

Riech- und Schmeckstörungen

AWMF Leitlinie 017/050

Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen- Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)

Weitere beteiligte wissenschaftliche Fachgesellschaften und Verbände (alphabetisch):

Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (federführend, DGHNO-KHC)

Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie (DRG)

Michael Damm 1, Thomas Hummel 2, Antje Hähner 3, Christian A. Müller 4, Önder Göktas 5, Boris A. Stuck 6, Antje Welge-Lüssen 7, Stefan Isenmann 8, Julia Vent 9, Thomas Kraus 10, Monika Probst 11, Markus Blankenburg 12, Sönke Langner 13, Barbara Carl 14

Die Leitlinie wurde von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen am 01.08.2023 verabschiedet.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Autoren:innen der DGHNO-KHC

- 1 Prof. Dr. med. Michael Damm (Leitlinienkoordinator), HNO-Privatpraxis Köln
- 2 Prof. Dr. med. Thomas Hummel (Stellvertretender Leitlinienkoordinator), Uniklinikum Dresden / Medizinische Fakultät TU Dresden
- 3 Prof. Dr. med. Antje Hähner, Uniklinikum Dresden / Medizinische Fakultät TU Dresden
- 4 Assoc. Prof. PD Dr. Christian A. Müller, HNO-Klinik, Medizinische Universität Wien;
- 5 Prof. Dr. med. Önder Göktas, HNO Zentrum am Kudamm Berlin;
- 6 Univ.-Prof. Dr. med. Boris A. Stuck, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Marburg
- 7 Prof. Dr. med. Antje Welge-Lüssen, HNO-Klinik Basel/Praxis Rheinfelden

Mandatsträger:innen der beteiligten Fachgesellschaften und Verbände

- 8 Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Isenmann (Mandatsträger DGN), Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie am St. Josef Krankenhaus Moers
- 9 Professor Dr. Dr. Julia Vent (Mandatsträgerin Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V), Praxisinhaberin, Köln
- 10 Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Kraus (Mandatsträger DGAUM), Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, RTWH Aachen
- 11 PD Dr. med. Monika Probst (Mandatsträgerin DGNR), Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie Klinikum rechts der Isar Technische Universität München
- 12 Prof. Dr. Markus Blankenburg (Mandatsträger DGKJ), Pädiatrie, Klinikum Stuttgart
- 13 Prof. Dr. med. Sönke Langner (Mandatsträger DRG), Radiologische Gemeinschaftspraxis Greifswald-Wolgast-Anklam, Greifswald
- 14 Prof. Dr. med. Barbara Carl (Mandatsträgerin DGNC), Klinik für Neurochirurgie, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden

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 Patient:innen mit Riechstörungen und Schmeckstörungen gegeben werden. Die Leitlinie richtet sich primär an HNO-Fachärzte:innen, aber auch an Neurologen:innen, Neurochirurgen:innen, Fachärzten:innen für Kinder- und Jugendmedizin, Arbeits- und Umweltmediziner:innen und dient zur Information für Allgemeinmediziner:innen, Hausärzte:innen und Internisten:innen.

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 Patient:innen verbessert werden. Durch die Komplexität dieser Zielsetzung entfallen die früheren Algorithmen in den AWMF-Leitlinien zu Riechstörungen und Schmeckstörung.

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“. 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 Konsentierung der Empfehlungen erfolgte in einem zweistufigen DELPHI-Verfahren.

Die Konsensstärke wurde nach der prozentualen Zustimmung wie folgt eingeteilt:

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

Bei dieser konsensbasierten Leitlinie (S2k) erfolgte die Verabschiedung und Feststellung der Stärke der Empfehlungen im formalen Konsensusverfahren, wobei eine Angabe von schematischen Empfehlungsgraden oder Evidenzgraden nicht vorgesehen war, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt. Der Grad einer Empfehlung wurde sprachlich ausgedrückt. Die Empfehlungsstärke wurde in die nachfolgenden Kategorien eingestuft:

- Soll – starke Empfehlung
- Sollte – Empfehlung
- Kann – offene Empfehlung.

Gendergerechte Sprache

Wir verwenden in dieser Leitlinie eine möglichst gendergerechte Sprache und haben uns für die Darstellung mittels Gender-Doppelpunkt (:) entschieden.

