

6 Gestörte Riech- und Schmeckfunktion

Therapieoptionen bei Riech- und Schmeckstörungen

A. Welge-Lüssen

Inhaltsverzeichnis

- 1 *Einleitung – Riechen ... 93*
 - 1.1 Anatomie und Physiologie ... 93
 - 1.2 Riechvermögen und Lebensqualität ... 93
 - 2 *Riechtestung ... 93*
 - 2.1 Selbsteinschätzung des Riechvermögens ... 93
 - 2.2 Objektive Testung des Riechvermögens ... 93
 - 3 *Klassifikation der Riechstörungen ... 94*
 - 3.1 Epidemiologie ... 94
 - 4 *Wiederherstellende Verfahren ... 94*
 - 4.1 Riechstörungen sinusalärer Ätiologie ... 94
 - 4.1.1 Konservative Therapiemaßnahmen ... 94
 - 4.1.1.1 Topische Steroide ... 94
 - 4.1.1.2 Zusammenfassung und Bewertung topische Steroide ... 95
 - 4.1.1.3 Perorale Steroide ... 95
 - 4.1.1.4 Zusammenfassung und Bewertung perorale Steroide ... 95
 - 4.1.1.5 Leukotriene ... 95
 - 4.1.1.6 Antibiotische Therapie ... 95
 - 4.1.2 Operative Therapiemaßnahmen ... 95
 - 4.1.2.1 Septumplastiken und Septorhinoplastiken ... 96
 - 4.1.2.2 Riechspaltenchirurgie ... 96
 - 4.1.2.3 Zusammenfassung und Bewertung operativer Maßnahmen ... 96
 - 4.1.3 Histologie ... 96
 - 4.2 Riechstörungen nicht-sinusalärer Ätiologie ... 96
 - 4.2.1 Postvirale Riechstörungen ... 96
 - 4.2.1.1 Histologie der postviralen Riechstörungen ... 97
 - 4.2.1.2 Ausblick ... 97
 - 4.2.1.3 Therapiemaßnahmen bei postviralen Riechstörungen ... 97
 - 4.2.1.4 Therapiemaßnahmen bei Parosmien/Phantosmien ... 97
 - 4.2.2 Posttraumatische Riechstörungen ... 97
 - 4.2.2.1 Histologie der Regio olfactoria bei posttraumatischen Riechstörungen ... 97
 - 4.2.2.2 Therapiemaßnahmen bei posttraumatischen Riechstörungen ... 97
 - 4.2.3 Kongenitale Riechstörungen ... 97
 - 4.2.3.1 Histologie ... 98
 - 4.2.3.2 Therapiemaßnahmen ... 98
 - 4.2.4 Toxische Riechstörungen ... 98
 - 4.2.4.1 Therapiemaßnahmen ... 98
 - 4.2.5 Riechstörungen anderer Ätiologie ... 98
 - 4.3 Experimentelle Therapeutika ... 98
 - 4.3.1 Hormontherapie ... 98
 - 4.3.2 Dopamin ... 98
 - 4.3.3 Akupunktur ... 98
 - 4.3.4 Theophyllin ... 98
 - 4.3.5 Wachstumsfaktoren (transforming growth factor) ... 98
 - 4.3.6 Vitamin A ... 98
 - 4.3.7 Zink ... 99
 - 5 *Einleitung Schmecken ... 99*
 - 5.1 Anatomie und Physiologie ... 99
 - 6 *Schmecktestungen ... 99*
 - 6.1 Klassifikation und Epidemiologie der Schmeckstörungen ... 99
 - 7 *Wiederherstellende Verfahren ... 99*
 - 7.1 Schmeckstörungen als Folge von Medikamenten/ Operationen ... 99
 - 7.1.1 Schmeckstörungen nach Radio-Chemotherapie ... 99
 - 7.1.2 Postoperative Schmeckstörungen ... 99
 - 7.1.3 Medikamentös bedingte Schmeckstörungen ... 99
 - 7.2 Zink als Therapeutikum bei Schmeckstörungen ... 100
 - 7.2.1 Experimentelle Therapeutika ... 100
 - 7.3 Bedeutung des Speichels für das Schmecken ... 100
 - 7.3.1 M. Sjögren und Schmeckstörungen ... 100
- Literatur (Hinweis: erscheint nur in der Online-Ausgabe)*

Institutsangaben

Universitätsspital Basel, Hals-Nasen-Ohrenklinik (Prof. Dr. R. Probst)

Korrespondenzadresse

PD Dr. Antje Welge-Lüssen · Universitätsspital Basel, Hals-Nasen-Ohrenklinik · Petersgraben 4 · CH 4031 Basel · Schweiz · E-mail: awelge@uhbs.ch

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2005; 84 Supplement 1: 92–100 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0935-8943 · DOI 10.1055/s-2005-861129

Zusammenfassung

Riechstörungen treten bei etwa 1 % der Bevölkerung auf und stellen eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dar. Quantitative Störungen (Hyposmie, Anosmie) werden von qualitativen (Parosmie, Phantosmie) unterschieden. Die Klassifikation von Riechstörungen erfolgt anhand ihrer Ätiologie, ebenso wie die Therapie. Im hals-nasen-ohrenärztlichen Patientengut sind Riechstörungen sinuasierer Ätiologie am häufigsten, gefolgt von postviralen Riechstörungen. Als Therapiemaßnahmen stehen topische und systemische Steroide zur Verfügung, wobei systemische besser zu wirken scheinen. Der Erfolg einer operativen Therapie in Bezug auf die Verbesserung des Riechvermögens ist nicht eindeutig vorhersagbar und in den meisten Fällen fraglich. Isolierte Schmeckstörungen sind deutlich seltener und treten meist im Rahmen einer Begleiterkrankung oder als Nebenwirkung eines Medikamentes auf. Die detaillierte Anamnese ist richtungsweisend, insbesondere um eine wirksame Therapie einzusetzen. In Einzelfällen kann Zink therapeutisch von Nutzen sein.

Schlüsselwörter

Riechstörungen · Schmeckstörungen · Ätiologie · Therapiemaßnahmen

1 Einleitung – Riechen

Riechen ist der Sinnesindruck, der entsteht, wenn das Riechepithel in der Nase durch volatile Substanzen stimuliert wird. Trotz der heutzutage stark visuellen und auditiven Ausrichtung der menschlichen Sinneswelt ist der Riechprozess nach wie vor von elementarer Bedeutung. Ein intaktes Riechsystem bewahrt uns vor der Aufnahme von verdorbenen Speisen, dient als Warnsystem bei Brandgeruch und trägt über die Aromawahrnehmung beim Essen und Trinken, aber auch über die Wahrnehmung von Parfum wesentlich zur Lebensqualität bei.

1.1 Anatomie und Physiologie

Das Riechepithel besteht beim Menschen aus etwa 6 Millionen Nervenzellen, die gut geschützt hauptsächlich im Nasendach im Bereich des oberen Septums, der Lamina cribrosa und der oberen Nasenmuscheln auf einer Fläche von etwa 2 cm² liegen. Die Ausdehnung variiert interindividuell sehr stark [1,2]. Riechepithel wird bioptisch häufig in dorsoposterioren Abschnitten des Septums und in unterschiedlicher Häufigkeit im Bereich der oberen Muschel [3,4] und der mittleren Muschel [5] nachgewiesen.

Im olfaktorischen Epithel finden sich verschiedene Zelltypen [6]. Die bipolaren olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) sind in einen Stützzellverband eingebettet und haben an ihrem apikalen Ende immotile Zilien, die Ort der sensorischen Reizübertragung sind [7]. Die normale Lebensspanne der olfaktorischen Neurone wird mit etwa 30–90 Tagen angegeben [8], wobei im Alter das Riechvermögen – möglicherweise durch gesteigerte Apoptoserate [9] – abnimmt [10] und das olfaktorische Epithel zunehmend durch respiratorisches ersetzt wird [11]. ORN regenerieren sich kontinuierlich aus den Basalzellen, die teilweise auch als „multipotente Stammzellen“ bezeichnet [12] werden. Sie gelten ebenso

wie die Zellen, die die Axonbündel ummanteln („olfactory ensheathing cells“) als „erfolgsversprechende“ Zellen zur Transplantation bei der Überbrückung von spinalen Nervendefekten [13,14].

Die Axone der bipolaren Rezeptorzellen vereinigen sich zu etwa 40 Bündeln, den Fila olfactoria, die durch die Lamina cribrosa zum Bulbus olfactorius ziehen. Nach Umschaltung innerhalb spezifischer Glomeruli erfolgt die weitere Projektion zum olfaktorischen Kortex. Die zentrale Aktivität beim Riechen kann mittels PET [15] oder im funktionellem MRI (fMRI) [16] visualisiert werden.

1.2 Riechvermögen und Lebensqualität

Riechstörungen – sei es quantitativ im Sinne einer Hyposmie oder Anosmie oder qualitativ im Sinne einer Phantosmie oder Parosmie – führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, bis hin zur Gewichtsabnahme und Depression [17–20]. Auch die Häufigkeit, mit der ein „gefährliches Ereignis“ (Einnahme verdorbener Speisen, Anbrennen von Speisen, etc.) im Alltag auftritt, steigt signifikant mit fehlendem Riechvermögen [21]. Hauptproblem für viele Betroffene ist die geschmacklich deutlich reduzierte und „fade“ Nahrungsaufnahme, wobei inzwischen bei posttraumatisch anosmischen Patienten auch eine Erhöhung der Schmeckschwelle nachgewiesen werden konnte [22].

2 Riechtestung

2.1 Selbsteinschätzung des Riechvermögens

Trotz der Bedeutung des Riechens für unseren Alltag können die meisten Menschen ihr Riechvermögen nur unzureichend einschätzen. Dies gilt nicht nur für Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen [10,23], sondern auch für Normalpersonen mit intaktem Riechvermögen [24]. Etwas besser ist die Korrelation zwischen Selbsteinschätzung und dem gemessenen Riechvermögen bei Personen, die wegen einer Riechstörung zum Arzt gehen (eigene Daten). Eine „signifikante Verbesserung“ des Riechvermögens, die lediglich auf einer Selbsteinschätzung beruht, ist demnach kritisch zu hinterfragen.

2.2 Objektive Testung des Riechvermögens

Heute steht eine Vielzahl von validierten Testverfahren zur Auswahl, die nur in Kürze erwähnt werden sollen. Angelsächsische Untersuchungen verwenden meist den von Doty u. Mitarb. entwickelten UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) [25], eine Kurzversion davon, den CC-SIT (cross cultural smell identification test) [26] oder aber den CCCRC-Test [27]. Im europäischen Sprachraum wird die „Sniffin' Sticks“-Testbatterie verwendet, die Diskriminations-, Identifikations- und Schwelentestung beinhaltet (Abb. 1) [28–30]. Als Screening-Tests stehen zusätzlich der Aachener Rhinotest [31] sowie Smell-Disketten [32,33] zur Verfügung. In Japan wird die T&T Olfaktometrie [34] oder der intravenöse Alinamin®-Test durchgeführt [35]. Als objektives Verfahren steht in spezialisierten Zentren die Ableitung der chemosensorisch evozierten Potenziale zur Verfügung [36,37].



