of smell and taste disorders. Stuttgart, New York: Thieme, 2014: 76-90.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H et al. (2013) Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope*.
- Damm M, Quante G, Jungehulsing M, Stennert E (2002a) Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 112(2):310-315.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A et al. (2004) Riechstörungen. *Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz*. *HNO* 52(2):112-120.
- Damm M, Vent J, Schmidt M et al. (2002b) Intranasal volume and olfactory function. *Chemical Senses* 27(9):831-839.
- Damm M. Sinunasale Dysosmien. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, editors. Riech- und Schmeckstörungen- Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2009.
- Davidson TM, Murphy C (1997) Rapid clinical evaluation of anosmia. The alcohol sniff test. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:591-594.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB jr (1991) Smell and taste disorders: a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg* 117: 519-528
- Deems DA, Yen DM, Kreshak A, Doty RL (1996) Spontaneous resolution of dysgeusia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 961-963
- Delank KW (1998) Subjektive und objektive Methoden zur Beurteilung der Riechfunktion. *HNO* 46:W182-190.

- Delank KW, Fechner G (1996) Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörungen. *Laryngol Rhinol Otol* 75:154-159.
- Dexeus S, Cararach M, Dexeus D (2002) The role of colposcopy in modern gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol* 23: 269-277
- Doty RL (1995) The Smell Identification Test™ Administration Manual. 3rd edition. Haddon Heights, New Jersey: Sensonics, Inc.
- Doty RL (2009) The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol* 29:74-81.
- Doty RL, Marcus A, Lee WW (1996) Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT). *Laryngoscope* 106:353-356.
- Doty RL & Haxel BR. (2005). Objective assessment of terbinafine-induced taste loss. *Laryngoscope* 115, 2035-2037.
- Doty RL, Shah M, Bromley SM (2008) Drug-induced taste disorders. *Drug Saf* 31.
- Doty RL, Shaman P, Dann M (1984) Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 32:489-502.
- Douglass R, Heckman G. Drug-related taste disturbance: A contributing factor in geriatric syndromes. *Can Fam Physician* 2010;56:1142-7.
- Drake-Lee A, Ruckley R, Parker A (2002) Occupational rhinitis: a poorly diagnosed condition. *J Laryngol Otol* 116(8):580-585.
- Draws T, Hummel T (2016) Treatment strategies for smell loss. *Current Otorhinolaryngology Reports* (in press).
- Duff K, McCaffrey RJ, Solomon GS (2002) The Pocket Smell Test: successfully discriminating probable Alzheimer's dementia from vascular dementia and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14:197-201.
- Duncan HJ, Seiden AM (1995a) Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121(10):1183-1187.
- Dupont WD, Plummer WD, Jr. (1990) Power and sample size calculations. A review and computer program. *Control Clin Trials* 11(2):116-128.
- Eliav E et al (2007). Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome. *JADA* 138: 628-633
- Fark T, Hummel C, Hahner A, Nin T, Hummel T (2013) Characteristics of taste disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270:1855-1860.
- Femiano F, Scully C (2002) Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 31: 267-269
- Femiano F, Scully C, Gombos F (2002) Idiopathic dysgeusia; an open trial of alpha lipoic acid (ALA) therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31(6):625-628.
- Fokkens W, Lund V, Mullol J (2007) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*(20):1-136.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. (2012b) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*(23):3-298.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de



- Y, Wormald PJ (2012 ) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl Mar*:1-298.
- Formaker B K, Mott AE, Frank ME (1988) The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 855: 776-780
- Forster G, Damm M, Gudziol H et al. (2004) [Olfactory dysfunction. Epidemiology, pathophysiological classification, diagnosis and therapy]
- Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Huttenbrink KB, Lacroix JS, Leopold DA, Hummel T (2003) Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 11:11-13.
- Frasnelli JA, Temmel AF, Quint C, Oberbauer R, Hummel T (2002) Olfactory function in chronic renal failure. *Am J Rhinol* 16:275-279.
- Frye RE, Schwartz BS, Doty RL (1990) Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 263:1233-1236.
- Fujii M, Fukazawa K, Takayasu S, Sakagami M (2002) Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Auris Nasus Larynx* 29(1):35-40.
- Fujiyama R, Ishitobi S, Honda K, Okada Y, Oi K, Toda K (2010) Ice cube stimulation helps to improve dysgeusia. *Odontology* 98(1):82-84.
- Furukawa M, Kamide M, Takaki M, Umeda R (1988) Significance of intravenous olfaction test using thiamine propyldisulfide (allylamine) in olfactometry. *Auris Nasus Larynx (Tokyo)* 16:v.
- Gambardella R. (1993) A Comparison of the Efficacy of Azelastine Nasal Spray and Loratidine Tablets in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *The Journal of International Medical Research* 21(5):268-275.
- Ganzer U, Arnold W (1997) Leitlinie Riechstörungen (Klinischer Algorithmus). *HNO-Mitteilungen* 47: 3
- Gehanno P, Deschamps E, Garay E, Baehre M, Garay RP (2001) Vasomotor rhinitis: clinical efficacy of azelastine nasal spray in comparison with placebo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 63(2):76-81.
- Geissler K, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O (2014) Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271(6):1557-1562.
- Gevaert P, Calus L, Van Zele T et al. (2013) Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 131(1):110-116.
- Gevorgyan A, Segboer C, Gorissen R, van Drunen CM, Fokkens W (2015) Capsaicin for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD010591.
- Gobba F. (2003) Occupational exposure to chemicals and sensory organs: a neglected research field. *Neurotoxicology* 24: 675-91
- Glöckner L (1980) Klinische Schmeckprüfungen mit chemischen Reizen. Dissertation, Med Fak Univ Halle
- Glöckner S (2000) Vergleichende Untersuchungen des Schmecksinnes mit gelösten und festen Reizstoffen. Dissertation, Med Fak Univ Halle
- Golding-Wood DG, Holmstrom M, Darby Y, Scadding GK, Lund VJ (1996) The treatment of hyposmia with intranasal steroids. *J Laryngol Otol* 110(2):132-135.
- Gorsky M, Silverman S, Jr. & Chinn H. (1991). Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. An open study of 130 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 72, 192-195.