Inhaltsverzeichnis

1	Was gibt es Neues?	7
2	Riechstörungen (Dysosmien).....	7
2.1	Epidemiologie	7
2.2	Terminologie zu quantitativen und qualitativen Veränderungen des Riechvermögens	8
2.2.1	Quantitative Einstufung des Riechvermögens	8
2.2.3	Qualitative Störungen des Riechvermögens	10
2.2.4	Ortho- und retronasale Riechfunktion	11
2.3	Definition und ursachenbezogene Klassifikation von Riechstörungen	12
2.3.1	Sinunasale Dysosmien	12
2.3.2	Nicht-sinunasale Dysosmien.....	13
2.4	Basisdiagnostik bei Riechstörungen	20
2.5	Untersuchungsverfahren bei Riechstörungen	20
2.5.1	Psychophysische Testung der orthonasalen Riechfunktion	21
2.5.2	Psychophysische Testung des retronasalen Riechvermögens	24
2.5.3	Objektivierende Testung des Riechvermögens.....	25
2.5.4	Weiterführende Untersuchungsmöglichkeiten des Riechvermögens	25
2.6	Therapie von Riechstörungen	26
2.6.1	Sinunasale Riechstörungen	30
2.6.2	Nicht-sinunasale Dysosmien.....	45
3	Schmeckstörungen (Dysgeusien)	56
3.1	Epidemiologie	56
3.2	Terminologie zu quantitativen und qualitativen Veränderungen des Schmeckvermögens .	56
3.3	Definition und Klassifikation von Schmeckstörungen	57
3.4	Ursachen von Schmeckstörungen	58
3.5	Basisdiagnostik bei Schmeckstörungen.....	59
3.6	Untersuchungsverfahren bei Schmeckstörungen	60
3.6.1	Psychophysische Testung des globalen Schmeckvermögens.....	62
3.6.2	Psychophysische Testung des regionalen Schmeckvermögens	63
3.6.4	Gustatorisch evozierte Potenziale (GEP)	65
3.6.5	Weiterführende Diagnostik	65
3.7	Therapie von Schmeckstörungen	66
3.7.1	Zink	67
3.7.2	Weitere Therapieansätze	68
4	Literatur	70

5	Verschiedenes	94
5.1	Erstellungsdatum.....	94
5.2	Letzte Überarbeitung	94
5.3	Nächste Überprüfung geplant.....	94
5.4	Ansprechpartner.....	94

1 Was gibt es Neues?

Seit der letzten Überarbeitung wurden Riech- und Schmeckstörungen durch die Corona-Pandemie in das öffentliche Interesse gerückt. Auch hat unser Wissen über die Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen zugenommen. Daher wurde der aktuelle Wissensstand zu SARS-CoV-2 assoziierten Riech- und Schmeckstörungen und ein Kapitel zu Therapiemöglichkeiten mit Biologika in Hinsicht auf sinunasale Riechstörung ergänzt. Alle anderen Kapitel wurden ebenfalls überarbeitet und der aktuelle Wissensstand aus der neuen relevanten Literatur hinzugefügt.

Bei den Definitionen der quantitativen Einstufung von Dysosmien bzw. Dysgeusien sollten die Begriffe Anosmie und „funktionelle Anosmie“ bzw. Ageusie und „funktionelle Ageusie“ weitgehend synonym genutzt werden.

2 Riechstörungen (Dysosmien)

2.1 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 Patient:innen mit Riechstörungen in HNO-Kliniken behandelt werden (Damm et al., 2004). Die häufigsten Ursachen stellen dabei sinunasale Erkrankungen (53% durch Entzündungen der Nase bzw. der Nasennebenhöhlen, 19% durch respiratorische Störungen) mit 72% dar. In den Patient:innenkollektiven 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 sinunasalen 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). Laut einer annähernd identischen, bisher unveröffentlichten Umfrage (Michael Damm, persönliche Mitteilung) aus dem Herbst 2020 haben sich diese Werte insgesamt wenig verändert – allerdings lagen bei 6% aller Behandelten COVID-assoziierte Riechstörungen vor, womit der Anteil postviral bedingter Riechstörungen auf 18% anwuchs (sinunasale Ursachen 63%, postinfektiöse 12%, COVID-assoziierte 6%; traumatische 6%, idiopathische 5%, andere 8%).

2.2 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).

2.2.1 Quantitative Einstufung des Riechvermögens

Zu psychophysischen Tests des Riechvermögens erfolgten umfangreiche Standardisierungsmaßnahmen (Kobal et al., 2000, Hummel et al., 2007). Dadurch liegen Daten aus größeren Proband:innen- und Patient:innenkollektiven 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, Oleszkiewicz et al. 2019). Die Begriffe "Normosmie" und "Hyposmie" sind bezogen auf eine Gruppe gesunder Proband:innen im Alter zwischen 21-30 Jahren. Das Riechvermögen lässt jedoch mit zunehmendem Lebensalter nach (Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Daher kann bei der klinischen Beurteilung der/des einzelnen

Patienten:inn auch noch spezifischer das zu erwartende Riechvermögen der entsprechenden Altersgruppe in Betracht gezogen werden (Kobal et al., 2000, Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al. 2019). Das Riechvermögen der rechten und linken Nasenseite ist bei den meisten Menschen (weitgehend) symmetrisch ausgeprägt. Dies gilt auch für die Dysosmie bei quantitativen Riechstörungen, nur bei ca. 25% der Patient:innen finden sich deutliche Seitenunterschiede (Gudziol et al., 2007a, Welge-Lüssen et al., 2010).

Bei der Hyposmie besteht eine Gebrauchseinschränkung der Riechfunktion im Alltagsleben.

Die 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 bzw. eine vollständige Aufhebung des Riechvermögens.

Klinisch kann von der 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

Hyperosmie	Übernormale Funktion (sehr selten)
Normosmie	Normale Empfindlichkeit
Hyposmie	Verminderte Empfindlichkeit
Anosmie	Sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung („funktionelle Anosmie“), wobei eine sinnvolle Nutzung des Riechsinn im Alltag nicht möglich ist.