Abb. 1 „Sniffin' Sticks“®-Testbatterie und „Sniffin' Sticks“®-Screening-Test.

3 Klassifikation der Riechstörungen

Um eine Riech- oder Schmeckstörung suffizient behandeln und die Riechfunktion „wiederherstellen“ zu können, ist es nötig, sie zunächst möglichst exakt hinsichtlich ihrer Ätiologie zu klassifizieren. Die heutzutage gängige Klassifizierung der Riechstörungen erfolgt in enger Anlehnung an die von der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie/Gustologie der Deutschen Gesellschaft für HNO Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie ausgearbeitete Leitlinie [38, 39], siehe Abb. 2.

3.1 Epidemiologie

In den USA wird die Häufigkeit von Riechstörungen mit etwa 1,4% angegeben [40], wobei diese Zahlen durch neuere Untersuchungen wahrscheinlich nach oben korrigiert werden müssen [41, 42].

Einer Umfrage an den deutschen, österreichischen und schweizer HNO-Kliniken zufolge liegt bei 72% aller behandelten Patienten mit Riechstörungen eine sinunasale Ursache vor [43]. Mott et Leopold [44] sowie Nordin et al. berichten über ähnliche Zahlen [45], wobei je nach Spezialisierung des entsprechenden Zentrums postvirale oder posttraumatische Störungen häufiger zu finden sind [17, 20, 46].

4 Wiederherstellende Verfahren

4.1 Riechstörungen sinunasaler Ätiologie

Hierunter werden diejenigen Riechstörungen zusammengefasst, deren Ursache in einer Erkrankung der Nase oder der Nasennebenhöhlen liegen. Die Riechstörung entsteht als Folge oder in Begleitung der Störung im oberen Respirationstrakt. Die Riechstörung kann dabei rein konduktiv bedingt sein, oder aber durch eine Schädigung der Riechschleimhaut verursacht werden, die auch nach Beseitigung der konduktiven Störung persistieren kann. Im Nachfolgenden werden aufgrund der uneinheitlichen

Klassifikation der Riechstörungen

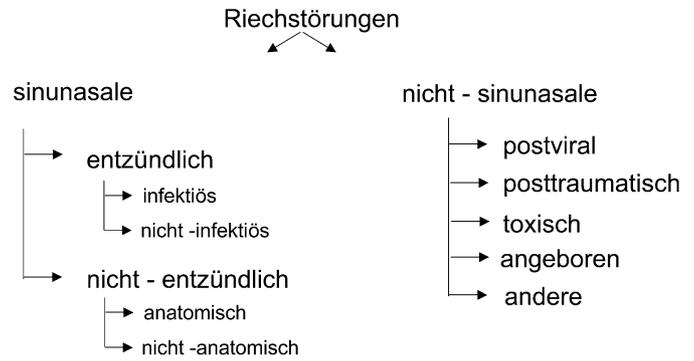


Abb. 2 Klassifikation der Riechstörungen.

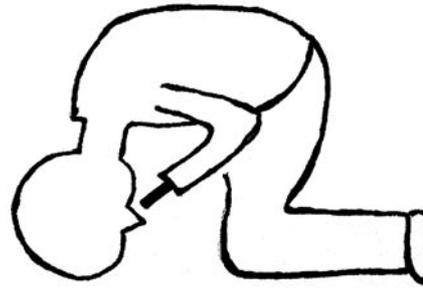


Abb. 3 Dargestellt ist die so genannte „head-down-forward-technique“ zur Applikation von Nasenspray.

Nomenklatur in den Studien und der besseren Übersicht wegen Riechstörungen sinunasaler Ätiologie zusammengefasst.

Eine chronische Rhinitis oder Rhinosinusitis führt oft zu einer Verschlechterung der Riechschwelle [47, 48], wobei weder die Sichtbarkeit der olfaktorischen Spalte [49, 50] noch die Nasenatmung [47, 51] a priori mit der Riechfunktion korrelieren.

4.1.1 Konservative Therapiemaßnahmen

4.1.1.1 Topische Steroide

In zwei offenen Studien werden signifikante Riechverbesserungen nach Anwendung von Betamethasontropfen [52] resp. Flunisolidtropfen [53] berichtet, wobei in beiden Studien die Applikation in der so genannten „head down forward technique“, die in Abb. 3 dargestellt ist, erfolgte. Heilmann u. Mitarb. konnten keine signifikante Verbesserung nach topischen Steroiden zeigen [54].

In zwei prospektiven, doppelblinden Studien berichten sowohl Tos et al. [55] als auch Lund et al. [56] bei Applikation von Budesonid über eine signifikante Verbesserung des subjektiven Riechvermögens in den Verumgruppen, ohne das Riechvermögen wirklich zu messen. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zur fehlenden signifikanten Riechverbesserung, gemessen mit drei Substanzen, nach Anwendung von Budesonidspray von Lildholdt et al. [57]. Auch elNaggar et al. fanden keine signifikanten Unterschiede (UPSIT) zwischen der postoperativ mit Beconase behandelten Nasenseite und der nicht behandelten [58]. Widersprüchliche Ergebnisse wurden nach der Behandlung der allergischen Rhinitis mit Mometasonspray von zwei doppelblinden Studien (unterschiedliche Testverfahren) berichtet: Während Meltzer et

al. [59] in der Verumgruppe eine signifikante Verbesserung der Identifikation bei gleichbleibender Schwelle fanden, berichteten Stuck et al. [60] über eine Verbesserung der Schwelle, nicht jedoch der Identifikation oder Diskrimination. Ein Zusammenhang zwischen Riechleistung und Verbesserung der nasalen Atmung ließ sich nicht finden. Auch Hedén Blomqvist et al. [61] fanden in einer Doppelblindstudie keine signifikante Verbesserung unter der topischen Steroidtherapie.

4.1.1.2 Zusammenfassung und Bewertung topische Steroide

Abgesehen von der Verbesserung der Riechschwelle resp. der Identifikation nach kurzzeitiger Anwendung von Mometason-spray bei allergischer Rhinitis konnte in keiner der prospektiven, doppelblinden Studien, in denen das Riechvermögen mittels standardisierter Tests vor und nach Studienbeginn gemessen wurde, eine signifikante Verbesserung festgestellt werden. Die Applikation von Nasenspray oder Tropfen in der „head forward position“ scheint von Vorteil zu sein, wie Benninger et al. [62] zeigen.

4.1.1.3 Perorale Steroide

Perorale Steroide wurden bereits in den 50er-Jahren erfolgreich bei Patienten mit nasaler Obstruktion, Polypen und Riechstörungen eingesetzt [63]. Unter dem Terminus „Steroid-abhängige Anosmie“ wurden nachfolgend die Fälle verstanden, bei denen nach peroraler Steroidgabe rasch eine deutliche Verbesserung des Riechvermögens auftrat, postoperativ jedoch häufig eine Steroiderhaltungs-dosis zum Erhalt des Riechvermögens gegeben werden muss [64,65]. Oft fluktuiert das Riechvermögen anamnestisch und die perorale Steroidgabe kann als Diagnostikum eingesetzt werden [66]. Heilmann et al. berichten in einer retrospektiven Studie (n = 55) über eine signifikante Besserung des Riechvermögens unter peroralen Steroiden, wohingegen topische Steroide keinen messbaren Effekt hatten [54]. Bei radiologisch isolierter Pathologie im Ethmoid konnten Ikeda et al. eine Verbesserung des Riechvermögens (n = 12) mittels peroraler Steroide erzielen [67]. Ist die Pathologie radiologisch nur auf die Riechspalte beschränkt, so bezeichnen Biacabe et al. dies mit dem Ausdruck „olfactory cleft disease“ und berichten über eine Besserung der Riechschwelle in 50% durch perorale Steroide [68].

4.1.1.4 Zusammenfassung und Bewertung perorale Steroide

Perorale Steroide wirken oft in den Fällen, in denen topische Steroide keinen Effekt haben. Ihr genauer Wirkungsmechanismus bezogen auf das Riechvermögen ist nach wie vor unklar, wobei Effekte über Glukokortikoidrezeptoren in der Riechschleimhaut [69,70] oder über eine Regulation der Adenosintriphosphatase-aktivität [71] in der Riechschleimhaut diskutiert werden. Plazebokontrollierte, doppelblinde Studien fehlen.

4.1.1.5 Leukotriene

Leukotriene werden von den Mastzellen und Eosinophilen produziert und sind pathophysiologisch in der Frühphase der Allergie von Bedeutung [72]. Leukotrien-Synthesehemmer (Zileuton) oder Leukotrien-Antagonisten (Montelukast, Zafirlukast) reduzieren in offenen Studien die Beschwerden von Patienten mit Polypen [73], wobei die Datenlage zum Einfluss auf das Riechvermögen, abgesehen von Einzelbeobachtungen [73], sehr spärlich ist [74].

4.1.1.6 Antibiotische Therapie

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Makrolide Symptome der chronischen Entzündung verringern (Steigerung des mukoziliären Transportes, Reduktion der Becherzellesekretion, Beschleunigung der Apoptose der neutrophilen Zellen, Verringerung der Interleukin (IL)-6 und IL-8 Genexpression). In einem Übersichtsartikel von Cervin [75] wird über etliche klinische Studien aus Japan berichtet, in denen eine Verbesserung chronischer Sinusitiden unter einer langdauernden (z. T. Monate) niedrig dosierten Makrolidtherapie erfolgte. Die Erfolgsquote lag zwischen 60 und 80% und in allen Fällen führten weder die vorherigen Steroide noch die Operation zum Erfolg.

Gesicherte Daten zum Einfluss auf das Riechvermögen fehlen sowohl für die Leukotriene wie für die Makrolide.

4.1.2 Operative Therapiemaßnahmen

Operative Maßnahmen bei sinunasalen Riechstörungen werden in der Regel primär zur Verbesserung der Drainage (um ein Abheilen der Entzündung zu begünstigen) oder zur Verbesserung der Nasenatmung durchgeführt. Durch Abheilung der Entzündung und Verbesserung der konduktiven Situation wird eine Verbesserung des Riechvermögens angestrebt, sei es als direkte oder indirekte Folge der Operation [76]. Entsprechend schwierig ist es, Prädiktoren für den Erfolg einer Operation auf das Riechvermögen festzulegen [77] und dementsprechend variabel sind die Erfolgsquoten. Die erfolgreiche Kombination einer Operation mit nachfolgender peroraler Steroidtherapie [64] bewog Jafek et Hill, eine perorale Vorbehandlung zu empfehlen [78]. Trotz postoperativer Nachbehandlung wird oft nur eine Hyposmie erreicht [79,80], eine Normosmie konnten Delank und Stoll nur bei 25% der hyposmischen und 5% der initial anosmischen Patienten erreichen [81]. Diese Zahlen stimmen überein mit Ergebnissen von Downey et al. und Kimmelman et al., die nur in 50% resp. 66% postoperativ eine Verbesserung des Riechvermögens erreichten [82,83]. Auch der Einsatz von Antibiotika (Co-amoxiclav) zusätzlich zu peroralen Steroiden in der Nachbehandlung verbessert das Ergebnis nicht wesentlich [84], wohingegen alle drei Autoren auch über postoperative Verschlechterungen der Riechschwelle in bis zu 34% berichten [83]. Der hohe Prozentsatz liegt möglicherweise am frühen Zeitpunkt der postoperativen Testung, die optimalerweise erst nach etwa drei Monaten durchgeführt werden sollte [85]. Eine signifikante Verbesserung im Screening „Sniffin' Sticks“-Test sowie bei der subjektiven Einschätzung konnte bei 70 Patienten gezeigt werden [86]. Bei lediglich subjektiver Einschätzung des Riechvermögens konnten bei 178 Patienten, die für ein Jahr topisch nachbehandelt wurden, eine signifikante postoperative Verbesserung beobachtet werden [87].