- Gosepath J, Schaefer D, Amedee RG, Mann WJ (2001) Individual monitoring of aspirin desensitization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127(3):316-321.
- Gosepath J, Schaefer D, Mann WJ (2002) Aspirin sensitivity: long term follow-up after up to 3 years of adaptive desensitization using a maintenance dose of 100 mg of aspirin a day. *Laryngorhinootologie* 81(10):732-738.
- Grant R, Miller S, Simpson D, Lamey PJ, Bone I (1989) The effect of chorda tympani section on ipsilateral and contralateral salivary secretion and taste in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:1058-1062.
- Greenway FL, Ingram DK, Ravussin E et al. (2011) Loss of taste responds to high-dose biotin treatment. *J Am Coll Nutr* 30(3):178-181.
- Groneberg DA, Heppt W, Cryer A et al. (2003) Toxic rhinitis-induced changes of human nasal mucosa innervation. *Toxicol Pathol* 31(3):326-331.
- Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S (2007) Vergleich von Messmethoden. *Dtsch Med Wochenschr* 132 Suppl 1:e69-e73.
- Grushka M, Epstein JB (1997) Burning mouth syndrome. In: Seiden AM (Hrsg) Taste and smell disorders, Thieme New York, 159-171
- Grushka M, Epstein JB, Gorsky M (2003) Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: A unifying hypothesis. *Pain Res Manag* 8:133-135.
- Gudziol H, Gramowski KH (1987) Respirations-Olfaktometrie - eine objektivierende Methode zur quantitativen Bewertung einer Hyposmie. *Laryngol Rhinol Otol* 66:570-572.
- Gudziol H, Förster G (2002) Zur Durchführung präoperativer Riechtests aus medicolegaler Sicht. *Laryngorhinootologie* 81:586-590.
- Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T (2006) Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope* 116:1858-1863.
- Gudziol H, Hummel T (2007) Normative values for the assessment of gustatory function using liquid tastants. *Act Otolaryngol* 127: 658-661
- Gudziol H, Rahneberg K, Burkert S (2007) Anosmiker schmecken schlechter als Gesunde. *Laryngorhinootologie* 86:640-643.
- Gudziol V, Hummel C, Negoias S, Ishimaru T, Hummel T (2007a) Lateralized differences in olfactory function. *Laryngoscope* 117(5):808-811.
- Guilemany JM, Garcia-Pinero A, Alobid I et al. (2012) The loss of smell in persistent allergic rhinitis is improved by levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion (the CIRANO study). *Int Arch Allergy Immunol* 158(2):184-190.
- Haberland EJ, Fikentscher R, Roseburg B (1974) Ein neues Elektrogustometer. *Mscr Ohrenheilk* 108: 254-258
- Haberland EJ, Seeber H, Gudziol H (1999) Der Schmecksinn. *mta* 14: 5
- Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T (2009) Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 15:490-494.
- Hähner A, Mayer AM, Landis BN, Pournaras I, Lill K, Gudziol V, Hummel T (2009) High test-retest reliability of the extended version of the "Sniffin' Sticks" test. *Chem Senses* 34:705-711.
- Hähner A, Tosch C, Wolz M et al. (2013) Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PLoS One* 8(4):e61680.

- Hamada N, Endo S & Tomita H. (2002). Characteristics of 2278 patients visiting the Nihon University Hospital Taste Clinic over a 10-year period with special reference to age and sex distributions. *Acta Otolaryngol Suppl*, 7-15.
- Hansen FS, Djupesland PG, Fokkens WJ (2010) Preliminary efficacy of fluticasone delivered by a novel device in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 48(3):292-299.
- Hartog B, van Benthem PP, Prins LC, Hordijk GJ (1997) Efficacy of sinus irrigation versus sinus irrigation followed by functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106(9):759-766.
- Havel M, Ertl L, Braunschweig F et al. (2013) Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270(2):571-578.
- Haxel BR, Bertz-Duffy S, Faldum A, Trelakis S, Stein B, Renner B, Kobal G, Letzel S, Mann WJ, Muttray A (2011) The Candy Smell Test in clinical routine. *Am J Rhinol Allergy* 25: e145-8
- Haxel BR, Nisius A, Fruth K, Mann WJ, Muttray A (2012) Defizite der ärztlichen Beratung bei Riechstörungen HNO 60(5) 432-438
- Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJ, Hummel T (2003) Neurological aspects of taste disorders. *Arch Neurol* 60: 667-671
- Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, Hujoel P, Hummel T (2006) Gabapentin has little or no effect in the treatment of Burning Mouth Syndrome: Results of an open label pilot study. *Eur J Neurol* 13: e6-e7
- Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S, Friess W, Wichmann M, Heckmann JG, Hummel T (2005) Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia--a randomized clinical trial. *J Dent Res* 84:35-38.
- Heckmann JG, Stossel C, Lang CJ, Neundorfer B, Tomandl B & Hummel T (2005) Taste disorders in acute stroke: a prospective observational study on taste disorders in 102 stroke patients. *Stroke* 36, 1690-1694.
- Heilmann S, Hummel T (2004) A new method for comparing orthonasal and retronasal olfaction. *Behav Neurosci* 118:412-419.
- Heilmann S, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004) Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *American Journal of Rhinology* 18(1):29-33.
- Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T (2002) Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 128:414-418.
- Heiser C, Landis BN, Giger R, Cao Van H, Guinand N, Hormann K & Stuck BA. (2010). Taste disturbance following tonsillectomy-a prospective study. *Laryngoscope* 120, 2119-2124.
- Heiser C, Landis BN, Giger R, Cao Van H, Guinand N, Hormann K & Stuck BA. (2012). Taste disorders after tonsillectomy: A long-term follow-up. *Laryngoscope* 122, 1265-1266.
- Helms JA, Della-Fera MA, Mott AE, Frank ME (1995) Effects of chlorhexidine on human taste perception. *Arch Oral Biol* 40: 913-920
- Hendriks APJ (1988) Olfactory dysfunction. *Rhinology* 26:229-251.
- Henkin RI (1986) Drug effects on smell and taste. In: *Pharmacology in medicine: principles and practice*(Pradham, S. N. et al., eds), pp 748-753 Bethesda: SP Press Int.
- Henkin RI (1994) Drug-induced taste and smell disorders. *Drug Safety* 11: 318-377
- Henkin RI, Gill JR, Bartter FC (1963) Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and serum sodium concentration. *J Clin Invest* 42: 727-735