2.2.3 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; Pellegrino et al., 2021). 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; Liu et al., 2021).

Bei Phantosmien 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; Hong et al., 2012).

Qualitative Störungen des Riechvermögens kommen häufiger nach infektiösen 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). Quantitative Tests zur Erfassung von Parosmien befinden sich in der Entwicklung (z.B. Liu et al., 2020, Sekine et al., 2022). Qualitative Störungen des Riechvermögens bilden sich typischerweise nach Monaten bis Jahren wieder weitgehend zurück (Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Landis et al., 2010b, Isenmann et al., 2021).

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

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

2.2.4 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 moduliert, wie z.B. Appetit oder Hunger (Kadohisa 2013).

2.3 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.

2.3.1 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. In geringerer 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; Stuck et al., 2018; Fokkens et al., 2020).

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 konduktorischen 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., 2018 ; Bachert et al., 2020 ; Orlandi et al., 2016).

2.3.2 Nicht-sinunasale Dysosmien

2.3.2.1 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 Bemerken 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-sinusalen Riechstörungen (Damm et al., 2004, Deems et al., 1991, Seiden 2004). Sie werden nicht selten von Parosmien bzw. Phantosmien in verschiedener Ausprägung begleitet, von denen eine Vielzahl der Patient:innen berichten (Damm et al., 2013, Duncan et al., 1995b, Landis et al., 2010a, Landis et al., 2010b; Doty 2022; Pellegrino et al. 2021; Ohla et al. 2022).

Als auslösendes Agens postinfektiöser Riechstörungen werden neben Coronaviren (Doty 2022) 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 et al., 2006). Nachweis und Identifikation der Viren sind schwierig, da viele Patient:innen erst spät einen Arzt konsultieren (Hendriks 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, fehlende Rezeptorexpression) (Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Landis et al., 2005; Zazhytska et al., 2022). Der Riechverlust wird wahrscheinlich überwiegend durch eine direkte Schädigung der olfaktorischen Mucosa verursacht (Jafek et al., 1997, Jafek et al., 2002) und bei SARS-CoV-2 durch Befall der Stützzellen herbeigeführt („sustentacular cells“; Khan et al., 2021), was indirekt zu einem temporären oder dauerhaften Funktionsverlust führen kann (Isenmann et al., 2021). Histopathologische Untersuchungen von Biopsien der Riechschleimhaut konnten bei Patient:innen mit postinfektiösem Riechverlust vernarbte Regionen nachweisen, in denen das Riechepithel durch respiratorisches Epithel ersetzt wurde (Jafek et al., 2002; Khan et al., 2021). 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 Proband:innen 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; Isenmann et al., 2021).

2.3.2.2 Posttraumatische Riechstörungen

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

Dabei liegt den Riechstörungen nach einem Trauma möglicherweise 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 10-35% der Patient:innen mit posttraumatischen Riechstörungen kann das Riechvermögen teilweise wiederkehren (Sumner, 1964; Reden et al., 2006).

Bei 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 ein hohes Restriechvermögen, weibliches Geschlecht, jugendliches Alter, Nichtraucher, initiale Parosmie, keine Seitenunterschiede bei der Riechfunktion und möglich große Amplituden der ereigniskorrelierten 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).

2.3.2.3 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. Amitriptylin), Chemotherapeutika (z.B. Methotrexat), Psychopharmaka (z.B. Amphetamine), Sympathomimetika (z.B. chronischer Gebrauch lokaler vasokonstriktiver Substanzen) (Knecht et al. 1999), Mangan (Bowler et al., 2011), Lösemittel (Genter und Doty, 2019), Alkohol oder Zigarettenrauch (Frye et al., 1990, Vent et al., Am J Rhinol. 2003). 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 der Riechschleimhaut zerstört haben. Bei dem begründeten Verdacht auf eine berufliche Verursachung oder Mitverursachung einer Riechstörung muss gemäß § 202 SGB VII eine Verdachtsanzeige an die zuständige gesetzliche Unfallversicherung oder den zuständigen Gewerbearzt geschickt werden. Patient:innen müssen vom anzeigenden Arzt über die Verdachtsanzeige informiert

werden, eine Einwilligung ist nicht erforderlich (dies gilt jedoch nicht für Anzeigen nach § 9 Abs. 2 SGB VII).

2.3.2.4 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 Traumen, 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). Es sind allerdings auch Fälle mit vorhandenem Riechvermögen bei nicht vorhandenem Bulbus olfactorius beschrieben (Weiss et al., 2019). Am häufigsten ist die isolierte congenitale Anosmie; Schätzungen lassen eine Häufigkeit von etwa 1:8000 vermuten (Abolmaali et al., 2008). Andere Formen der kongenitalen 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 kongenitalen Anosmie finden sich beim Bardet-Biedl-Syndrom, Refsum-Syndrom, Usher-Syndrom oder der kongenitalen Schmerzsensitivität bei sodium voltage-gated channel alpha subunit 9 (SCN9A) Mutation (Hummel und Welge-Luessen, 2009b).