Kritisch ist der langfristige postoperative Erhalt der Riechfunktion, die Jankowski et al. durch eine ausgeprägte Radikalität („nasalisation“) zu erreichen versuchen [88]. Keinen Unterschied konnten die Autoren hinsichtlich einer einwöchigen peroralen Steroid-Vorbehandlung gegenüber der fehlenden Vorbehandlung ein Jahr postoperativ im Riechvermögen feststellen, wobei beide Patientengruppen direkt postoperativ ein Steroiddepot (Triamconolon, 80 mg) i.m. erhielten [89]. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Hedén Blomqvist: Patienten mit symmetrischen intranasalen Befunden wurden peroral mit Kortison sowie für 1 Monat mit einem topischen Steroid behandelt, dann

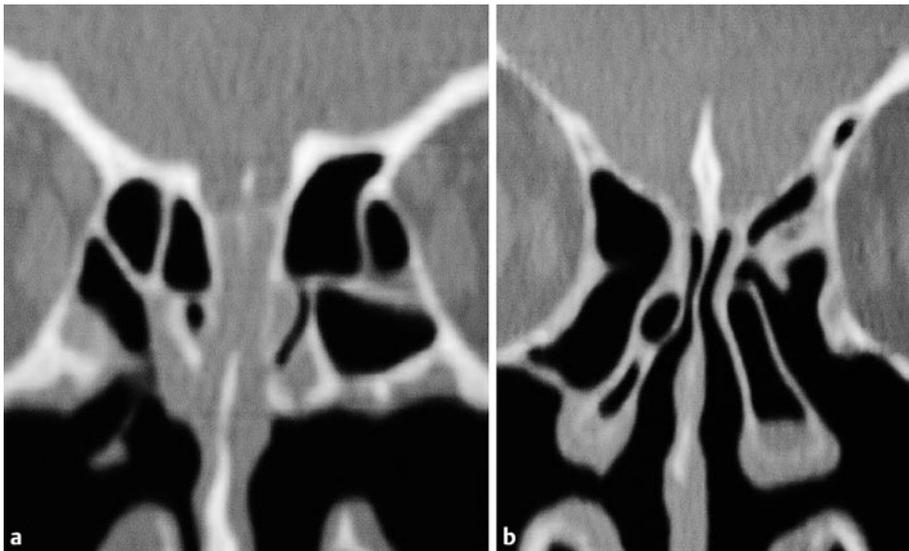


Abb. 4 a Ein präoperatives Computertomogramm mit verschlossener Riechspalte. b Postoperativer Befund nach Eröffnung der Riechspalte durch Lateralisation der mittleren Muschel.

nur einseitig endonasal operiert und nochmals für 12 Monate topisch nachbehandelt. Ein Jahr postoperativ fand sich bezüglich des Riechvermögens kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Seiten, jedoch bezüglich nasaler Obstruktion und Sekretion [90].

4.1.2.1 Septumplastiken, Septorhinoplastiken

Die Literatur dazu ist dürftig. Vor 20 Jahren berichteten Stevens und Stevens über eine Riechschwellenverbesserung (Testverfahren: Elsberg-Schwellen-Testung [91], gilt heutzutage als inadäquat) bei 100 Patienten nach verschiedenen Operationen (Septumplastik, Septorhinoplastik, Muschelresektion) [92]. Ophir et al. berichten bei 24 Patienten nach inferiorer Conchotomie über eine Verbesserung der Riechschwellen [93], wohingegen Damm et al. nach Septumplastik und Conchotomie bei 30 Patienten primär ein verbessertes Identifikations- und Diskriminationsvermögen fanden [94].

4.1.2.2 Riechspaltenchirurgie

In ausgewählten Fällen einer isolierten Pathologie der Riechspalte kann auch die Lateralisation der mittleren Muschel von Erfolg (Abb. 4a, b) sein, wobei systematische Daten bisher noch fehlen.

4.1.2.3 Zusammenfassung und Bewertung operativer Maßnahmen

Prädiktoren für den Erfolg einer Operation bezüglich des Riechvermögens fehlen bisher, ebenso wie die Korrelation zwischen Riechleistung und nasaler Strömung nicht abschliessend geklärt ist [95]. Das unterschiedliche Ausmaß der präoperativ vorliegenden Erkrankungen, die teilweise fehlende psychometrische Testung und die sehr unterschiedlichen begleitenden konservativen Therapien machen die meisten Studien schwierig vergleichbar. Insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Hedén Blomqvist [90] ist die Operationsindikation bei der chronischen Rhinosinusitis mit dem Ziel der Riechverbesserung zum jetzigen Zeitpunkt, zumal nicht mehr randomisierte, kontrollierte prospektive Studien vorliegen, zurückhaltend zu stellen. Eine Septumplastik führt nicht eindeutig zu einer Riechverbesserung.

4.1.3 Histologie

Im Falle einer chronischen Sinusitis und der Steroid-abhängigen Anosmie kann das olfaktorische Epithel histologisch initial durchaus normal sein [64,96], später finden sich dann oft irreversible Schädigungen der olfaktorischen Rezeptoren und eine Epithelmetaplasie oder Fibrose [97,98]. Mit zunehmendem Riechverlust nimmt das olfaktorische Epithel und die Anzahl der ORN ab und die Epithelanordnung wird zerstört [99].

Im Tiermodell findet diese Entzündungsreaktion mit Epithelverdünnung, Stützzellverlust sowie Verlust der Zilien und Dendriten und apoptotischem Zelltod nach einseitiger Infektion mit Staphylokokken nicht nur auf der infizierten Seite, sondern zeitlich etwas verzögert und nahezu spiegelbildlich auch auf der Gegenseite statt [100]. Welche Regulationsmechanismen auf der primär nicht infizierten Seite die Apoptose aktivieren, ist unklar. Für die Apoptose sind eine Reihe von Enzymen verantwortlich, wobei der Caspase-3, die üblicherweise als inaktive Procaspase-3 in den Zellen vorkommt, offensichtlich eine Schlüsselrolle zukommt [101]. Kern et al. [102] konnten in gesunden ORN eine geringe Aktivität von Caspase nachweisen, bei Sinusitis hingegen zeigten sich – trotz klinisch noch normalem Riechvermögen – sowohl in den ORN als auch den Fila olfactoria eine gesteigerte Caspaseaktivität und eine Entzündungsreaktion des Epithels. Bei zusätzlicher Riechstörung nahm die Entzündungsreaktion zu und die Caspase-3-Aktivität, die für den Zelluntergang verantwortlich ist, stieg weiter an [102]. Caspase-Inhibitoren, die bereits im Tiermodell (Ischämiebehandlung, posttraumatischer Hirnschaden) erfolgreich eingesetzt wurden, sind möglicherweise Therapeutika der Zukunft [103].

4.2 Riechstörungen nicht-sinusalen Ätiologie

4.2.1 Postvirale Riechstörungen

Jeder akute Infekt der oberen Atemwege kann nachfolgend zu einer Riechstörung führen, wobei die genaue Pathogenese nach wie vor unklar ist [104]. Ältere Personen und Frauen sind häufiger betroffen [17,46] und Parosmien oder Dysosmien treten oft auf [105,106]. Während Akerlund bei 9 Probanden nach Infizierung mit dem Coronavirus und nachfolgender Entwicklung einer Erkältung einen Anstieg der Riechschwelle und eine Korrelation

mit dem Ausmaß der nasalen Kongestion feststellte [107], beobachteten Hummel et al. (n = 36) neben Anhebung der Schwelle auch nach Abschwellung mit Oxymetazolin bei Ableitung der olfaktorischen Potenziale noch eine Amplitudenreduktion der frühen Potenzialkomponente. Dies kann ebenso wie der fehlende Effekt von Oxymetazolin auf das Riechvermögen als Hinweis dafür gewertet werden, dass die Riechstörung zum Teil von der Kongestion unabhängig ist [108,109].

4.2.1.1 Histologie der postviralen Riechstörungen

Biopsien zeigen meist ein flickentepichartiges Muster, d.h. olfaktorisches und respiratorisches Epithel wechseln sich ab und die Anzahl der ORN ist reduziert. Die Frage, ob das Ausmaß der beobachteten Schädigung mit dem Riechvermögen korreliert, wird kontrovers beurteilt [110,111]. In den Dendriten der ORN finden sich oft zytoplasmatische Einschlüsse, deren Funktion bisher unbekannt ist [98].

4.2.1.2 Ausblick

Es konnte gezeigt werden, dass die Infektion mit dem neurotrophen Influenza-A-Virus bei Mäusen zum apoptotischen Untergang der infizierten olfaktorischen Neurone führt, aber ein Eindringen des Virus über den Bulbus olfactorius ins ZNS, wo dieses Virus bei Inokkulation zu 100% tödlich ist, verhindert und die Tiere überlebten [112]. Diese, über die Aktivierung der Caspase-3 stattfindende Virus-induzierte Apoptose der olfaktorischen Zellen, kann möglicherweise als Schutz des Organismus vor dem Eindringen der Viren ins ZNS gesehen werden [113].

4.2.1.3 Therapiemaßnahmen bei postviralen Riechstörungen

Ein Erfolg versprechender Ansatz scheint die Behandlung mit alpha-Liponsäure (600 mg/d für 4,5 Monate) zu sein, die in einer offenen prospektiven Studie (n = 23, 19 hyposmisch, 4 funktionell anosmisch gemäß „Sniffin’ Sticks“-Testung [29,30]) bei 6 Patienten eine leichte und bei 8 Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer Riechleistung bewirkte [114]. Eine doppelblinde Studie zur Verifizierung dieses Ergebnisses ist jedoch notwendig, da Spontanerholung und Regeneration, z.T. bis nach 2 Jahren, typisch für postvirale Riechstörungen sind [105].

4.2.1.4 Therapiemaßnahmen bei Parosomien/Phantomien

Neben diversen medikamentösen Therapien (Antiepileptika, Antidepressiva, topische Lokalanästhetika [115]) berichtete Leopold 1991 erstmals über die chirurgische Entfernung des olfaktorischen Epithels [116]. Langzeitbeobachtungen (5 Jahre postop.) zeigten bei 7 von 8 Patienten eine völlige Beschwerdefreiheit und ein in nur 2 Fällen vermindertes Riechvermögen [117]. Auch die Bulbektomie kann im Einzelfall von Nutzen sein [118].