- Henkin RI, Larson AL, Powell RD (1975) Hypogeusia, Dysgeusia, Hyposmia, and Dysosmia Following Influenza-Like Infection. *Annals of Otolaryngology and Laryngology* 84(5):672-682.
- Henkin RI, Levy LM, Lin CS (2000) Taste and smell phantoms revealed by brain functional MRI (fMRI). *J Comput Assist Tomogr* 24(1):106-123.
- Henkin RI, Potolicchio SJ, Jr., Levy LM (2011) Improvement in smell and taste dysfunction after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Am J Otolaryngol* 32(1):38-46.
- Henkin RI, Schechter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M (1976) A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci* 272(3):285-299.
- Henkin RI, Schultz M, Minnick-Poppe L (2012a) Intranasal theophylline treatment of hyposmia and hypogeusia: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138(11):1064-1070.
- Henkin RI, Velicu I, Schmidt L (2009) An open-label controlled trial of theophylline for treatment of patients with hyposmia. *Am J Med Sci* 337(6):396-406.
- Hessler JL, Piccirillo JF, Fang D et al. (2007) Clinical outcomes of chronic rhinosinusitis in response to medical therapy: results of a prospective study. *Am J Rhinol* 21(1):10-18.
- Higaki T, Okano M, Makihara S et al. (2012) Early interventional treatment with intranasal corticosteroids compared with postonset treatment in pollinosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 109(6):458-464.
- Hissaria P, Smith W, Wormald PJ et al. (2006) Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol* 118(1):128-133.
- Hoffman HJ, Ishii EK, MacTurk EH (1988) Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). *Ann N Y Acad Sci* 855: 716-722
- Holbrook E, Leopold D, Schwob J (2005) Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *Laryngoscope* 115:2144-2154.
- Holmstrom M (1999) Clinical performance of fluticasone propionate nasal drops. *Allergy* 54 Suppl 53:21-25.
- Hotta M, Endo S & Tomita H. (2002). Taste disturbance in two patients after dental anesthesia by inferior alveolar nerve block. *Acta Otolaryngol Suppl*, 94-98.
- Hüttenbrink KB, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. Riechstörung: Häufig im Alter und wichtiges Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(1-2):1-7, e1.
- Hummel C, Frasnelli J, Gerber J et al (2007) Cerebral processing of gustatory stimuli in patients with taste loss. *Behav Brain Res* 185: 59-64
- Hummel T (2000) Perspectives in Olfactory Loss Following Viral Infections of the Upper Respiratory Tract *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126(6):802-803.
- Hummel T, Erras A, Kobal G (1997) A new test for the screening of taste function. *Rhinology* 35: 146-148
- Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink KB (2002) Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 112(11):2076-2080.
- Hummel T, Heilmann S, Landis BN, Frasnelli J, Small DM, Gerber J (2006) Perceptual differences between chemical stimuli presented through the ortho- or retronasal route. *FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNAL* 21:42-47.
- Hummel T, Genow A, Landis BN (2010) Clinical assessment of human gustatory function using event-related potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 459-464

- Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G (2000) Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO* 48:481-485.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A (2007) Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:237-243.
- Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G (2001) Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:976-981.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Haehner A, Weidenbecher M, Huettenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Am J Rhinol*. 2009;119:496-499.
- Hummel T, Rothbauer C, Barz S, Grosser K, Pauli E, Kobal G (1998) Olfactory function in acute rhinitis. *Olfaction and Taste Xii* 855:616-624.
- Hummel T, Scheibe M, Zahnert T, Landis BN (2007) Impact of nonallergic rhinitis on chemosensory function. *Clin Allergy Immunol* 19:389-400.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997) 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22(1):39-52.
- Hummel T, Welge-Luessen A. *Riech- und Schmeckstörungen- Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2009b.
- Iannilli E, Noennig N, Hummel T, Schoenfeld AM (2014) Spatio-temporal correlates of taste processing in the human primary gustatory cortex. *Neuroscience* 273: 92-99
- Ikeda K, Sakurada T, Takasaka T, Okitsu T, Yoshida S (1995) Anosmia following head trauma: preliminary study of steroid treatment. *Tohoku J Exp Med* 177(4):343-351.
- Ikui, A., A review of objective measures of gustatory function. *Acta Otolaryngol Suppl*, 2002(546): p. 60-68.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17(1):1-12.
- Jafek BW, Johnson EW, Eller P, Murrow B. *Olfactory mucosal biopsy and related histology. Taste and Smell Disorders*. Thieme, NY, 1997.
- Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M (2002) Biopsies of human olfactory epithelium. *Chemical Senses* 27(7):623-628.
- Jankowski R, Bodino C (2003) Olfaction in patients with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalization). *Rhinology* 41(4):220-230.
- Jankowski R, Klossek JM, Attali V, Coste A, Serrano E (2009) Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. *Allergy* 64(6):944-950.
- Jiang RS, Lu FJ, Liang KL et al. (2008) Olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis before and after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 22(4):445-448.
- Jiang RS, Twu CW, Liang KL (2015) Medical treatment of traumatic anosmia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152(5):954-958.
- Jiang RS, Wu SH, Liang KL, Shiao JY, Hsin CH, Su MC (2010) Steroid treatment of posttraumatic anosmia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267(10):1563-1567.

- Just T, Pau HW, Bombor I, Guthoff RF, Fietkau R, Hummel T (2005) Confocal microscopy of the peripheral gustatory system: comparison between healthy subjects and patients suffering from taste disorders during radiochemotherapy. *Laryngoscope* 115:2178-2182.
- Just T, Pau HW, Witt M, Hummel T (2006) Contact endoscopic comparison of morphology of human fungiform papillae of healthy subjects and patients with transected chorda tympani nerve. *Laryngoscope* 116:1216-1222.
- Kadohisa M (2013) Effects of odor on emotion, with implications. *Front Syst Neurosci* 7:66.
- Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ (2012) Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD006549.
- Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ (2016) WITHDRAWN: Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD006549.
- Kalish LH, Arendts G, Sacks R, Craig JC (2009) Topical steroids in chronic rhinosinusitis without polyps: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 141(6):674-683.
- Kalpakioglu AF, Kavut AB (2010) Comparison of azelastine versus triamcinolone nasal spray in allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 24(1):29-33.
- Karstensen HG, Tommerup N (2012) Isolated and syndromic forms of congenital anosmia. *Clin Genet* 81:210-215.
- Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J (2000) Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy* 30(10):1460-1468.
- Kettenmann B, Hummel T, Kobal G (2001) Functional imaging of olfactory activation in the human brain. In: *Methods and frontiers in chemosensory research* (Simon, S. A. and Nicolelis, M. A. L., eds), pp 477-506 Boca Raton, Florida, USA: CRC press.
- Kieff DA, Busaba NY (2005) Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114(12):941-945.
- Kirtsreesakul V, Hararuk K, Leelapong J, Ruttanaphol S (2015) Clinical efficacy of nasal steroids on nonallergic rhinitis and the associated inflammatory cell phenotypes. *Am J Rhinol Allergy* 29(5):343-349.
- Klimek L, Eggers G (1997a) Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 100(2):158-164.
- Klimek L, Moll B, Amedee RG, Mann WJ (1997b) Olfactory function after microscopic endonasal surgery in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* 11(4):251-255.
- Knecht M, Hüttenbrink KB, Hummel T (1999) Störungen des Riechens und Schmeckens. *Schweiz Med Wochenschr* 129:1039-1046.
- Kobal G (1981) *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T (2000) Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257:205-211.
- Kobal GK, L.; Wolfensberger, M.; Gudziol, H.; Temmer, A.; Owen, C. M.; Seeber, H.; Pauli, E.; Hummel, T. (2000) Multicenter investigation of 1036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257:205-211.