2.3.2.5 Riechstörungen im Rahmen von nicht-sinunasalen Grunderkrankungen

Definition: Riechstörungen, die einen deutlichen Bezug zu einer neurologischen, psychiatrischen oder internistischen Erkrankung haben.

Riechstörungen sind ein häufiges Begleitsymptom neurologischer Erkrankungen, wobei insbesondere die neurodegenerativen Erkrankungen mit olfaktorischen Störungen assoziiert sind. Sie finden sich bei über 90 % der Patient:innen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (Haehner et al., 2009) und werden hier als supportives diagnostisches Kriterium in der klinischen Diagnostik angesehen (Postuma et al., 2015). Dabei weist die Mehrzahl der

Patient:innen zum Diagnosezeitpunkt bereits eine ausgeprägte Hyposmie bzw. eine Anosmie auf, welche in seltenen Fällen durch eine Parosmie oder Phantosmie begleitet sein kann. Gegenwärtig wird angenommen, dass die olfaktorischen Störungen den motorischen Symptomen mitunter über zehn Jahre vorausgehen (Haehner et al., 2019; Roos et al., 2022). Daher muss zumindest bei einigen Patient:innen mit idiopathischem Riechverlust ein beginnendes idiopathisches Parkinson-Syndrom in Betracht gezogen und neurologisch abgeklärt werden (Haehner et al., 2019); dieses ist umso wahrscheinlicher, wenn weitere nicht-motorische Symptome wie Schlafstörungen und eine depressive Symptomatik sowie eine positive IPS-Familienanamnese vorliegen (Berg et al., 2013; Haehner et al., 2019). Atypische Parkinsonsyndrome sind seltener mit Riechstörungen vergesellschaftet. Bei der Multisystematrophie treten Riechstörungen in geringerem Maße auf, während Patient:innen mit progressiver supranukleärer Parese und kortikobasaler Degeneration nur eine leichte Einschränkung zeigen. Patienten mit Restless-Legs-Syndrom und essentiellen Tremor weisen ein fast uneingeschränktes Riechvermögen auf (Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Krismer et al., 2017).

Schwerwiegende Riechstörungen finden sich ebenfalls bei der Lewy-Body-Demenz, der frontotemporalen Demenz und der Alzheimer-Demenz (Doty und Hawkes, 2019). Die Riechstörung ist bei der Alzheimer-Demenz ebenfalls ein Frühsymptom der Erkrankung und bereits bei Patient:innen mit leichten kognitiven Störungen (Mild Cognitive Impairment) nachzuweisen, wobei Einschränkungen in der Geruchsidentifikation einen aussagekräftigen Prädiktor für die Konversion zur Demenz darstellen (Conti et al., 2013).

Die Huntington-Erkrankung ist mit einer mittelgradigen Hyposmie assoziiert (Nordin et al. 1995). Patient:innen mit spinocerebellärer Ataxie und mit Friedreich-Ataxie zeigen leicht- bis mittelgradige Riechstörungen (Doty und Hawkes, 2019). Eine Riechstörung wird ebenfalls bei Motoneuronerkrankungen (Doty und Hawkes, 2019) und bei Patient:innen mit Myasthenia gravis beobachtet (Leon-Sarmiento et al., 2013).

Riechstörungen finden sich in der Neurologie ebenfalls bei 20-45% der Patient:innen mit Multipler Sklerose (Lucassen et al., 2016; Printza et al., 2022) sowie bei Temporallappenepilepsie, hier auch insbesondere in den Anfällen mit unangenehmen Geruchshalluzinationen (die den früher benutzten Begriff "Kakosmie" am ehesten begründeten) (Kohler et al. 2001). In der Psychiatrie kommen Riechstörungen bei den häufigen affektiven Erkrankungen, insbesondere bei Patient:innen mit einer akuten

depressiven Episode (Negoiias et al., 2010) und bei SchizophreniePatient:innen (Moberg et al., 2014) vor.

Neben neurologischen Ursachen von Riechstörungen finden sich zahlreiche internistisch bedingte Riechstörungen, z.B. im Zusammenhang mit kompliziertem Diabetes mellitus Typ II (Naka et al. 2010), Nierenerkrankungen (Frasnelli et al., 2002), Lebererkrankungen (Temmel et al., 2005) oder Schlafapnoe (Siegel et al., 2021). – für die Sicherung der Grunderkrankung wäre eine entsprechend fachärztliche Diagnostik anzuraten.