4.2.2 Posttraumatische Riechstörungen

Posttraumatische Riechstörungen korrelieren mit der Schwere des Unfalls [119], wobei aber selbst Bagateltraumen zu Riechstörungen führen können. Ein Abriss der Axone der ORN führt nachfolgend zu einem retrograden Zelltod [120]. Dennoch ist eine Spontanverbesserung möglich, wie Doty et al. bei 24 von 66 Patienten, die nach 1 bis 13 Jahren nochmals getestet wurden [121], und Duncan et Seiden bei 7 von 20 Patienten nach 2–3 Jahren zeigen konnten [105]. Im MRI konnten posttraumatische Veränderungen im Sinne von Enzephalomalazien [122] und Volumenreduktionen des Bulbus olfactorius gezeigt werden [121,123].

Die Regenerationsfähigkeit der geschädigten Neurone kann zur Spontanheilung führen [124]. Basale Zellen differenzieren zu ORN, die ihre Axone durch die Lamina cribrosa zur Synapsenbildung in den Bulbus senden und von dort mit trophischen, lebenswichtigen Faktoren versorgt werden [125]. Bei fehlendem Kontakt und fehlender Synapsenbildung gehen die ORN innerhalb weniger Tage zugrunde [126]. Gelingt die Verbindung zum Bulbus, können sie ihre Funktion wieder aufnehmen [127,128]. Vitamin A beschleunigt die Regenerationsfähigkeit bei Mäusen signifikant [129].

4.2.2.1 Histologie der Regio olfactoria bei posttraumatischen Riechstörungen

Die ORN sind verkümmert und haben nur wenige Zilien, was an eine reduzierte Anzahl der Verbindungen zum Bulbus denken lässt [130]. Typischerweise finden sich viele Axone in der Nähe der Basalmembran, die offensichtlich keinen Anschluss an den Bulbus gefunden haben [131]. Die ultrastrukturelle Veränderung korreliert mit der Art und dem Ausmaß der Schädigung [132].

4.2.2.2 Therapiemaßnahmen bei posttraumatischen Riechstörungen

In einer prospektiven Studie untersuchten Aiba et al. 95 Patienten mit posttraumatischer Riechstörung und berichteten bei 2 von 4 Patienten, die mit Zinksulfat (Zinksulfat, 300 mg/d > als einen Monat) behandelt wurden, über eine signifikante Verbesserung (erfasst mittels Selbsteinschätzung) der Riechleistung [133]. Quint et al. [134] berichten in einer offenen, prospektiven Studie von einer signifikanten Verbesserung der Riechschwelle bei anosmischen Patienten (posttraumatisch: n = 7, postviral: n = 6) nach Anwendung von Caroverin peroral für 4 Wochen (120 mg/d) im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Zinksulfat (400 mg/d) bekam. Die Autoren diskutieren intrabulbäre Reparaturmechanismen und einen, dem Innenohr vergleichbaren, neuroprotektiven Effekt des Glutamat-Rezeptor-Antagonisten Caroverin [135], empfehlen jedoch eine doppelblinde Studie.

In einer offenen, prospektiven Studie aus Japan wird über eine lokale Dexamethason-Injektion (4 mg/0,5 ml, 8 × im 2-wöchentlichen Abstand in die obere Septumschleimhaut) berichtet [136]. Insgesamt wurden 27 Patienten behandelt, alle erhielten zusätzlich noch Vitamin B 12 (750–1500 µg/d) und Adenosin-triphosphat (300 mg/d). Bei 6 Patienten verbesserte sich die Wahrnehmungsschwelle und bei 4 Patienten die Erkennungsschwelle. Die Autoren können eine Spontanerholung nicht ausschließen und schlagen weitere Untersuchungen vor.

4.2.3 Kongenitale Riechstörungen

Diese sind insgesamt sehr selten und fallen meist im Alter zwischen 5 bis 10 Jahren auf. Am bekanntesten ist das Kallmann-Syndrom (hypogonadotroper Hypogonadismus mit Anosmie) [137], wobei es auch isolierte Anosmien gibt [138]. Neuroradiologische Untersuchungen zeigen entweder eine ausgeprägte Hypoplasie oder ein komplettes Fehlen des olfaktorischen Bulbus oder Tractus (68–84%) [139], zusätzlich einen deutlich weniger tiefen olfaktorischen Sulcus [140].

4.2.3.1 Histologie

Während Jafek et al. in 36 Biopsien von 7 Patienten kein olfaktorisches Epithel fanden [141], beschrieb Leopold bei 2 von 5 Patienten pathologisch verändertes Epithel mit unreifen ORN und fehlenden Zilien [142] und Rawson et al. konnten sogar reife ORN zeigen [143].

4.2.3.2 Therapiemaßnahmen

Es sind bislang keine Therapiemaßnahmen bekannt.

4.2.4 Toxische Riechstörungen

Eine Vielzahl von Arbeitsstoffen (Metalle, z. B. Blei, Cadmium u. a., organische Substanzen, z. B. Lösungsmittelgemische, Formaldehyd u. a., anorganische Substanzen, z. B. Chlor, CO, Ammoniumchlorid u. a., andere, z. B. Zementstaub u. a.) können olfaktotoxisch sein [144–146]. Obwohl das olfaktorische Epithel durch seine Lage abseits vom Hauptluftstrom liegt, erreichen auch ohne Schnüffeln etwa 10–15% der eingeatmeten Luft – und damit potenzielle Schadstoffe – das olfaktorische Epithel [147]. Chronische Expositionen führen dabei eher zu dauerhaften Schäden als akute Expositionen [148].

4.2.4.1 Therapiemaßnahmen

Nachgewiesene therapeutische Maßnahmen gibt es nicht, insbesondere fehlen größere Studien um eindeutige Zusammenhänge zwischen Exposition und Verminderung der Riechleistung zu dokumentieren. Die sorgfältige Arbeitsplatzanamnese sollte dennoch bei jeder Riechstörung erfolgen.

4.2.5 Riechstörungen anderer Ätiologie

Eine Vielzahl von internistischen (Hypothyreose, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus), neurologischen (M. Alzheimer, M. Parkinson) sowie psychiatrischen Erkrankungen (Schizophrenie, Depression) gehen mit Riechstörungen einher [104]. Obwohl teilweise kontrovers diskutiert scheint z. B. bei der chronischen Niereninsuffizienz die Dialyse die Riechleistung nicht zu verbessern [149], ebenso wenig wie die Antiparkinsonmedikation die Riechleistung beim M. Parkinson verbessert. Auch Medikamente können Riechstörungen, meist temporärer und reversibler Art, erzeugen [150,151]. In diesen Situationen gilt es primär die ursächliche Erkrankung zu identifizieren und zu behandeln.

Lange Zeit galten auch Patienten nach Laryngektomie als anosmisch [152]. Neuere Arbeiten zeigen jedoch, dass das olfaktorische Epithel in der Regel auch Jahre nach der Laryngektomie noch intakt ist [153,154] und bei einer speziellen „Gähntechnik“ Luft zum Riechen an die Riechspalte gebracht werden kann [155,156].

4.3 Experimentelle Therapeutika

4.3.1 Hormontherapie

Ausgehend von den Untersuchungen von Deems et al. wurde über einen protektiven Effekt der Hormone spekuliert [17]. Ebenfalls in diese Richtung wurde das bei Männern mit posttraumatischen Riechstörungen im Vergleich zu Frauen kleinere Bulbusvolumen interpretiert [121] sowie der Unterschied im Riechvermögen bei schizophrenen Frauen in Abhängigkeit von der Menopause [157]. Tierexperimentell erholten sich Mäuse, die ovariectomiert wurden, nach einer olfaktotoxischen Exposition schneller, wenn sie hormonell substituiert waren als die nicht hormo-

nell substituierten Tiere [158]. In einer longitudinalen Studie mit 62 Frauen konnten diese Erwartungen jedoch nicht bestätigt werden [159].

4.3.2 Dopamin

Während Dopamin als Neurotransmitter im Bulbus olfactorius bekannt ist, konnten erst kürzlich D₂-Rezeptoren im olfaktorischen Epithel gezeigt werden [160]. In vitro triggert Dopamin einerseits die neuronale Differenzierung und Reifung im Epithel und bewirkt andererseits bei Stimulation der Lamina propria die Freisetzung von Substanzen, die die neuronale Differenzierung blockieren [160]. In olfaktorischen Biopsien bei schizophrenen Patienten führte der Zusatz von Dopamin zu einem signifikanten Absinken der Apoptoserate, wohingegen er im Epithel von Kontrollpersonen zu einem deutlichen Apoptoseanstieg führte [161]. Huisman et al. fanden in den Bulbi olfactorii von Parkinson-Erkrankten eine Verdopplung der dopaminergen Zellen und sehen dies als mögliche Ursache für die bei M. Parkinson vorkommenden Riechstörungen [162].

4.3.3 Akupunktur

Gesicherte Daten fehlen. In einer offenen Studie an 23 gesunden Probanden wird über eine Verbesserung der Schwelle berichtet [163]; daneben wird in einem Case report über die Wiederherstellung des Riechvermögens bei einer seit 2 Jahren anosmischen Patientin nach Akupunktur berichtet [164].

4.3.4 Theophyllin

Levy et al. berichten über 4 hyposmische Patienten (Ätiologie: allergische Rhinitis n=3, posttraumatisch n=1), die mit 250–500 mg Theophyllin für 4–6 Monate behandelt wurden [165]. Zwei Patienten berichteten danach über ein normales Riechvermögen, einer über eine Verbesserung und in einem Fall trat keine Veränderung auf. Bei 3 Patienten zeigte das fMRI nach der Behandlung eine Zunahme der zentralen Aktivierung. Weitere Daten sind nicht vorhanden.

4.3.5 Wachstumsfaktoren (transforming growth factor)

ORN werden im Laufe des Lebens ständig ersetzt, im jüngeren Alter mehr [9]. Da diese Proliferationsrate durch äußere Einflüsse manipuliert werden kann (z. B. Verdopplung nach Ablation eines Bulbus [166], Abnahme nach Verschluss eines Nasenlochs [167]), erscheint eine Steigerung durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren denkbar. Durch intraperitoneale Gabe von TGA α konnte nicht nur bei fetalen, sondern auch bei erwachsenen Mäusen eine vermehrte Zellproliferation erzeugt werden [168]. Untersuchungen am Menschen fehlen bisher.

4.3.6 Vitamin A

Es gibt Fallberichte, in denen es beim Vorliegen von Malabsorptionsstörungen oder einer A- β -Lipoproteinämie unter oraler Vitamin-A-(Vit.-A)-Therapie zur Normalisierung des Riechvermögens kam [169]. Daneben berichten Garrett-Laster et al. über 37 Patienten mit einem Vit.-A-Mangel bei alkoholischer Leberzirrhose, bei denen eine 4-wöchige perorale Behandlung mit Vit. A (10 mg/d) eine signifikante Verbesserung der Pyridin-Riechschwelle und der Schmeckschwelle für bitter und salzig bewirkte [170]. Weitere Daten sind nicht bekannt.

4.3.7 Zink

Eine Doppelblindstudie von Henkin et al. [171] bei 106 Patienten konnte keinen signifikanten Effekt von Zinksulfat, 100 mg, zeigen, vgl. auch Quint et al. [134]. Lokales intranasales Zink ist in hohen Dosen möglicherweise sogar olfaktotoxisch [172].