- Kondo H, Matsuda T, Hashiba M, Baba S (1998) A study of the relationship between the T&T olfactometer and the University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese population. *Am J Rhinol* 12:353-358.
- Konstantinidis I, Hummel T, Damm M et al. (2006) Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology* 44:135-139.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2013; 123(12):E85-E90.
- Krause S (2000) Funktionelle Ergebnisse nach sanierender Ohroperation bei Patienten mit chronischer Knocheneiterung. Dissertation, Med Fak Univ Jena
- Krofflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L (2006) Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263(8):767-771.
- Kuo CL, Shu CH (2015) Risk of decline and chance of improvement in olfaction among patients with post-traumatic olfactory loss. *J Laryngol Otol* 129(12):1201-1207.
- Kutlu A, Salihoglu M, Haholu A, Cesmeci E, Cincik H, Ozturk S (2013) Short-term Beneficial Effect of Aspirin in Patient with Chronic Rhinosinusitis and Tolerant to Acetylsalicylic Acid. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 12(4):400-403.
- Landis BN, Beutner D, Frasnelli J, Hüttenbrink KB, Hummel T (2005) Gustatory function in chronic inflammatory middle ear diseases. *Laryngoscope* 115(6):1124-1127.
- Landis BN, Frasnelli J, Croy I, Hummel T (2010a) Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *Laryngoscope* 120(8):1707-1713.
- Landis BN, Frasnelli J, Reden J, Lacroix JS, Hummel T (2005b) Differences between orthonasal and retronasal olfactory functions in patients with loss of the sense of smell. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131:977-981.
- Landis BN, Giger R, Ricchetti A, Leuchter I, Hugentobler M, Hummel T, Lacroix JS (2003) Retronasal olfactory function in nasal polyposis. *Laryngoscope* 113:1993-1997.
- Landis BN, Giger R, Dulguerov P, Hugentobler M, Hummel T & Lacroix JS. (2007). Gustatory function after microlaryngoscopy. *Acta Otolaryngol* 127, 1086-1090.
- Landis BN & Guinand NO. (2009). Selective taste disorder after temporal bone fracture. *J Clin Neurosci* 16, 605.
- Landis BN, Hummel T, Lacroix JS (2005) Basic and clinical aspects of olfaction. *Adv Tech Stand Neurosurg* 30:69-105.
- Landis BN, Just T (2009) Schmeckstörungen. In: Riech- und Schmeckstörungen(Hummel, T. and Welge-Luessen, A., eds), pp 95-106 Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Landis BN, Just T (2010) Schmeckstörungen. *HNO* 58:650–655
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T (2004) A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114:1764-1769.
- Landis BN, Leuchter I, San Millan Ruiz D, Lacroix JS & Landis T. (2006). Transient hemiageusia in cerebrovascular lateral pontine lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 680-683.
- Landis BN, Lacroix JS (2006) Postoperative/posttraumatic gustatory dysfunction. *Adv Otorhinolaryngol* 63:242-254.
- Landis BN, Reden J, Haehner A (2010b) Idiopathic phantosmia: outcome and clinical significance. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 72(5):252-255.
- Landis BN, Scheibe M, Weber C et al. (2010c) Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *J Neurol* 257(8):1303-1308.

- Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A, Bende M, Mueller CA, Nordin S, Hummel T (2009) "Taste Strips" - a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol* 256:242-248.
- Lang NP, Catalanotto FA, Knopfli RU, Antczak AA (1988) Quality specific taste impairment following the application of chlorhexidine digluconate mouthrinses. *J Clin Periodontol* 15: 43-48
- Lapid H, Hummel T (2013) Recording odor-evoked response potentials at the human olfactory epithelium. *Chem Senses* 38:3-17.
- Le Floch JP et al (1989) Taste impairment and related factors in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 12: 173-178
- Lee JY, Simon RA, Stevenson DD (2007) Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 119(1):157-164.
- Leon-Sarmiento FE, Leon-Ariza DS, Doty RL (2013) Dysfunctional chemosensation in myasthenia gravis: a systematic review. *J Clin Neuromuscul Dis* 15:1-6.
- Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K (1997) Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123(6):595-600.
- Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N (1995) Efficacy of Topical Corticosteroid Powder for Nasal Polyps - A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Budesonide. *Clinical Otolaryngology* 20(1):26-30.
- Livermore A, Laing DG (1996) Influence of training and experience on the perception of multicomponent odor mixtures. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance* 22(2):267-277.
- London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL. (2008) Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol*. 63(2):159-66.
- Long A, McFadden C, DeVine D, Chew P, Kupelnick B, Lau J (2002) Management of allergic and nonallergic rhinitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* (54):1-6.
- Lötsch J, Reither N, Bogdanov V, Hähner A, Ultsch A, Hill K, Hummel T (2015) A brain-lesion pattern based algorithm for the diagnosis of post-traumatic olfactory loss. *Rhinology* 53:365-370.
- Lötsch J, Ultsch A, Eckhardt M, Huart C, Rombaux P, Hummel T (2016) Brain lesion-pattern analysis in patients with olfactory dysfunctions following head trauma. *Neuroimage Clin* 11:99-105.
- Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A (2004) Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology* 42(2):57-62.
- Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD (1982) Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients. A double-blind study. *Ann Intern Med* 97(3):357-361.
- Mahajan SK, Prasad AS, Lambujon J, Abbasi AA, Briggs WA, McDonald FD (1980) Improvement of uremic hypogeusia by zinc: a double blind study. *Am J Clin Nutr* 33: 1517-1521
- Manzi B1, Hummel T (2014) Intensity of regionally applied tastes in relation to administration method: an investigation based on the "taste strips" test. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Feb;271(2):411-415
- Martinez-Devesa P, Patiar S (2011) Oral steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*(7):CD005232.
- Mattes RD, Pawlik MK (2004) Effects of Ginkgo biloba on alertness and chemosensory function in healthy adults. *Hum Psychopharmacol* 19(2):81-90.



- Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA, Harris AG (1998) Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 102(1):39-49.
- Merkonidis C, Gudziol V, Cecchini MP et al. (2012) Improvement of chronic rhinitis under aspirin. *Respir Care* 57(3):460-463.
- Merkonidis C, Grosse F, Ninh T, Hummel C, Haehner A, Hummel T (2015) Characteristics of chemosensory disorders--results from a survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272(6):1403-16. doi: 10.1007/s00405-014-3210-4. Epub 2014 Aug 3.
- Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL (1998) Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 55:84-90.
- Mirza N, Machtay M, Devine PA, Troxel A, Abboud SK & Doty RL. (2008). Gustatory impairment in patients undergoing head and neck irradiation. *Laryngoscope* 118, 24-31.
- Moscovich M, Munhoz RP, Teive HA, Raskin S, Carvalho Mde J, Barbosa ER, Ranvaud R, Liu J, McFarland K, Ashizawa T, Lees AJ, Silveira-Moriyama L (2012) Olfactory impairment in familial ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:970-974.
- Mostafa BE, Abdel HH, Mohammed HE, Yamani M (2005) Role of leukotriene inhibitors in the post-operative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 67(3):148-153.
- Mozell MM (1964) Evidence for sorption as a mechanism of the olfactory analysis of vapours. *Nature* 203:1181-1182.
- Mueller CA, Khatib S, Landis BN, Temmel AFP, Hummel T (2007) Gustatory function after tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 668-671
- Mueller CA, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T, Kobal G (2003) Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". *Rhinology* 41: 2-6
- Mueller CA, Grassinger E, Naka A, Temmel AF, Hummel T, Kobal G (2006) A self-administered odor identification test procedure using the "Sniffin' Sticks". *Chem Senses* 31:595-598.
- Müller CA, Reiter M, Renner B (2007) Diagnostik von Riech- und Schmeckstörungen in der klinischen Routine. *Laryngo-Rhino-Otologie* 86:630-633.
- Murphy C, Gilmore MM, Seery CS, Salmon DP, Lasker BR (1990) Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 11(4):465-469.
- Murphy C, Quinonez C, Nordin S (1995) Reliability and validity of electrogustometry and its application to young and elderly persons. *Chem Senses* 10:499-503.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama* 288:2307-2312.
- Muttray A, Haxel B, Mann W, Letzel S (2006) Anosmie und Rhinitis durch eine berufliche Lösungsmittelexposition. *HNO* 54(11):883-887.
- Naka A, Riedl M, Luger A, Hummel T, Mueller CA (2010) Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267:547-550.
- Nagraj SK, Naresh S, Srinivas K, et al (2014) Interventions for the management of taste disturbances. *Review Cochrane Library*, Issue 11
- Nakazato Y, Ito Y, Naito S, Tamura N & Shimazu K. (2008). Dysgeusia limited to sweet taste in myasthenia gravis. *Intern Med* 47, 877-878.
- Nin T, Sakagami M, Sone-Okunaka M, Muto T, Mishiro Y & Fukazawa K. (2006). Taste function after section of chorda tympani nerve in middle ear surgery. *Auris Nasus Larynx* 33, 13-17.