Tabelle 3 Ausprägung von Riechstörungen bei neurologischen Erkrankungen

Riechverlust (charakteristische Ausprägung)	Erkrankung	Besonderheiten
Leichtgradig (Norm- bis Hyposmie)		
leicht	Atypische Parkinson-Syndrome: Multisystematrophie Progressive supranukleäre Ophthalmoplegie Corticobasale Degeneration	
kein bis moderat	Multiple Sklerose	
leicht bis moderat	Leichte Kognitive Störung (mild cognitive impairment)	Identifikationsdefizit prädiktiv für Konversion zur Demenz
leicht bis moderat	Temporallappenepilepsie	Einschränkungen insbesondere bei Identifikation und Diskrimination
Mittelgradig (Hyposmie)		
	Motoneuronerkrankungen (Amyotrophe Lateralsklerose)	
	Myasthenia gravis	
	Huntingtonsche Erkrankung	
Ausgeprägt (deutliche Hyposmie bzw. Anosmie)		
	Idiopathisches Parkinson-Syndrom	Typisches Frühsymptom, von Patienten häufig nicht bemerkt
	Alzheimer-Demenz, Lewy-Body-Demenz, Frontotemporale Demenz	Typisches Frühsymptom bei Alzheimer-Demenz
Sehr variabel		
Normosmie bis Anosmie	Familiäre Parkinson-Syndrome (z.B. Mutationen an den Genorten Leucinreicher-Repeat-Serin/Threoninkinase2 (LRRK2) oder Phosphatase and Tensin homolog induced kinase-1 (PINK-1)	Unterschiedliche Ausprägung bei einzelnen Genorten

2.3.2.6 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.

2.4 Basisdiagnostik bei Riechstörungen

Zur Basisdiagnostik zählt eine allgemeine und spezifische Anamnese (auslösende Ereignisse, zeitliche Entwicklung, begleitende Symptome, relevante Erkrankungen / Operationen / 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)).

2.5 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 (Juli 2022: 415 Publikationen in der Medline im Rahmen der Suche: „'Sniffin' Sticks' (Austria or Germany or Switzerland)“; im Gegensatz dazu nur 18 Treffer bei der Suche: „UPSIT (Austria or Germany or Switzerland)“). Auch in der deutschsprachigen Neurologie wird vorzugsweise der Sniffin' Sticks Test im Rahmen der Früherkennung und Diskriminierung des idiopathischen parkinson-Syndroms eingesetzt (Krismer et al., 2017). Die vorliegende Darstellung fokussiert 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 älteren Literatur, werden aber bei neu eingeführten Riechtests typischerweise mit gezeigt (Sorokowska et al., 2015; Nakanishi et al. 2022).

2.5.1 Psychophysische Testung der orthonasalen Riechfunktion

2.5.1.1 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 von Patient:innen 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 Patient:innen 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 von Patient:innen 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)). In den Jahren 2021 und 2022 wurden außerdem als Folge der SARS-CoV2 Pandemie eine Reihe neuartiger Riechtests publiziert, deren Wert sich allerdings erst in der Praxis darstellen muss (z.B. Nakanishi et al. 2022; Snitz et al. 2022; Weir et al. 2022; Parma et al. 2021; Sekine et al. 2022; Hunter et al. 2023).

2.5.1.2 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 für Verlaufsuntersuchungen sinnvoll. Dazu gehören

- (1) 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 Zernecke 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 Patient:innendaten) 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; Sorokowska et al. 2015). Interessanterweise liegt nur für diesen Test eine Publikation vor, in der die klinische Bedeutung von Änderungen des Testergebnisses explizit untersucht wurde (Gudziol et al., 2006). Ebenso wurden Randbedingungen der Testanwendung gründlich exploriert (z.B. Sorokowska et al., 2015b; Walliczek-Dworschak et al. 2016).

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 mikroverkapselt auf Papier aufgebracht werden (Doty, 1995). Diese Mikro kapseln 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 der/dem Patient:in 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) nach Cain (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 eindruckbare 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 ascendierenden Konzentrationen, sowie die geringe Anzahl von Duftstoffen, die in der Identifikationsaufgabe verwendet werden (Hummel et al., 1997). Der Test kann nicht von Patient:innen 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 angebotenen destillierten 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 $r=0,36$ (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 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.

2.5.2 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; Prem et al. 2022). 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 Patient:innen, 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 Überprüfung des retronasalen Riechens sinnvoll erscheint (Landis et al., 2005b, Gudziol et al., 2007).

2.5.3 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 Hyposmie 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).

2.5.4 Weiterführende Untersuchungsmöglichkeiten des Riechvermögens

Die Durchführung der funktionellen Magnetresonanztomographie nach olfaktorischer Aktivierung (Kettenmann et al., 2001; Zang et al. 2021) sowie die Ableitung von Elektro-Olfaktogrammen (Lapid und Hummel, 2013) spielen 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 Patient:innenversorgung 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. 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, Candy-Smell-Test). Nachteilig bleibt bei den meisten heute verfügbaren psychophysischen Testverfahren die bislang unbefriedigende statistische Überprüfung hinsichtlich der Test-Retest-Reliabilität in der Literatur (z.B. durch Äquivalenztests oder Bland-Altman-Diagramme). Ergänzende Studien zur Testmethodik erscheinen zukünftig notwendig.

(Starker Konsens)**2.6 Therapie von Riechstörungen**

Der Patient:innenberatung 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; Landis et al. 2009; Philpott et al., 2021). Hierzu zählen insbesondere Aufklärungen über Sicherheitsaspekte: z.B., dass ausgetretenes Gas und Brandrauch 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, Riechtraining, Akupunktur). Chirurgische Maßnahmen zielen ganz überwiegend auf eine Verbesserung von sinunasalen Grunderkrankungen ab (Damm et al., 2004).