5 Einleitung – Schmecken

Nach dem Hineinbeißen in einen Apfel wird das Stück im Mund anhand Konsistenz, Temperatur, Schärfe, retronasaler olfaktorischer Sensation und dem leicht sauren Geschmack als Apfel identifiziert. Die Kombination aller Wahrnehmungen wird dabei als Geschmack bezeichnet, wohingegen nur süß, sauer, salzig und bitter als eigentliche „Schmeckqualitäten“ gelten.

5.1 Anatomie und Physiologie

Die Geschmacksknospen, die im Bereich der Zunge, des weichen Gaumens, in der Schleimhaut des Oropharynx und auch der Epiglottis vorhanden sind, gelten als Ort der Geschmackswahrnehmung. Die durchschnittlich 4600 Geschmacksknospen bestehen jeweils aus etwa 20–50 Zellen, die wie Orangenschnitze angeordnet sind und in der Mitte den Geschmacksporus freilassen, in den die Mikrovilli der neuroepithelialen Sinneszellen hineinragen [173]. Ihre Lebensdauer beträgt etwa 10–20 Tage [174]. Die Mehrzahl der Geschmacksknospen sitzen auf den Zungenpapillen, und zwar den papillae vallatae, papillae foliatae und den papillae fungiformes [175,176]. Grundsätzlich ist jede Papille empfindlich für mehrere, in der Regel alle Geschmacksmodalitäten [177]. Die nervale Innervation erfolgt seitentrennt über die Chorda tympani, den N. glossopharyngeus und den N. vagus. Die Erregungsübertragung für sauer und salzig erfolgt direkt durch Ionen, während süß und bitter über membranspezifische Rezeptoren second-messenger-Systeme in Gang setzen [178,179].

6 Schmecktestungen

Schmecktestungen werden im Sinne einer Testung des Gesamtschmeckvermögens oder als regionale Tests durchgeführt [180,181]. Die Schwellentestung erfolgt typischerweise mit der 3-Tropfen-Methode, wobei Saccharose, Zitronensäure, Kochsalz und Chinidinhydrochloridlösungen verwendet werden [182,183], oder den „taste strips“ [184]. Zum Vergleich einer Seitendifferenz steht die Elektrogustometrie zur Verfügung, welche die elektrische Wahrnehmungsschwelle bestimmt [185]. Zur Visualisierung morphologischer Veränderungen steht in ausgewählten Zentren die Kontaktendoskopie zur Verfügung.

6.1 Klassifikation und Epidemiologie der Schmeckstörungen

Schmeckstörungen werden in quantitative und qualitative Schmeckstörungen unterteilt; zu den quantitativen gehören Hypogeusie und Ageusie, zu den qualitativen Parageusie und Phantogeusie. Ebenfalls in enger Anlehnung an die von der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie/Gustologie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie ausgearbeitete Leitlinie [186] erfolgt die Einteilung der Schmeckstörungen nach Art der Ursache in epitheliale, nervale oder zentrale Schmeckstörungen. Schmeckstörungen sind seltener als Riech-

störungen und qualitative Änderungen deutlich häufiger als quantitative.

7 Wiederherstellende Verfahren

Schmeckstörungen liegt häufig eine eruierebare und therapierbare „Begleiterkrankung“ zugrunde, so dass diese zunächst mittels ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung identifiziert werden sollte. Auf die Therapie der möglichen Begleiterkrankungen möchte ich nicht eingehen, als Übersicht sei auf Bromley und Doty verwiesen [187]. Nachfolgend möchte ich daher nur exemplarisch auf einige Störungen und mögliche wiederherstellende Verfahren eingehen.

7.1 Schmeckstörungen als Folge von Medikamenten/Operationen

7.1.1 Schmeckstörungen nach Radio-Chemotherapie

Eine Strahlentherapie führt zu einer temporären Hypogeusie (besonders für bitter und salzig) bis zur Ageusie, die etwa 2 Monate nach der Bestrahlung am ausgeprägtesten [188] ist, jedoch 1–2 Jahre nach der Behandlung noch anhalten kann [189]. In einer randomisierten klinischen Untersuchung konnten Ripamonti et al. eine schnellere Erholung des Schmeckvermögens im Vergleich zum Placebo nach Gabe von Zinksulfat (3×45 mg/d, Therapiedauer: während Radiotherapie + 1 Monat über Therapie hinaus) nach Radiatio zeigen, ebenso wie Yamagata et al. in einer offenen Anwendungsbeobachtung [190,191].

Die simultane Gabe von Amifostin bei Radio-Chemotherapien führt über eine zytoprotektive Wirkung zu einer weniger ausgeprägten Mukositis, einer verringerten Xerostomie und einer verringerten Hypogeusie [192].

7.1.2 Postoperative Schmeckstörungen

Schmeckstörungen nach Tonsillektomie, die durch Druck auf den lingualen Ast des N. glossopharyngeus entstehen, sind selten (0,31 %) und erholen sich in der Regel wieder spontan [193]. Just u. Mitarb. [194] untersuchten 118 Patienten mit Zerrungen und Durchtrennungen der Chorda tympani nach Ohroperationen. Bei diesen Patienten variierten die Beschwerden sehr und korrelierten nicht notwendigerweise mit dem gemessenen Schmeckvermögen. Auch Saito et al. [195] zeigten auf lange Sicht eine bessere klinische Erholung als das elektrogustometrisch messbare Schmeckvermögen. Subjektiv gestört waren nach 2 Jahren nur 2,7% (von $n = 113$) der Patienten. Diese geringe Rate ist wahrscheinlich durch den Wegfall zentraler Inhibitionen bedingt [196]. Bei Verletzungen des N. lingualis kann nach Neurinomexzision und Stumpfnahnt postoperativ bei 40% eine Verbesserung des Schmeckvermögens erreicht werden [197].

7.1.3 Medikamentös bedingte Schmeckstörungen

Medikamentös bedingte Dysgeusien, jedoch auch Hypogeusien oder Ageusien, sind häufig, wobei insbesondere der ACE-Hemmer Captopril und das Diuretikum Azetazolamid durch ihre große Inzidenz von Schmeckstörungen (Captopril: bis 20%; Azetazolamid: bis 100%) auffallen [150,151]. Insbesondere bei älteren Patienten liegt die Ursache einer Schmeckstörung oft nicht am Alter, sondern entweder an den Begleiterkrankungen oder aber den Nebenwirkungen der Medikamente [198]. Die altersbeding-

te Abnahme des Schmeckvermögens ist sehr variabel, ihre klinische Bedeutung wird kontrovers beurteilt [199].

7.2 Zink als Therapeutikum bei Schmeckstörungen

Etlliche Studien berichten von einem positiven Effekt des Zinks auf das Schmeckvermögen. Aus einer Anwendungsbeobachtung berichten Stoll und Oepen über eine Verbesserung des Schmeckvermögens bei 5 Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, ohne jedoch ihr Messverfahren anzugeben [200]. In einer offenen Studie (n = 119, idiopathische Schmeckstörung n = 45, medikamentös bedingte Schmeckstörung n = 38, Zinkdefizit n = 36) wurde über eine Verbesserung des Schmeckvermögens von 50% nach 4 Wochen und von 80% nach 8 Wochen bei Gabe von Zinksulfat (3 × 100 mg/d) berichtet [201]. In einer doppelblinden plazebokontrollierten Studie (n = 73, idiopathische Schmeckstörung n = 48; verminderter Zinkspiegel: n = 25) zeigte sich kein Unterschied nach Behandlung mit Zinkpicolinat (3 × 30 mg/d, Therapiedauer: 3 Monate) bei der subjektiven Einschätzung oder der Schmecktestung im ganzen Mund, wobei bei der Filterpapiertestung die Zinkgruppe signifikant besser war [202]. Im Gegensatz dazu konnten weder Henkin et al. einen Unterschied in einer doppelblinden Studie finden [171], noch Yoshida et al. [203], die 65 Patienten doppelblind untersuchten. Ihre Untersuchung wurde jedoch signifikant, wenn sie die Patienten mit medikamentösen Schmeckstörungen ausschlossen und nur noch Patienten mit idiopathischen Schmeckstörungen oder solche mit Zinkdefizit evaluierten [203]. Bei 22 hämodialysierten Patienten mit niedrigem Zinkspiegel konnte in einer doppelblinden Studie (50 mg Zink/d, Therapiedauer: 12 Wochen) eine signifikante Verbesserung gezeigt werden [204]. Auch vorläufige Daten von Heckmann et al. waren bei idiopathischer Dysgeusie im Doppelblindversuch mit Zinkglukonat Erfolg versprechend [205, 206].

7.2.1 Experimentelle Therapeutika

Dysgeusien sind die häufigste Form von Schmeckstörungen. Oftmals sind sie idiopathisch bedingt, wobei auch ein Zusammenhang mit Depression gezeigt werden konnte. Zwei Drittel verschwinden spontan nach etwa 10 Monaten [207]. In einer offenen Anwendungsbeobachtungsstudie bei 44 Patienten konnte eine signifikante Verbesserung (gemessen am Symptomscore) in der Verumgruppe nach Therapie mit alpha-Liponsäure (3 × 200 mg/d, Therapiedauer: 2 Monate) gezeigt werden [208].

Auch das Spülen der Mundhöhle mit 2% Lidocainlösung (alternativ: 1–5 Sprühstöße 10% Lidocain intraoral; 2% Lidocaingel, auf die Zunge aufgetragen) kann in Fällen mit besonders starkem Leidensdruck therapeutisch angewandt werden [209].

7.3 Bedeutung des Speichels für das Schmecken

Die ganze Oberfläche des Mundes und insbesondere die Oberfläche der Schmeckrezeptoren ist von Speichel umgeben, dessen Sekretmenge vom autonomen Nervensystem kontrolliert wird [210]. Produziert wird der Speichel in den großen paarigen Speicheldrüsen (Gl. parotis, submandibularis, sublingualis) sowie den kleinen Speicheldrüsen, die im hinteren Zungenbereich als „von-Ebner's“-Speicheldrüsen im Bereich der Papillae circumvallatae und foliatae drainieren. Aus ihrem Sekret stammt das von-Ebner's-Protein [211], von dem postuliert wurde, das es bittere hydrophobische Substanzen bindet und an die Schmeckpapillen „anreicht“. Dies konnte nicht bestätigt werden, möglicher-

weise ist das Protein jedoch bei der Kontrolle von Entzündungsprozessen mitbeteiligt [212]. Ein anderes Speichelprotein ist „Gustin“ [213], welches inzwischen als Carboanhydrase VI identifiziert wurde [214]. Bei Patienten mit postviralen Schmeck- und Riechstörungen und tiefem Carboanhydrase-VI-Spiegel konnte Henkin in einer offenen Studie bei 14 nachkontrollierten Patienten nach Therapie mit Zinksulfat (100 mg/d, Therapiedauer: 4 Monate) bei 10 Patienten einen deutlichen Anstieg der Carboanhydrase VI im Speichel sowie eine Verbesserung des Schmeck- und Riechvermögens zeigen [215].

7.3.1 M. Sjögren und Schmeckstörungen

Im Rahmen dieser Autoimmunerkrankung tritt eine Verminderung der Speichelsekretion auf, so dass es nicht überrascht, dass betroffene Patienten oft über Schmeckstörungen klagen. Während Henkin et al. erhöhte Schwellen nachweisen konnten [216], fanden Weiffenbach et al. normale Schmeckschwellen [217]. Eine Reduktion der Speichelmenge kann, muss jedoch nicht a priori, zu Schmeckstörungen führen [218].