- Nishimoto K, Horita R, Egawa M, Furuta S (1996) Clinical evaluation of taste dysfunction using a salt-impregnated taste strip. *ORL* 58:258-261.
- Nordin S, Paulsen JS, Murphy C (1995) Sensory- and memory-mediated olfactory dysfunction in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1:281-290.
- Onoda K, Ikeda M, Sekine H & Ogawa H. (2012). Clinical study of central taste disorders and discussion of the central gustatory pathway. *J Neurol* 259, 261-266.
- Pade J, Hummel T (2008) Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope* 118(7):1260-1264.
- Panel on Communicative Disorders to the National Advisory Neurological and Communicative Disorders and Stroke Council (1979) NIH publication no. 79-1914. Washington, D.C.: Public Health Service.
- Parnes SM, Chuma AV (2000) Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J* 79(1):18-5.
- Pauli C, Fintelmann R, Klemens C et al. (2007) Polyposis nasi--Besserung der Lebensqualität durch Leukotrien-Rezeptorantagonisten. *Laryngorhinootologie* 86(4):282-286.
- Pavlidis P, Gouveris H, Gorgulla H, Hast HJ, Maurer J (2015) Electrogustometry and contact endoscopy findings in patients with head and neck malignancies treated with chemotherapy, radiotherapy, or radiochemotherapy. *Chem Senses* 40:165-171.
- Penttila M, Poulsen P, Hollingworth K, Holmstrom M (2000) Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clin Exp Allergy* 30(1):94-102.
- Petzold GC, Einhaupl KM & Valdueza JM. (2003). Persistent bitter taste as an initial symptom of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 687-688.
- Pfaar O, Bachert C, Bufe A et al. (2014) Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 23(8):282-319.
- Pierce J, Halpern BP (1996) Orthonasal and retronasal odorant identification based upon vapor phase input from common substances. *Chem Senses* 21:529-543.
- Pinto JM, Kern DW, Wroblewski KE, Chen RC, Schumm LP, McClintock MK (2014) Sensory function: insights from Wave 2 of the National Social Life, Health, and Aging Project. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 69, Suppl. 2:S144-S153.
- Phillips B, Ball C, Sackett D et al. (2009) Evidenztypen modifiziert nach Oxford Center für EbM. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> .
- Quint C, Temmel AF, Hummel T, Ehrenberger K (2002) The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol* 122(8):877-881.
- Radcliffe MJ, Lampe FC, Brostoff J (1996) Allergen-specific low-dose immunotherapy in perennial allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled crossover study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 6(4):242-247.

- Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK (2001) An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy* 31(9):1385-1391.
- Rawal S, Hoffman HJ, Bainbridge KE, Huedo-Medina TB, Duffy VB (2016) Prevalence and Risk Factors of Self-Reported Smell and Taste Alterations: Results from the 2011-2012 US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Chem Senses* 41:69-76.
- Reden J, Herting B, Lill K, Kern R, Hummel T (2011) Treatment of Postinfectious Olfactory Disorders With Minocycline: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Laryngoscope* 121(3):679-682.
- Reden J, Lill K, Zahnert T, Haehner A, Hummel T (2012) Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Laryngoscope* 122(9):1906-1909.
- Reden J, Mueller A, Mueller C et al. (2006a) Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132(3):265-269.
- Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T (2006) Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:265-269.
- Renner B, Mueller CA, Dreier J, Faulhaber S, Rascher W, Kobal G (2009) The candy smell test: a new test for retronasal olfactory performance. *Laryngoscope* 119:487-495.
- Renzi G et al (2002) Taste and olfactory disturbances after upper and middle thord facial fractures: a preliminary study. *Ann Plast Surg* 48: 355-358
- Ribas ES, Duffau H (2012) Permanent anosmia and ageusia after resection of the left temporoinsular low-grade glioma: anatomofunctional considerations. *J Neurosurg* 116: 1007-1013
- Richter H (2002) Vergleichende Bestimmung des Gesamtschmeckvermögens bei Normalpersonen mit Hilfe von Schmecktabletten und Tropfen. Dissertation, Med Fak Univ Jena
- Riechstörungen. Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO* 52(8):679-684.
- Rombaux P, Huart C, Deggouj N, Duprez T, Hummel T (2012) Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 147:1136-1141.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T (2006) Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 116(3):436-439.
- Roseburg B, Fikentscher R (1984) Riech- und Schmeckstörungen. In: *HNO-Begutachtung*, 2 Aufl, pp 75-80 Leipzig: Georg Thieme.
- Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T et al. (2008) Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 63(9):1228-1234.
- Sahm K (1999) Zum Schmeckvermögen von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter einer Bestrahlung. Dissertation, Med Fak Univ Jena
- Sahu RN, Behari S, Agarwal VK, Giri PJ & Jain VK. (2008). Taste dysfunction in vestibular schwannomas. *Neurol India* 56, 42-46.
- Sakagami M, Ikeda M, Tomita H et al. (2009) A zinc-containing compound, Polaprezinc, is effective for patients with taste disorders: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. *Acta Otolaryngol* 129(10):1115-1120.
- Sakai F, Yoshida S, Endo S, Tomita H (2002) Double-blind, placebo-controlled trial of zinc picolinate for taste disorders. *Acta Otolaryngol Suppl*(546):129-133.