Riechstörungen können sich spontan bessern. Bei bereits längerer Zeit bestehenden 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). Bei der Delta-Variante der SARS-CoV 2 assoziierten Riechstörungen kommt es typischerweise während der akuten Infektion zu einem kompletten Riechverlust, der sich dann bei einem Großteil der Patient:innen nach kurzer Zeit wieder bessert. Etwa 6 Monate nach einem Corona-bedingten Infekt berichten mehr als 80% der Betroffenen von einer weitgehenden Erholung (Isenmann et al., 2021). Die Omicron-Variante scheint deutlich weniger Riechstörungen zu verursachen (Boscolo-Rizzo et al., 2022).

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 sinunasalen Riechstörungen durch einen Rückgang der Entzündung, Damm et al., 2013, Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Hintergrund bei Corona-bedingten, nur Tage bzw. Wochen andauernden Riechverlusten scheint die Schädigung der Stützzellen in der Riechschleimhaut zu sein (Brann et al., 2000). Erholen sich die Stützzellen wieder, erholt sich das Riechvermögen. Im Laufe dieses Infektgeschehens kommt es aber offenbar auch häufig zu einem Untergang der olfaktorischen Rezeptorneurone, die dann aus den Basalzellen neu gebildet werden können (Khan et al., 2021).

Auch wenn bislang keine detaillierten Daten zu Spontanremissionsraten bei Riechstörungen anderer Ursachen vorliegen, sind spontane Verbesserungen in vielen Gruppen anzunehmen. Ausnahmen stellen progrediente neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere M. Parkinson und M. Alzheimer dar. Aufgrund der unzureichenden Abgrenzungsmöglichkeit gegenüber natürlichen Heilungsprozessen können Therapieergebnisse aus unkontrollierten Studien (z.B. Fallberichte, 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^(R), Cochrane Library^(R), 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 Evidence based Medicine (Mai 2001, überarbeitet 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 (Fallberichte, unkontrollierte 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, sodass bei größeren Stichprobenumfängen auch kleinere Effekte zur Ablehnung der Nullhypothese führen. In diesem Sinne wurden auch die Fallzahlen 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 Proband:innen 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 Proband:innen pro Gruppe benötigt, um den vorgenannten Effekt nachzuweisen. Zum Nachweis eines Effektes von 0,3 ist hingegen eine Fallzahl von 175 erforderlich. Bei einem Effekt von 0,2 wäre ein Stichprobenumfang von 252 notwendig. Die vorgenannten Fallzahlabeschätzungen wurden gemäß den Vorschlägen von Dupont et al. berechnet (Dupont et al., 1990). Bei Anwendung nichtparametrischer 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 können. Wenn es sich bei der Riechstörung nicht um Hauptzielparameter handelte, sind die Studien, und somit möglicherweise auch die Fallzahlen, überhaupt nicht auf das Entdecken eines signifikanten Effekts in diesen Parametern ausgelegt. Letztlich bleibt

dann unklar, ob die Nicht-Signifikanz durch die geringe Fallzahl (bei in Wirklichkeit vorhandenem Effekt) oder durch das Nichtvorliegen eines Effektes bedingt ist. 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., 2020, Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Klimek et al., 1997b, Pade et al., 2008, Strutz et al., 2009, Stuck et al., 2018). Die Indikationsstellung für einen operativen Eingriff muss letztlich 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., 2020, Stuck et al., 2018), wurden keine Empfehlungen zur Durchführung von operativen Maßnahmen in dieser Leitlinie ausgesprochen.

2.6.1 Sinunasale Riechstörungen

2.6.1.1 Akute Rhinitis und akute Rhinosinusitis

Riechstörungen gehören zu den Kardinalsymptomen der akuten Rhinosinusitis (Damm et al., 2004, Damm 2009, Fokkens et al., 2020, Stuck et al., 2018). 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., 2020, Stuck et al., 2018). Das EPOS gibt stratifizierte Empfehlungen (z.B. virale versus bakterielle akute Rhinosinusitis) zum Einsatz von Antibiotika, Steroiden, Salzpülungen, Antihistaminika, Ipratropiumbromid, Probiotika und anderen Therapieansätzen (Fokkens et al., 2012 und 2020).

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, ist ein weiterführende Differenzialdiagnostik angezeigt (DD insbesondere postinfektiöse Riechstörung) (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., 2020). 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)

2.6.1.2 Chronische Rhinosinusitis

Für die Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit und ohne Polyposis nasi liegen ebenfalls evidenzbasierte Empfehlungen in der AWMF-Leitlinie „Rhinosinusitis“ (Stuck et al., 2018) und in dem europäischen Positionspapier EPOS vor (Fokkens et al., 2020). Pathophysiologisch und pathoätiologisch differenzieren die Autoren zwischen der chronischen Rhinosinusitis ohne und mit Nasenpolypen (Polyposis nasi et sinuum), so dass für die beiden Erkrankungen getrennte Empfehlungen gegeben werden. Für die chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen bei Erwachsenen werden topische Steroide und die nasale Anwendung von Salzlösungen empfohlen, eine weitere schwache Empfehlung mit geringerem Empfehlungsgrad findet sich zur Langzeittherapie mit Clarithromycin bei Versagen der Standardtherapie. Für die Behandlung der Polyposis nasi (CRSsNP und CRScNP: chronic rhinosinusitis cum / sine, chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) bei Erwachsenen werden ebenfalls topische Steroide und die nasale Anwendung von Salzlösungen, darüber hinaus die adaptive Desaktivierung bei Rezidiven und ASS-Überempfindlichkeit. Weitere Empfehlungen finden sich im EPOS auch zu chirurgischen Therapiestrategien und zu dem Vorgehen stratifiziert nach dem Lebensalter (Auftreten der vorgenannten Erkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Fokkens et al., 2020)). Darüber hinaus liegt eine Aktualisierung des Kapitels zur Therapie der Chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi mit Biologika der Leitlinie „Rhinosinusitis“ vor, welches auf nach dem Prinzip einer „living guideline“ auf einem S3-Niveau aktualisiert wurde. Hierin finden sich starke Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) zur Behandlung der Polyposis nasi mit Biologika in definierten Konstellationen.