Eine Stimulation der Speichelmenge kann medikamentös durch die Gabe von Parasympathomimetika erreicht werden, wobei typischerweise Pilocarpin (5–10 mg, 3–4 ×/d) zur Anwendung kommt [219, 220]. Auch Interferon- α , sowohl als Injektion aber auch niedrig dosiert in Form von Lutschtabletten (150 IU, 3 ×/d) kann bei Patienten mit Sjögren-Syndrom die Speichelsekretion steigern [221, 222]. Daneben stehen diverse künstliche Speichelerersatzprodukte (Spülungen, Gel, Lutschtabletten) zur Verfügung, obwohl ihr Effekt meist nur kurzfristig ist. Studien, die eine Verbesserung der Schmeckfunktion nach Anwendung dieser Substanzen belegen, fehlen.

Auch diätetische Maßnahmen (rohes Gemüse, Salzbrezeln) können die Speichelmenge steigern. Es handelt sich dabei um eine kostengünstige Behandlung, die in etwas veränderter Form bereits den Indianern bekannt war, die bei fehlendem Trinkwasser Kieselsteine lutschten, um die Speichelproduktion zu steigern.

Danksagung

Herrn Prof. Rudolf Probst möchte ich für seine stete, kontinuierliche Unterstützung und seine Anregung zum kritischen Hinterfragen von ganzem Herzen danken! In dieses Manuskript sind konstruktive Kritik und wertvolle Empfehlungen von Prof. Thomas Hummel sowie Prof. Markus Wolfensberger mit eingeflossen, wofür ich beiden sehr danken möchte. Mein weiterer Dank gilt Herrn PD. Daniel Simmen für die Überlassung der Abb. 4.

Literatur

- 1 von Brunn A. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle. *Arch Mikr Anat* 1892; 39: 632–651
- 2 Read EA. A contribution to the knowledge of the olfactory apparatus in dog, cat and man. *Am J Anat* 1908; 8: 17–47
- 3 Féron F, Perry C, McGrath J, Mackay-Sim A. New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelia neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 861–866
- 4 Say P, Leopold DA, Cochran G, Smith L, Greiner T. Resection of the inferior superior turbinate: Does it affect olfactory ability or contain olfactory neuronal tissue? *Am J Rhinol* 2004; 18: 157–160
- 5 Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* 2000; 110: 417–421
- 6 Doty RL, Mishra A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis and rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2001; 111: 409–423
- 7 Firestein S. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 2001; 413: 211–218
- 8 Costanzo RM, Graziadei PPC. Development and plasticity of the olfactory system. In: Finger TE, Silver WL (eds). *Neurobiology of smell and taste*. New York: John Wiley & Sons, 1987: 233–250
- 9 Conley DB, Robinson AM, Shimmers MJ, Kern RC. Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat. *Am J Rhinol* 2003; 17: 169–175
- 10 Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002; 288: 2307–2312
- 11 Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, Smith DV. Human olfactory biopsy: the influence of age and receptor distribution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 731–738
- 12 Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 2002; 269: 33–49
- 13 Perry C, Mackay-Sim A, Féron F, McGrath J. Olfactory neural cells: an untapped diagnostic and therapeutic resource. *Laryngoscope* 2002; 112: 603–607
- 14 Santos-Benito FF, Ramón-Cueto A. Olfactory ensheathing glia transplantation: a therapy to promote repair in the mammalian central nervous system. *Anat Rec* 2003; 271B: 77–85
- 15 Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 1992; 360: 339–340
- 16 Yousem DM, Williams SCR, Howard RO et al. Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. *Radiology* 1997; 204: 833–838
- 17 Deems DA, Doty RL, Settle G et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the university of Pennsylvania smell and taste center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 519–528
- 18 Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 497–503
- 19 Hedén Blomqvist E, Brämerson A, Stjärne P, Nordin S. Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* 2004; 42: 189–194
- 20 Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 635–641
- 21 Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 317–319
- 22 Hummel T, Nesztlér C, Kallert S, Kobal G, Bende M, Nordin S. Gustatory sensitivity in patients with anosmia. *Chem Senses* 2001; 26: 1118
- 23 Nordin S, Monsch AU, Murphy C. Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1995; 50B: 87–192
- 24 Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 2003; 28: 691–694
- 25 Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A standardized microencapsulated test of olfactory function UPSIT. *Physiol Behav* 1984; 32: 489–502
- 26 Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-Item cross-cultural smell identification test CC-SIT. *Laryngoscope* 1996; 106: 353–356
- 27 Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the connecticut chemosensory clinical research center. *Laryngoscope* 1988; 98: 83–88
- 28 Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf SR. „Sniffin' Sticks“: Screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996; 34: 222–226
- 29 Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. „Sniffin' Sticks“: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Chemical Senses* 1997; 22: 39–52
- 30 Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M et al. 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* 2000; 257: 205–211
- 31 Mösges R, Bartsch M, Hetzenacker A et al. Eine pragmatische Geruchsprüfung. *HNO* 1990; 38: 459–461
- 32 Simmen D, Briner HR, Hess K. Screening of olfaction with smell diskettes. *Laryngo-Rhino-Otol* 1999; 78: 125–130
- 33 Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology* 1999; 37: 145–148
- 34 Zusho H, Asaka H, Okamoto M. Diagnosis of olfactory disturbance. *Auris Nasus Larynx* 1981; 8: 19–26
- 35 Furukawa M, Kamide M, Miwa T, Umeda R. Significance of intravenous olfaction test using thiamine propyldisuldie Alinamin in olfactometry. *Auris Nasus Larynx* 1988; 15: 25–31
- 36 Kobal G, Plattig KH. Methodische Anmerkungen zur Gewinnung olfaktorischer EEG-Antworten des wachen Menschen objektive Olfaktometrie. *Z EEG-EMG* 1978; 9: 135–145
- 37 Welge-Luessen A, Wolfensberger M, Kobal G, Hummel T. Grundlagen, Methoden und Indikationen der objektiven Olfaktometrie. *Laryngo-Rhino-Otol* 2002; 81: 661–667
- 38 Riechstörungen – Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/hno_II50.htm. 2004.
- 39 Förster G, Damm M, Gudziol H et al. Riechstörungen: Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO* 2004; 52: 679–684
- 40 Hoffmann HJ, Ishii EK, MacTurk RH. 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 Sciences* 1998; 855: 716–722
- 41 Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: The Skövde population-based study. *Laryngoscope* 2004; 114: 733–737
- 42 Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004; 114: 1764–1769
- 43 Damm M, Temmel A, Welge-Luessen A et al. Epidemiologie und Therapie von Riechstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO* 2004; 52: 112–120
- 44 Mott AE, Leopold DA. Disorders in taste and smell. *Med Clin N Am* 1991; 75: 1321–1353
- 45 Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quinonez C, Jalowayski AA, Ellison DW. Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *Laryngoscope* 1996; 106: 739–742
- 46 Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T. Patterns of non-conductive olfactory disorders in eastern Austria: a study of 120 patients from the Department of Otorhinolaryngology at the University of Vienna. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 52–57
- 47 Cowart BJ, Flynn-Rodden K, McGeady SJ, Lowry LD. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 747–751
- 48 Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 1998; 53: 190–194
- 49 Apter AJ, Mott AE, Frank ME, Clive JM. Allergic rhinitis and olfactory loss. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 311–316
- 50 Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 1005–1010
- 51 Klimek L. Das Riechvermögen bei allergischer Rhinitis. *Pneumologie* 1998; 52: 196–202