- Sadow PL, Hejrat-Yazdi M, Heft MW (2006) taste loss and recovery following radiation therapy. *J Dent Res* 85: 608-611
- Sasano T, Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Sekine-Hayakawa Y, Kawai M, Uneyama H (2010) Application of umami taste stimulation to remedy hypogeusia based on reflex salivation. *Biol Pharm Bull* 33(11):1791-1795.
- Schäper C, Noga O, Koch B et al. (2011) Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(1):51-58.
- Schmidt E (1988) Empfindlichkeitsunterschiede für die vier Grundqualitäten des Geschmacks auf der menschlichen Zunge. Dissertation, Med Fak Univ Halle
- Schofield PW, Moore TM, Gardner A (2014) Traumatic brain injury and olfaction: a systematic review. *Front Neurol* 5:5.
- Schönherr A (2001) Untersuchung des lokalen Gesamtschmeckvermögens bei Patienten mit einseitiger Chorda tympani-Zerstörung und Normalpersonen. Dissertation, Med Fak Univ Jena
- Schriever VA, Gupta N, Pade J, Szewczynska M, Hummel T (2013) Olfactory function following nasal surgery: a 1-year follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270(1):107-111.
- Schumm LP, McClintock M, Williams S, Leitsch S, Lundstrom J, Hummel T, Lindau ST (2009) Assessment of sensory function in the National Social Life, Health, and Aging Project. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 64 Suppl 1:i76-85.
- Scott AE (1989) Caution urged in treating 'steroid-dependent anosmia'. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115: 109-110
- Scott JW, Sherrill L, Jiang J, Zhao K (2014) Tuning to odor solubility and sorption pattern in olfactory epithelial responses. *J Neurosci* 34:2025-2036.
- Seiden AM (2004) Postviral olfactory loss. *Otolaryngologic Clinics of North America* 37(6):1159.
- Seo BS, Lee HJ, Mo JH, Lee CH, Rhee CS, Kim JW (2009) Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids, Ginkgo biloba, and mometasone nasal spray. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135(10):1000-1004.
- Settipane RA (2011) Other causes of rhinitis: mixed rhinitis, rhinitis medicamentosa, hormonal rhinitis, rhinitis of the elderly, and gustatory rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 31(3):457-467.
- Settipane RA, Kaliner MA (2013) Chapter 14: Nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 27 Suppl 1:S48-S51.
- Settipane RA, Lieberman P (2001) Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 86(5):494-507.
- Shu CH, Hummel T, Lee PL, Chiu CH, Lin SH, Yuan BC (2009) The proportion of self-rated olfactory dysfunction does not change across the life span. *Am J Rhinol Allergy* 23:413-416.
- Shusterman D (2007) Environmental nonallergic rhinitis. *Clin Allergy Immunol* 19:249-266.
- Simmen D, Briner HR (2006 ) Olfaction in rhinology--methods of assessing the sense of smell. *Rhinology* 44:98-101.
- Simmen D, Briner HR, Hess K (1999) Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten. *Laryngorhinootologie* 78:125-130.
- Sivam A, Jeswani S, Reder L et al. (2010) Olfactory cleft inflammation is present in seasonal allergic rhinitis and is reduced with intranasal steroids. *Am J Rhinol Allergy* 24(4):286-290.
- Slavin RG (2003) Occupational rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90(5 Suppl 2):2-6.

- Small CB, Hernandez J, Reyes A et al. (2005) Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 116(6):1275-1281.
- Small CB, Stryszak P, Danzig M, Damiano A (2008) Onset of symptomatic effect of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 121(4):928-932.
- Small DM, Gerber JC, Mak YE, Hummel T (2005) Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron* 47:593-605.
- Smutzer G, Lam S, Hastings L, Desai H, Abarintos RA, Sobel M, Sayed N (2008) A test for measuring gustatory function. *Laryngoscope* 118:1411-1416.
- Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Craig JC, Harvey RJ (2011) Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database Syst Rev*(8):CD009274.
- Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Craig JC, Harvey RJ (2016) WITHDRAWN: Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD009274.
- Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ (2013) Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 27(3):221-233.
- Sorokowska A, Albrecht E, Hummel T (2015) Reading first or smelling first? Effects of presentation order on odor identification. *Atten Percept Psychophys* 77:731-736.
- Steinbach S, Hummel T, Bohner C, Berkold S, Hundt W, Kriner M, Heinrich P, Sommer H, Hanusch C, Pechtl A, Schmidt B, Bauerfeind I, Seck K, Jacobs VR, Schmalfeldt B, Harbeck N (2009) Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 27:1899-1905.
- Stenner M, Vent J, Huttenbrink KB, Hummel T, Damm M (2008) Topical therapy in anosmia: relevance of steroid-responsiveness. *Laryngoscope* 118(9):1681-1686.
- Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA (1996) Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 98(4):751-758.
- Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA et al. (1984) Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 73(4):500-507.
- Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ (2008) Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 139(5):682-687.
- Stillman, J. A., R. P. Morton, et al. (2000). "Automated electrogustometry: a new paradigm for the estimation of taste detection thresholds." *Clin Otolaryngol Allied Sci* 25(2): 120-5.
- Stjarne P, Blomgren K, Caye-Thomasen P, Salo S, Soderstrom T (2006a) The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol* 126(6):606-612.
- Stjarne P, Mosges R, Jorissen M et al. (2006b) A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*.
- Stoll AL, Oepen G (1994) Zinc salts for the treatment of olfactory and gustatory symptoms in psychiatric patients: a case series. *J Clin Psychiatry* 55:309-311.
- Stricker BH et al (1996) Taste loss to terbinafine: a case-control study of potential risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 42: 313-318
- Strutz J, Mann W. *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. 2. Auflage ed. Stuttgart: Thieme, 2009.