- ⁵² Golding-Wood DG, Holmstrom M, Darby Y, Scadding GK, Lund VJ. The treatment of hyposmia with intranasal steroids. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 132–135
- ⁵³ Mott AE, Cain WS, Lafreniere D, Leonard G, Gent JF, Frank ME. Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 367–372
- ⁵⁴ Heilmann S, Huttenbrink KB, Hummel T. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 2004; 18: 29–33
- ⁵⁵ Tos M, Svendstrup F, Arndal H et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* 1998; 12: 183–189
- ⁵⁶ Lund VJ, Black JH, Szabó LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology* 2004; 42: 57–62
- ⁵⁷ Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol* 1995; 20: 26–30
- ⁵⁸ elNaggar M, Kale S, Aldren C, Martin F. Effect of beconase spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 941–944
- ⁵⁹ Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel A, Harris AG. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: Effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 39–49
- ⁶⁰ Stuck BA, Blum A, Hagner E, Hummel T, Klimek L, Hörmann K. Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2003; 58: 1195–1216
- ⁶¹ Hedén Blomqvist E, Lundblad L, Bergstedt H, Stjärne P. Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 862–868
- ⁶² Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD et al. Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 5–24
- ⁶³ Hotchkiss WI. Influence of prednisone on nasal polyposis with anosmia. *Ann Allergy* 1956; 24: 278–283
- ⁶⁴ Jafek BW, Moran DT, Eller PM. Steroid-dependent anosmia. *Arch Otolaryngol* 1987; 113: 547–549
- ⁶⁵ Stevens MH. Steroid-dependent anosmia. *Laryngoscope* 2001; 111: 200–203
- ⁶⁶ Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope* 2001; 111: 9–14
- ⁶⁷ Ikeda K, Sakurada T, Suzuki Y, Takasaka T. Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology* 1995; 33: 162–165
- ⁶⁸ Biacabe B, Faulcon P, Amanou L, Bonfils P. Olfactory cleft disease: An analysis of 13 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 202–208
- ⁶⁹ Robinson AM, Kern RC, Foster JD, Fong KJ, Pitovski DZ. Expression of glucocorticoid receptor mRNA and protein in the olfactory mucosa; physiologic and pathophysiologic implications. *Laryngoscope* 1998; 108: 1238–1242
- ⁷⁰ Robinson AM, Kern RC, Foster JD, Krozowski ZS, Pitovski DZ. Mineralocorticoid receptors in the mammalian olfactory tissue. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 974–981
- ⁷¹ Fong KJ, Kern RC, Foster JD, Zhao JC, Pitovski DZ. Olfactory secretion and sodium, potassium-adenosine triphosphatase: regulation by corticosteroids. *Laryngoscope* 1999; 109: 383–388
- ⁷² Bisgaard H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotriens and effects of leukotriene receptor antagonist in asthma. *Allergy* 2001; 56: 7–11
- ⁷³ Scadding GK. Comparison of medical and surgical treatment of nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 494–499
- ⁷⁴ Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotriens on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2000; 79: 18–25
- ⁷⁵ Cervin A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 83–92
- ⁷⁶ Wolfensberger M, Hummel T. Anti-inflammatory and surgical therapy of olfactory disorders related to sino-nasal disease. *Chem Senses* 2002; 27: 617–622
- ⁷⁷ Damm M, Vent J, Schmidt M. Intranasal volume and olfactory function. *Chem Senses* 2002; 27: 831–839
- ⁷⁸ Jafek BW, Hill DP. Surgical Management of chemosensory disorders. *Ear Nose Throat J* 1989; 68: 398–404
- ⁷⁹ Eichel BS. Improvement of olfaction following pansinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994; 73: 248–253
- ⁸⁰ Delank KW, Stoll W. Die Riechfunktion vor und nach endonasaler Operation der chronisch polypösen Sinusitis. *HNO* 1994; 42: 619–623
- ⁸¹ Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology* 1998; 36: 15–19
- ⁸² Downey LL, Jacobs JB, Lebowitz RA. Anosmia and chronic sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115: 24–28
- ⁸³ Kimmelman CP. The risk to olfaction from nasal surgery. *Laryngoscope* 1994; 104: 981–988
- ⁸⁴ Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective study of olfaction following endoscopic sinus surgery with adjuvant medical treatment. *Clin Otolaryngol* 1997; 22: 377–381
- ⁸⁵ Klimek L, Moll B, Amedee RG, Mann WJ. Olfactory function after microscopic endonasal surgery in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* 1997; 11: 251–255
- ⁸⁶ Abdel-Hak B, Gunkel A, Kanonier G, Schrott-Fischer A, Ulmer H, Thumfart W. Ciliary beat frequency, olfaction and endoscopic sinus surgery. *ORL* 1998; 60: 202–205
- ⁸⁷ Perry BP, Kountakis SE. Subjective improvement of olfactory function after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol* 2003; 24: 366–369
- ⁸⁸ Jankowski R, Pigret D, Decroocq F. Comparison of functional results after ethmoidectomy and nasalization for diffuse and severe nasal polyposis. *Acta Otolaryngol Stockh* 1997; 117: 601–608
- ⁸⁹ Jankowski R, Bodino C. Olfaction in patients with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection nasalisation. *Rhinology* 2003; 41: 220–230
- ⁹⁰ Hedén Blomqvist E, Lundblad L, Ånggard A, Haraldsson P-O, Stjärne P. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 224–228
- ⁹¹ Elsberg CA, Levy I. The sense of smell: I. A new and simple method of quantitative olfactometry. *Bull Neurol Inst NY* 1935; 4: 4–19
- ⁹² Stevens CN, Stevens MH. Quantitative effects of nasal surgery on olfaction. *Am J Otolaryngol* 1985; 6: 264–267
- ⁹³ Ophir D, Gross-Isseroff R, Lancet D, Marshak G. Changes in olfactory acuity induced by total inferior turbinectomy. *Arch Otolaryngol* 1986; 112: 195–197
- ⁹⁴ Damm M, Eckel HE, Jungehülsing M, Hummel T. Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 91–97
- ⁹⁵ Damm M, Eckel HE, Streppel M, Jungehülsing M, Stennert E. Abhängigkeit des uni- und bilateralen Riechvermögens von der nasalen Strömung bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis. *HNO* 2000; 48: 436–443
- ⁹⁶ Jafek BW, Murrow B, Johnson EW. Olfaction and endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994; 73: 548–552
- ⁹⁷ Seiden AM. Olfactory loss secondary to nasal and sinus pathology. In: Seiden AM (ed). *Taste and Smell Disorders*. New York: Thieme, 1997: 52–71
- ⁹⁸ Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses* 2002; 27: 623–628
- ⁹⁹ Lee SH, Lim HH, Lee HM, Park HJ, Choi JO. Olfactory mucosal findings in patients with persistent anosmia after endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 720–725
- ¹⁰⁰ Ge Y, Tsukatani T, Nishimura T, Furukawa M, Miwa T. Cell death of olfactory receptor neurons in a rat with nasosinusitis infected artificially with staphylococcus. *Chem Senses* 2002; 27: 521–527
- ¹⁰¹ Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770–776
- ¹⁰² Kern RC, Conley DB, Haines GK, Robinson AM. Pathology of the olfactory mucosa: implications for the treatment of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004; 114: 279–285
- ¹⁰³ Nicholson DW. From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. *Nature* 2000; 407: 810–816
- ¹⁰⁴ Murphy C, Doty RL, Duncan HJ. Clinical disorders of olfaction. In: Doty RL (ed). *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York, Basel: Marcel Dekker, 2003: 461–478
- ¹⁰⁵ Duncan HJ, Seiden AM. Long term-follow up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 123: 367–372

- 106 Hummel T. Therapie von Riechstörungen. *Laryngo-Rhino-Otol* 2003; 82: 552 – 554
- 107 Akerlund A, Bende M, Murphy C. Olfactory threshold and nasal mucosal changes in experimentally induced common cold. *Acta Otolaryngol* 1995; 115: 88 – 92
- 108 Hummel T, Rothbauer C, Barz S, Grosser K, Pauli E, Kobal G. Olfactory function in acute rhinitis. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855: 616 – 624
- 109 Hummel T, Rothbauer C, Pauli E, Kobal G. Effects of the nasal decongestant oxymetazoline on human olfactory and intranasal trigeminal function in acute rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 547: 521 – 528
- 110 Jafek BW, Hartman D, Eller PM, Johnson EW, Strahan RC, Moran DT. Postviral olfactory dysfunction. *Am J Rhinol* 1990; 4: 91 – 100
- 111 Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994; 32: 113 – 118
- 112 Mori I, Goshima F, Imai Y et al. Olfactory receptor neurons prevent dissemination of neurovirulent influenza. A virus into the brain by undergoing virus-induced apoptosis. *J Gen Virol* 2002; 83: 2109 – 2116
- 113 Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y. Virus-induced neuronal apoptosis as pathological and protective responses of the host. *Rev Med Virol* 2004; 14: 209 – 216
- 114 Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink K-B. Lipoid acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002; 112: 2076 – 2080
- 115 Leopold DA. Distortion of olfactory perception: Diagnosis and treatment. *Chem Senses* 2002; 27: 611 – 615
- 116 Leopold DA, Schwob JE, Youngentob SL, Hornung DE, Wright H, Mozell MM. Successful treatment of phantosmia with preservation of olfaction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 1402 – 1406
- 117 Leopold DA, Loehrl TA, Schwob JE. Long-term follow-up of surgically treated phantosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 642 – 647
- 118 Kern RC, Quinn B, Rosseau G, Farbman AI. Post-traumatic olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2000; 110: 2106 – 2109
- 119 Heywood PG, Zasler ND, Costanzo RM. Olfactory screening test for assessment of smell loss following traumatic brain injury. *Proceedings of the 14th Annual Conference on Rehabilitation of the Brain Injured* 1990; Williamsburg, Virginia
- 120 Farbman AI. *Cell Biology of Olfaction*. New York: Cambridge Press, 1992
- 121 Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle RJ, Lee WW. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* 1997; 54: 1131 – 1140
- 122 Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1171 – 1179
- 123 Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Kroger H, Doty RL. Posttraumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. *Acad Radiol* 1999; 6: 264 – 272
- 124 Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Head injury and olfaction. In: Doty RL (ed). *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York, Basel: Marcel Dekker, 2003: 629 – 638
- 125 Schwob JE, Szumowski KE, Stasky AA. Olfactory sensory neurons are trophically dependent on the olfactory bulb for their prolonged survival. *J Neurosci* 1992; 12: 3896 – 3919
- 126 Carr VM, Farbman AI. The dynamics of cell death in the olfactory epithelium. *Exp Neurol* 1993; 124: 308 – 314
- 127 Costanzo RM. Neural regeneration and functional reconnection following olfactory nerve transection in hamster. *Brain Res* 1985; 361: 258 – 266
- 128 Yee KK, Costanzo RM. Restoration of olfactory mediated behavior after olfactory bulb deafferentation. *Physiol Behav* 1995; 58: 959 – 968
- 129 Yee KK, Rawson NE. Retinoid acid enhances the rate of olfactory recovery after olfactory nerve transection. *Develop Brain Res* 2000; 124: 129 – 132
- 130 Moran DT, Jafek BW, Rowley JC, Eller PM. Electron microscopy of olfactory epithelia in two patients with anosmia. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 122 – 126
- 131 Jafek BW, Eller PM, Esses BA, Moran DT. Post-traumatic anosmia. *Arch Neurol* 1989; 46: 300 – 304
- 132 Jafek BW, Johnson EW, Eller PM, Murrow B. Olfactory mucosal biopsy and related histology. In: Seiden AM (ed). *Taste and Smell Disorders*. New York: Thieme, 1997: 107 – 127
- 133 Aiba T, Sugiura M, Mori J et al. Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta Otolaryngol Stockh* 1998; Suppl 538: 202 – 204
- 134 Quint C, Temmel AFP, Hummel T, Ehrenberger K. The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 877 – 881
- 135 Ehrenberger K, Felix D. Caroverine depresses the activity of cochlear glutamate receptors in guinea pigs: in vivo model for drug-induced neuroprotection. *Neuropharmacology* 1992; 31: 1259 – 1263
- 136 Fujii M, Fukazawa K, Takayasu S, Sakagami M. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Auris Nasus Larynx* 2002; 29: 35 – 40
- 137 Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidisms. *Am J Mental Defic* 1944; 48: 203 – 221
- 138 Assouline S, Shevell MI, Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Schloss M, Oudjane K. Children who can't smell the coffee: isolated congenital anosmia. *J Child Neurol* 1998; 13: 168 – 172
- 139 Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. MR Evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *A J R* 1996; 166: 439 – 443
- 140 Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Huttenbrink KB, Hummel T. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 157 – 164
- 141 Jafek BW, Gordon AS, Moran DT, Eller PM. Congenital Anosmia. *Ear Nose Throat J* 1990; 69: 331 – 337
- 142 Leopold DA, Hornung DE, Schwob JE. Congenital lack of olfactory ability. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 229 – 236
- 143 Rawson NE, Brand JG, Cowart BJ et al. Functionally mature olfactory neurons from two anosmic patients with Kallmann syndrome. *Brain Res* 1995; 29: 58 – 64
- 144 Amore JE. Effects of chemical exposure on olfaction in humans. In: Barrow CS (ed). *Toxicology of the Nasal Passages*. Washington, DC: Hemisphere Publishing, 1986: 155 – 190
- 145 Doty RL, Hastings L. Neurotoxic exposure and olfactory impairment. *Clinic Occupat Environ Med Neurotoxicology* 2001; 1: 547 – 575
- 146 Hastings L, Miller MM. Influence on environmental toxicants on olfactory function. In: Doty RL (ed). *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York, Basel: Marcel Dekker, 2003: 575 – 591
- 147 deVries H, Stuijver M. The absolute sensitivity of the human sense of smell. In: Rosenblith WA (ed). *Sensory Communication*. New York: Wiley and Sons, 1961: 159 – 167
- 148 Klimek L, Muttray A, Moll B, Konietzko J, Mann W. Riechstörungen durch inhalative Schadstoffexposition. *Laryngo-Rhino-Otol* 1999; 78: 620 – 626
- 149 Frasnelli J, Temmel AFP, Quint C, Oberbauer R, Hummel T. Olfactory function in chronic renal failure. *Am J Rhinol* 2002; 16: 275 – 279
- 150 Henkin RI. Drug-induced taste and smell disorders. Incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. *Drug Saf* 1994; 11: 318 – 377
- 151 Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 482 – 496
- 152 Henkin RI, Larson AL. On mechanisms of hyposmia following laryngectomy in man. *Laryngoscope* 1972; 82: 836 – 843
- 153 Welge-Lüssen A, Kobal G, Wolfensberger M. Assessing olfactory function in laryngectomees using the sniffin' sticks test battery and chemosensory evoked potentials. *Laryngoscope* 2000; 110: 303 – 307
- 154 Fujii M, Fukazawa K, Hatta C, Yasuno H, Sakagami M. Olfactory acuity after total laryngectomy. *Chem Senses* 2002; 27: 117 – 121
- 155 Gudziol H, Beleites E. Riechvermögen nach Laryngektomie. *Wiss Z Humboldt* 1991; 40: 43 – 44
- 156 Hilgers FJM, van Dam FSAM, Keyzers S, Koster MN, van As CJ, Muller MJ. Rehabilitation of olfaction after laryngectomy by means of a nasal airflow-inducing maneuver. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 726 – 732
- 157 Kopala LC, Good K, Honer WG. Olfactory identification ability in pre- and postmenopausal women with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 57 – 63
- 158 Dhong H-J, Chung S-K, Doty RL. Estrogen protects against 3-methylindole-induced olfactory loss. *Brain Res* 1999; 824: 312 – 315
- 159 Hughes LF, McAsey ME, Donathan CL, Smith T, Coney P, Struble RG. Effects of hormone replacement therapy on olfactory sensitivity: cross-sectional and longitudinal studies. *Climacteric* 2002; 5: 140 – 150
- 160 Féron F, Vincent A, Mackay-Sim A. Dopamine promotes differentiation of olfactory neuron in vitro. *Brain Res* 1999; 845: 252 – 259