- Stuck BA, Bachert C, Federspil P et al. (2012) Leitlinie "Rhinosinusitis"--Langfassung: S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. HNO 60(2):141-162.
- Stuck BA, Beule A, Damm M et al. (2014) Positionspapier "Die chemosensorische Testung bei der gutachterlichen Abklärung von Riechstörungen". Laryngorhinotologie 93(5):327-329.
- Stuck BA, Blum A, Hagner AE, Hummel T, Klimek L, Hormann K (2003) Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. Allergy 58(11):1195.
- Stuck BA, Hummel T (2015) Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. J Allergy Clin Immunol 136(6):1460-1470.
- Stuck BA, Müttray A. Begutachtung von Riech- und Schmeckstörungen. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, Hrsg. Riech- und Schmeckstörungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008; 123-136, 157-158.
- Su N, Ching V, Grushka M (2013) Taste Disorders: A Review. J Can Dent Assoc 79:d86.
- Sumner D (1964) Post-traumatic anosmia. Brain 87:107-120.
- Suzuki M, Saito K, Min WP et al. (2007) Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. Laryngoscope 117(2):272-277.
- Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA (1990) Long-term effects of aspirin desensitization-treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. J Allergy Clin Immunol 85(1 Pt 1):59-65.
- Tanaka O, Mukaino Y (1999) The effect of auricular acupuncture on olfactory acuity. American Journal of Chinese Medicine 27(1):19-24.
- Temmel AF, Pabinger S, Quint C, Munda P, Ferenci P, Hummel T (2005) Dysfunction of the liver affects the sense of smell. Wien Klin Wochenschr 117:26-30.
- Tolbert LP (1998) Olfactory development in invertebrates. On the scent of central. Ann N Y Acad Sci 855:95-103.
- Tomita H (1982) Methods in taste examination. In: Surjan L, Bodo G (Hrsg). Proc. XIIth ORL World Congr., Budapest, Hungary, 1981, Excerpta Medica Amsterdam, Oxford, 627
- Tomita H, Ikeda M (2002) Clinical use of electrogustometry: strengths and limitations. Acta Otolaryngol Suppl 546: 27-38
- Tomita H, Ikeda M, Okuda Y (1986) Basis and practice of clinical taste examinations. Auris Nasus Larynx (Tokyo) 13 (suppl. 1):S1-S15.
- Tomofuji S, Sakagami M, Kushida K, Terada T, Mori H & Kakibuchi M. (2005). Taste disturbance after tonsillectomy and laryngomicrosurgery. Auris Nasus Larynx 32, 381-386.
- Tos M, Svendstrup F, Arndal H et al. (1998) Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. Am J Rhinol 12(3):183-189.
- Tuncer U, Soylu L, Aydogan B, Karakus F, Akcali C (2003) The effectiveness of steroid treatment in nasal polyposis. Auris Nasus Larynx 30(3):263-268.
- van den Berg JW, de Nier LM, Kaper NM et al. (2014) Limited evidence: higher efficacy of nasal saline irrigation over nasal saline spray in chronic rhinosinusitis--an update and reanalysis of the evidence base. Otolaryngol Head Neck Surg 150(1):16-21.
- van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, Mulder PG, Blom HM, Fokkens WJ (2003) Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. Allergy 58(8):754-761.
- van Rijswijk JB, Gerth vW (2006) Capsaicin treatment of idiopathic rhinitis: the new panacea? Curr Allergy Asthma Rep 6(2):132-137.

- Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G et al. (2010) Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*.
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K (2008) The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol* 255:1121-1126.
- Vent J, Koenig J, Hellmich M, Huettnerbrink KB, Damm M (2010a) Impact of recurrent head trauma on olfactory function in boxers: a matched pairs analysis. *Brain Res* 1320:1-6.
- Vent J, Wang DW, Damm M (2010b) Effects of traditional Chinese acupuncture in post-viral olfactory dysfunction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 142(4):505-509.
- Videler WJ, Badia L, Harvey RJ et al. (2011) Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy* 66(11):1457-1468.
- Vlckova I, Navratil P, Kana R, Pavlicek P, Chrbolka P, Djupesland PG (2009) Effective treatment of mild-to-moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. *Rhinology* 47(4):419-426.
- Voirol E, Daget N (1986) Comparative study of nasal and retronasal olfactory perception. *Food Sci Technol* 19:316-319.
- Vuralkan E, Saka C, Akin I et al. (2012) Comparison of montelukast and mometasone furoate in the prevention of recurrent nasal polyps. *Ther Adv Respir Dis* 6(1):5-10.
- Walliczek U, Negoias S, Hähner A, Hummel T (2016) Assessment of chemosensory function using "Sniffin' Sticks", taste strips, taste sprays, and retronasal olfactory tests. *Current Pharmaceutical Design* (in press).
- Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A (2006) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 116(2):189-193.
- Wang LW, Chen LX, Jacob T (2004) Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *Journal of Physiology-London* 554(1):236-244.
- Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC (1989) Oral discomfort at menopause. *Oral Surg* 67:535-540.
- Webb DR, Meltzer EO, Finn AF, Jr. et al. (2002) Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 88(4):385-390.
- Weiffenbach JM (1987) Taste perception mechanisms. *Front Oral Physiol*. 6: 151-167
- Welge-Lüssen A (2009) Ageing, neurodegeneration, and olfactory and gustatory loss. *B-ENT* 5: 129-132
- Welge-Lüssen A, Hummel T (2009) Praktisches Vorgehen bei Patienten mit Riechstörungen. In: *Riech- und Schmeckstörungen*(Hummel, T. and Welge-Luessen, A., eds), pp 3-10 Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Welge-Lüssen A, Hummel T. Praktisches Vorgehen bei Patienten mit Riechstörungen. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, editors. *Riech- und Schmeckstörungen*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2009: 3-10.
- Welge-Lüssen A, Gudziol V, Wolfensberger M, Hummel T (2010) Olfactory testing in clinical settings - is there additional benefit from unilateral testing? *Rhinology* 48(2):156-159.
- Welge-Lüssen A, Dorig P, Wolfensberger M, Krone F, Hummel T (2011) A study about the frequency of taste disorders. *J Neurol* 258:386-392.
- Welge-Lüssen A, Hilgenfeld A, Meusel T, Hummel T (2012) Long-term follow-up of posttraumatic olfactory disorders. *Rhinology* 50(1):67-72.

Welge-Luessen A, Leopold DA, Miwa T (2013) Smell and Taste Disorders - Diagnostic and Clinical Work-Up. In: Management of Smell and Taste Disorders - A Practical Guide for Clinicians(Welge-Luessen, A. and Hummel, T., eds), pp 49-57 Stuttgart: Thieme.

Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ (2013) Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy* 27(6):482-489.

Wenzel BM (1948) Techniques in olfactometry: a critical review of the last one hundred years. *Psychol Bull* 45:230-247.

Wilken MK, Satiroff BA (2012) Pilot study of "miracle fruit" to improve food palatability for patients receiving chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs* 16(5):E173-E177.

Williams AR, Mowlazadeh B, Sisler L, Williams PD (2015) self-reported assessment of symptoms and self-care within a cohort of U.S. veterans during outpatient care for cancer. *Clin J Oncol Nurs* 19: 595-602

Windfuhr JP, Sack F, Sesterhenn AM, Landis BN, Chen YS (2010) Post-tonsillectomy taste disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 267(2):289-93. doi: 10.1007/s00405-009-1057-x. Epub 2009 Aug 23.

Wober W, Diez Crespo CD, Bahre M (1997) Evaluation of the drug monitoring programme of azelastine hydrochloride nasal spray in the treatment of allergic rhinitis in children under 13 years of age. *Arzneimittelforschung* 47(7):841-844.

Wolf A, Varga L, Wittibschlager L, Renner B, Mueller CA (2015). A self-administered test of taste function using "Taste Strips". *Int Forum Allergy Rhinol* Dec 3. doi: 10.1002/alr.21681. [Epub ahead of print]

Yamagishi M, Nakamura H., Fujiwara M. (1994) Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 32:113-118.

Yamagishi M, Nakano Y (1992) A Reevaluation of the Classification of Olfactory Epithelia in Patients with Olfactory Disorders. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 249(7):393-399.

Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM et al (2010) Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist* 15: 913-920

Zerneck R, Frank T, Haegler K, Albrecht J, Bruckmann H, Wiesmann M (2011) Correlation analyses of detection thresholds of four different odorants. *Rhinology* 49:331-336.