- 161 Féron F, Perry C, Hirning MH, McGrath J, Mackay-Sim A. Altered adhesion, proliferation and death in neural cultures from adults with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1999; 40: 211 – 218
- 162 Huisman E, Uylings HBM, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2004; 19: 687 – 692
- 163 Tanaka O, Mukaino Y. The effect of auricular acupuncture on olfactory acuity. *Am J Chin Med* 1999; 27: 19 – 24
- 164 Michael W. Anosmia treated with acupuncture. *Acupuncture in Medicine* 2003; 21: 153 – 154
- 165 Levy L, Henkin RI, Lin CS, Hutter A, Schellinger D. Increased brain activation in response to odors in patients with hyposmia after theophylline treatment demonstrated by fMRI. *J Comp Ass Tomography* 1998; 22: 760 – 770
- 166 Carr VM, Farbman AI. Ablation of the olfactory bulb up-regulates the rate of neurogenesis and induces precocious cell death in olfactory epithelium. *Exp Neurol* 1992; 115: 55 – 59
- 167 Farbman AI, Brunjes PC, Rentfro L, Michas J, Ritz S. The effect of unilateral naris occlusion on cell dynamics in the developing rat olfactory epithelium. *J Neurosci* 1988; 8: 3290 – 3295
- 168 Farbman AI, Ezeh PI. TGF-alpha and olfactory marker protein enhance mitosis in rat olfactory epithelium in vivo. *NeuroReport* 2000; 11: 3655 – 3658
- 169 Henkin RI, Laster L. Relationship between vitamin A metabolism and decreased olfactory detection sensitivity in patients with abetalipoproteinemia and other types of malabsorption. *J Clin Invest* 1967; 46: 1069
- 170 Garrett-Laster M, Russell RM, Jacques PF. Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamin A. *Hum Nutr Clin Nutr* 1984; 38C: 203 – 214
- 171 Henkin RI, Schecter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M. A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci* 1976; 272: 285 – 299
- 172 Jafek BW, Linschoten M, Murrow B. Anosmia after intranasal zinc gluconate use. *Am J Rhinol* 2004; 18: 137 – 141
- 173 Miller IJJ, Bartoshuk LM. Taste perception, taste bud distribution, and spatial relationships. In: Getchell ML, Bartoshuk LM, Doty RL, Snow JBJ (eds). *Smell and Taste in Health and Disease*. New York: Raven Press, 1991: 205 – 233
- 174 Beidler LM, Smallman RL. Renewal of cells within taste buds. *J Cell Biol* 1965; 27: 263 – 272
- 175 Miller IJJ, Reedy FEJ. Variations in human taste bud density and taste intensity perception. *Physiol Behav* 1990; 47: 1213 – 1219
- 176 Cullen MM, Leopold DA. Disorders of smell and taste. *Med Clin N Am* 2004; 83: 57 – 74
- 177 Smith DV. Basic anatomy and physiology of taste. In: Seiden AM (ed). *Taste and Smell Disorders*. New York: Thieme, 1997: 128 – 145
- 178 Kinnamon SC. Taste transduction: a diversity of mechanisms. *Trends Neurosci* 1988; 11: 491 – 496
- 179 Kinnamon SC, Margolskee RF. Mechanisms of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6: 506 – 513
- 180 Welge-Lüssen A, Gudziol H. Schmeckstörungen – Ursachen, Diagnostik und Therapie. *Therapeutische Umschau* 2004; 5: 302 – 307
- 181 Ahne G, Erras A, Hummel T, Kobal G. Assessment of gustatory function by means of tasting tablets. *Laryngoscope* 2000; 1108: 1396 – 1401
- 182 Henkin RI, Gill JRJ, Bartter FC. 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* 1963; 42: 727 – 735
- 183 Hummel T, Knecht M. Smell and Taste disorders. In: Calhoun KH (ed). *Expert Guide to Otolaryngology*. Philadelphia, PA: American College of Physicians, 2001: 650 – 664
- 184 Mueller C, Kallert S, Renner B et al. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated „taste-strips“. *Rhinology* 2003; 41: 2 – 6
- 185 Haberland EJ, Fikentscher R, Roseburg B. Ein neues Elektrogustometer. *Mschr Ohrenheilk* 1974; 108: 254 – 258
- 186 Schmeckstörungen – Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/hno_II46.htm. 2004.
- 187 Bromley SM, Doty RL. Clinical Disorders affecting taste: evaluation and management. In: Doty RL (ed). *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York: Marcel Dekker, 2003: 935 – 957
- 188 Conger AD. Loss and recovery of taste acuity in patients irradiated to the oral cavity. *Radiat Res* 1973; 53: 338 – 347
- 189 Maes A, Huygh I, Weltens C et al. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002; 63: 195 – 201
- 190 Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer* 1998; 82: 1938 – 1945
- 191 Yamagata T, Nakamura H, Yamagata Y et al. The pilot trial of the prevention of the increase in electrical taste thresholds by zinc containing fluid infusion during chemotherapy to treat primary lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 557 – 563
- 192 Büntzel J, Schuth J, Küttner K, Glatzel M. Radiochemotherapy with amifostine cytoprotection for head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1998; 6: 155 – 160
- 193 Tomita H, Ohtuka K. Taste disturbance after tonsillectomy. *Acta Otolaryngol* 2002; 546: 164 – 172
- 194 Just T, Homoth J, Graumüller S, Pau HW. Schmeckstörung und Erholung der Schmeckfunktion nach Mittelohroperation. *Laryngo-Rhino-Otol* 2002; 82: 494 – 500
- 195 Saito T, Manabe Y, Shibamori Y et al. Long-term follow-up results of electrogustometry and subjective taste disorder after middle ear surgery. *Laryngoscope* 2001; 111: 2064 – 2070
- 196 Lehman CD, Bartoshuk LM, Catalanotto FC, Kveton JF, Lowlicht RA. Effect of anesthesia of the chorda tympani nerve on taste perception in humans. *Physiol Behav* 1995; 57: 943 – 951
- 197 Robinson PP, Loescher AR, Smith KG. A prospective, quantitative study on the clinical outcome of lingual nerve repair. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 38: 255 – 263
- 198 Schiffman SS. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA* 1997; 278: 1357 – 1362
- 199 Mattes RD. The chemical senses and nutrition in aging: challenging old assumptions. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 192 – 196
- 200 Stoll AL, Oepen G. Zinc Salts for the treatment of olfactory and gustatory symptoms in psychiatric patients: a case series. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 309 – 311
- 201 Kitagoh H, Tomita H, Ikui A, Ikeda M. Course of recovery from taste receptor disturbance. *Acta Otolaryngol* 2002; 546: 83 – 93
- 202 Sakai F, Yoshida S, Endo S, Tomita H. Double-blind, placebo-controlled trial of zinc picolinate for taste disorders. *Acta Otolaryngol* 2002; 545: 129 – 133
- 203 Yoshida S, Endop S, Tomita H. A double-blind study of therapeutic efficacy of zinc gluconate on taste disorders. *Auris Nasus Larynx* 1991; 18: 153 – 161
- 204 Mahajan SK, Prasad AS, Lambujon J, Abbasi AA, Briggs WA, McDonald FD. Improvement of uremic hypogeusia by zinc: a double-blind study. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1517 – 1521
- 205 Heckmann SM, Habiger S, Wichmann MG, Hummel T. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia: a double blinded controlled study. *Chem Senses* 2003; 28: E24
- 206 Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJ, Hummel T. Neurological aspects of taste disorders. *Arch Neurol* 2003; 60: 667 – 671
- 207 Deems DA, Yen DM, Kreshak AA, Doty RL. Spontaneous resolution of dysgeusia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 961 – 963
- 208 Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome BMS: double blind controlled study of alpha-lipoic acid thioctic acid therapy. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 267 – 269
- 209 Bull TR. Taste and the chorda tympani. *J Laryngol Otol* 1965; 79: 479 – 493
- 210 Bradley RM, Beidler LM. Saliva: Its role in taste function. In: Doty RL (ed). *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York, Basel: Marcel Dekker, 2003: 639 – 650
- 211 Bläker M, Kock K, Ahlers C, Buck F, Schmale H. Molecular cloning of human von Ebner's gland protein, a member of the lipocalin superfamily highly expressed in lingual salivary glands. *Biochem Biophys Acta Gene Struct Expression* 1993; 1172: 131 – 137
- 212 Van't Hof W, Blankenvoorde MFJ, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. The salivary lipocalin von Ebner's gland protein is a cysteine proteinase inhibitor. *J Biol Chem* 1997; 272: 1837 – 1841
- 213 Henkin RI, Lippoldt R, Bilstad J, Edelhoeh H. A zinc protein isolated from human parotid saliva. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 488 – 492

- ²¹⁴ Thatcher BJ, Doherty AE, Orvisky E, Martin BM, Henkin RI. Gustin from human parotid saliva is carbonic anhydrase VI. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250: 635–641
- ²¹⁵ Henkin RI, Martin BM, Agarwal RP. Efficacy of exogenous oral zinc in treatment of patients with carbonic anhydrase VI deficiency. *Am J Med Sci* 1999; 318: 392–404
- ²¹⁶ Henkin RI, Talal N, Larson AL, Mattern CFT. Abnormalities of taste and smell in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1972; 76: 375–383
- ²¹⁷ Weiffenbach JM, Fox PC, Baum BJ. Taste and salivary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 6103–6106
- ²¹⁸ Catalanotto FA, Sweeney EA. Oral Conditions affecting chemosensory function. In: Getchell ML, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JBJ (eds). *Smell and Taste in Health and Disease*. New York: Raven Press, 1991: 643–651
- ²¹⁹ Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 28–46
- ²²⁰ Fox PC. Salivary enhancement therapies. *Caries Res* 2004; 38: 241–246
- ²²¹ Ferraccioli GF, Salaffi F, de Vita S et al. Interferon alpha-2 IFN alpha 2 increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients: preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 367–371
- ²²² Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 943–951