Zhao K, Scherer PW, Hajiloo SA, Dalton P (2004) Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: implications for olfaction. *Chem Senses* 29(5):365-379.



## **4 Verfahren zur Leitlinienentwicklung und Konsensfindung:**

### **4.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Teilnehmer am Konsensus- und Delphiverfahren (alphabetisch)**

#### **Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie DGHNO KHC (alphabetisch)**

Prof. Dr. med. Michael Damm, Köln; Prof. Dr. med. Karl-Bernd Hüttenbrink, Köln Prof. Dr. med. Thomas Hummel, Dresden; PD Dr. med. Basile Landis, Genf; PD Dr. med. Önder Göktas, Berlin.

#### **Andere Fachgesellschaften (alphabetisch)**

##### **Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin - DGAUM**

Prof. Dr. med. Axel Muttray, Mainz

##### **Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin DGKJ**

PD Dr. med. Markus Blankenburg, Stuttgart

##### **Deutsche Gesellschaft für Neurologie DGN**

Prof. Dr. med. Günter Höglinger, München

### **4.2 Weitere Autoren der Leitlinie**

Literaturrecherche und Analyse Frau Lina Schmitl (Wien).

### **4.3 Ablauf der Leitlinienentwicklung, Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung**

Folgende Autoren- und Arbeitsgremien der DGHNOKHC wurden zur Erarbeitung des Leitlinientextes und der Literaturlauswertung zu Riech- und Schmeckstörungen bei einem Treffen am 02.12.2011 in Köln gebildet:

Epidemiologie, Terminologie, Definition von Riechstörungen

Prof. Dr. med. Thomas Hummel (Dresden), Prof. Dr. med. Michael Damm (Köln)

Diagnostik und Untersuchungsverfahren bei Riechstörungen

Prof. Dr. med. Thomas Hummel (Dresden), Prof. Dr. med. Michael Damm (Köln)

Therapie von Riechstörungen

Prof. Dr. med. Michael Damm (Literaturrecherche und Analyse in Köln unter der Mitarbeit von Frau Lina Schmitl (Wien), Herr Dipl.-Stat. Moritz Felsch (Köln)), Prof. Dr. med. Thomas Hummel (Dresden),

Epidemiologie, Terminologie, Definition von Schmeckstörungen

PD Dr. med. Önder Göktas (Berlin), Prof. Dr. med. Michael Damm (Köln), Prof. Dr. med. Thomas Hummel (Dresden), PD Dr. med. Basile Landis (Genf),

Diagnostik und Untersuchungsverfahren bei Schmeckstörungen

Prof. Dr. med. Thomas Hummel (Dresden), PD Dr. med. Önder Göktas (Berlin), PD Dr. med. Basile Landis (Genf)

Therapie von Schmeckstörungen

PD Dr. med. Önder Göktas (Berlin), Prof. Dr. med. Michael Damm (Köln), PD Dr. med. Basile Landis (Genf), Prof. Dr. med. Thomas Hummel (Dresden)

Konsensusreport und redaktionelle Arbeit

Prof. Dr. med. Michael Damm (Köln)

Die Teilnehmer des ersten Konsensustreffens wurden 02.12.2011 durch mehrere Übersichtsvorträge mit der Technik der strukturierten Konsensusfindung nach Anforderung der evidenzbasierten Medizin auf der Basis der Qualitätskriterien nach SIGN, ÄZQ und AWMF informiert. An diesem Termin wurden ebenfalls die oben genannten Projektgruppen gebildet und die Aufgaben innerhalb der Expertenkommission verteilt.

Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte im ersten Schritt durch mehrere Treffen der Leitliniengruppe der DGHNOKHC. Die Treffen der Autoren und Arbeitsgremien fanden regelmäßig zweimal jährlich bei der Jahrestagung der DGHNOKHC und der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie statt.

Die von den vorgenannten Autoren gelieferten Textbausteine wurden zu einem ersten Leitlinienentwurf zusammengefügt. Der erste Gesamtentwurf des Leitlinienmanuskripts wurde zunächst erneut Mitgliedern der Lenkungsgruppe der DGHNOKHC zur stillen Durchsicht übersendet. Alle eingebrachten Korrekturvorschläge wurden umgesetzt und in erneuten Umlaufverfahren in der Leitliniengruppe der DGHNOKHC bearbeitet, bis kein weiterer Diskussionsbedarf bestand.

Im nächsten Schritt wurde der von ihm Autorenteam der DGHNOKHC fertig gestellte Leitlinienentwurf den Vertretern der anderen Fachgesellschaften zur Verfügung gestellt. Nach stiller Durchsicht des Gesamtentwurfes des Leitlinienmanuskripts wurden die Vertreter der anderen Fachgesellschaften gebeten, den Text, die Kernaussagen und die Schlüsselempfehlungen bei Bedarf kritisch zu kommentieren bzw. Änderungsvorschläge oder Ergänzungen zu machen.

Alle Anmerkungen, Kommentare und Ergänzungen der Vertreter der mitarbeitenden Fachgesellschaften wurden in den Gesamtentwurf des Leitlinienmanuskriptes eingearbeitet. In einem weiteren Umlaufverfahren wurde der überarbeitete Gesamtentwurf allen Vertretern der DGHNOKHC und den beteiligten Fachgesellschaften erneut zur Verfügung gestellt. Dieses Verfahren wurde so lange wiederholt, bis kein weiterer Diskussionsbedarf mehr bestand und ein weit gehender Konsens als Vorherabstimmung für alle Empfehlungen erreicht war.

Die endgültige Abstimmung der Empfehlungen der Leitlinie erfolgte in 2 Umläufen im DELPHI-Verfahren, an dem alle Vertreter der DGHNOKHC und der beteiligten Fachgesellschaften teilnahmen.

Alle Empfehlungen wurden im "starken Konsens" (Zustimmung von > 95% der Teilnehmer) verabschiedet.

#### **4.4 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen**

Die konsentierete Leitlinie wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen zur formalen Verabschiedung schriftlich am 19.11.2016 vorgelegt.

Folgende beteiligte Fachgesellschaften haben die Leitlinie verabschiedet (alphabetisch):

DGAUM (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Verabschiedung am 06.12.2016);

DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V., Verabschiedung am 22.12.2016);

DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Verabschiedung am 21.11.2016).

Von der federführenden Fachgesellschaft DGHNOKHC (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie) wurde die Leitlinie am 20.02.2017 verabschiedet.

#### **4.5 Erstellungsdatum**

05/1996

#### 4.6 Letzte Überarbeitung

10/2016

#### 4.7 Nächste Überprüfung geplant

04/2021

#### 4.8 Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-B. Hüttenbrink (Köln), Prof. Dr. med. T. Hummel (Dresden), Prof. Dr. med M. Damm (Köln)

**Erstellungsdatum:** 05/1996

**Überarbeitung von:** 10/2016

**Nächste Überprüfung geplant:** 10/2021

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**