(AWMF-Leitlinie Rhinosinusitis <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-049>).

In der eigenen Literaturanalyse konnten wenige 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 Patient:innen mit sinunasalen Riechstörungen (Polyposis nasi und chronische Rhinosinusitis) auf die Symptomselbsteinschätzung untersucht haben. Häufig wurden in den Studien unterschiedliche Dosierungen von Kortikoidnasenspray 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 sinunasalen Riechstörungen anhand von Symptomselbsteinschätzungen ein Evidenztyp IIb erreicht wird (Evidenztypen von nach Oxford Center for Evidence based Medicine (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, Shu et al. 2012).

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 Patient:innen mit schwerer Polyposis nasi et sinuum, die

entweder 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., 2020) 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 randomisierten kontrollierten Studien (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 Proband:innen 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 Rhinosinusitis 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) Proband:innen 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 Nasennebenhöhlenoperation bei Patient:innen 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 demgegenüber 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 erhalten hatten, 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 niedrigem 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 erscheinen 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 (Kroflic et al., 2006), 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., 2020, Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Klimek et al., 1997b, Pade et al., 2008, Schrieffer et al., 2013, Strutz et al., 2009, Stuck et al., 2012, Welge-Lüssen et al., 2009). Bei einem chirurgischen Vorgehen ist zu beachten, dass Nasenoperationen auch mit einem Risiko der Verschlechterung der Riechfunktion einhergehen können (Damm et al., 2003, Fokkens et al., 2020, Hummel und Welge-Luessen, 2009b, Pade et al., 2008, Strutz et al., 2009, Stuck et al., 2018).

Monoklonale Antikörper (Biologika) sind eine Klasse von Medikamenten, die zunehmend zur Behandlung einer Chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi eingesetzt werden und damit auch bei entsprechenden entzündlich bedingten Riechstörungen (AWMF Leitlinie Rhinosinusitis (Pfaar et al. 2023), Fokkens et al. 2020).

Dupilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen die Alpha-Untereinheit von Interleukin (IL)-4, der die IL-4- und IL-13-Signalgebung hemmt, und ist für die Anwendung bei CRSwNP (Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, Polyposis nasi et sinuum) zugelassen. Bereits in einer Studie aus 2016 konnten Bachert et al. im Rahmen einer multizentrischen Placebo-kontrollierten Studie an 60 Patient:innen zeigen, dass sich die Geruchsidentifikation (gemessen am UPSIT) nach 16 Wochen Dupilumab (600mg Startdosis und 300mg wöchentlich) signifikant besserte (Bachert et al., 2016). Bachert und Kollegen berichteten 2019 über Ergebnisse von weiteren Studien in dieser Indikation (LIBERTY NP SINUS-24 und LIBERTY-NP SINUS-52, zwei multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte

Parallelgruppen-Phase-3- Studien mit Dupilumab 300 mg alle zwei Wochen bei Patient:innen mit schwerer CRSwNP) (Bachert et al. 2019). Anhand von Geruchsidentifikationstests (UPSIT) und Selbsteinschätzungen konnte das signifikant verbesserte Riechvermögen im Vergleich zu den Kontrollen nach 24 und 52 Wochen gezeigt werden. Diese olfaktorischen Ergebnisse wurden 2022 von Mullol und Kollegen genauer untersucht, die eine gepoolte Analyse der 724 Patient:innen in den beiden Studien durchgeführt haben (Mullol et al. 2022). Sie zeigten in der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine schnelle (subjektive Verbesserung der Werte bis zum 3. Tag) und anhaltende Verbesserung der Riechfunktion (mittlere UPSIT-Score-Verbesserung von 10,5 nach 24 Wochen). Diese Ergebnisse waren unabhängig von verschiedenen potenziellen Störfaktoren, wie z. B. Krankheitsdauer, früheren Operationen und zusätzlichen Atemwegserkrankungen.

Omalizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der an frei zirkulierendes IgE bindet und so die Expression von IgE-Rezeptoren auf Mastzellen, dendritischen Zellen und basophilen Zellen verringert und dadurch deren Aktivierung hemmt. 2010 führten Pinto und Kollegen eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie an 14 Patient:innen mit behandlungsrefraktärer CRS durch (Behandlung n=7, Kontrolle n=7) (Pinto et al. 2010). Nach 6-monatiger Behandlung mit Omalizumab gab es im Vergleich zu den Kontrollen keine signifikante Verbesserung der UPSIT-Ergebnisse. 2013 führten Gevaert et al. ebenfalls eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie durch (24 Patient:innen mit CRSwNP, Behandlung n=16, Kontrolle n=8) (Gevaert et al. 2013). Sie zeigten signifikant verbesserte subjektive Symptomwerte für „Geruchsverlust“ in der Behandlungsgruppe, untersuchten die Riechfunktion jedoch nicht mit psychophysischen Instrumenten. In einer aktuelleren Arbeit von Gevaert et al. aus 2020 (POLYP 1 und 2) mit einem größeren Kollektiv konnte jedoch eine Verbesserung des UPSIT nach 24-wöchiger Therapie mit Omalizumab mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo gezeigt werden (Mittelwertunterschied zwischen beiden Gruppen im Vergleich zum Basiswert für den UPSIT 3,86) (Gevaert et al. 2020).

Mepolizumab ist ein monoklonaler Anti-IL5-Antikörper, der die Differenzierung und das Überleben von eosinophilen Granulozyten stört. In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie zeigten Bachert und Kollegen nach 25-wöchiger Behandlung mit Mepolizumab (zusätzlich zu intranasalen Kortikosteroiden) bei Patient:innen mit CRSwNP (Behandlung n=42, Kontrolle n=32) signifikant verbesserte subjektive

Geruchswerte) (Bachert et al. 2017). Es gab jedoch keine signifikante Verbesserung der Geruchsidentifikationswerte (12-Punkte-Screeningtest - Sniffin-Sticks). In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie an 30 Patient:innen mit Kortikosteroid-refraktärer CRSwNP zeigten Gevaert et al. eine lang anhaltende Verbesserung der subjektiven Riechfunktion nach der Behandlung mit Mepolizumab. Diese Verbesserung erreichte jedoch im Vergleich zu den Kontrollen keine statistische Signifikanz, und es wurden auch keine psychophysischen Tests durchgeführt (vgl. Mullol et al. 2022).

Trotz bislang noch überschaubarer Datenlage lässt sich zusammenfassend feststellen, dass sich in den Studien mit repräsentativem Stichprobenumfang und validierter psychophysischer Olfaktometrie klare Therapieeffekte auf das Riechvermögen durch Biologika erkennen lassen (insbesondere für Dupilumab). Die Therapieeffekte auf das Riechvermögen bleiben möglicherweise zum Teil 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 mit und ohne Nasenpolypen soll ein evidenzbasierter, leitliniengerechter Therapieversuch zur Verbesserung der Grunderkrankung erfolgen.

Hierzu stehen stratifizierte und evidenzbasierte Empfehlungen (zum Teil auf höchstem Evidenzniveau) aus der aktualisierten deutschen Leitlinie und 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.

Sofern eine Therapie der Grunderkrankung mit Biologika erwogen wird, sollte zunächst Dupilumab (oder ggf. auch Omalizumab, möglicherweise aber kleinere Effekte) zum Einsatz kommen, wenn die Behandlung der Riechstörungen im Vordergrund steht.

(Starker Konsens)

2.6.1.3 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). Im 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 Patient:innen führt, die olfaktorische Dysfunktion aber mit dem Schweregrad der Erkrankung zunehmen kann. Mit anderen Worten sind Riechstörungen bei Patient:innen mit persistierender/perennialler allergischer Rhinitis wahrscheinlich stärker als bei intermittierender/saisonaler allergischer Rhinitis. Eine multizentrische Studie konnte zeigen, dass in einer Kohorte von über 1200 Kindern mit unbehandelter allergischer Rhinitis im Alter von 6-12 Jahren, 44% der Kinder eine Riechstörung angaben (Langdon et al., 2016). Dabei war die Häufigkeit bei Kindern mit persistierender Rhinitis signifikant höher als bei Kindern mit intermittierender allergischer Rhinitis. Je schwerer die Rhinitis-Symptome bei den Kindern ausgeprägt waren und je länger die Krankheit bestand, desto ausgeprägter war auch der Riechverlust.

Bei der allergischen Rhinitis wurde der Therapieeffekt von topischen und systemischen Antihistaminika, topischen Kortikosteroiden 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 Levocetirizin, 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 Proband:innen 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 Patient:innen 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 je 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 eine nicht ausreichende Wiederholbarkeit

aufweist, wurde ebenfalls durchgeführt, blieb aber (erwartungsgemäß) ohne signifikante Verbesserung.

In einer multizentrischen Beobachtungsstudie von Klimek et al. zeigte ein Nasenspray mit der Wirkstoffkombination eines Kortikosteroids (Fluticason-propionat) und eines Antihistaminikums (Azelastin) eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens bei 47 Patient:innen mit persistierender allergischer Rhinitis. (Klimek et al., 2017) Dabei erfolgte die Erfassung des Riechvermögens mit dem SDI zu Beginn der Behandlung sowie nach 1 und 3 Monaten. Neben dem Riechvermögen besserte sich auch die subjektive Selbsteinschätzung der nasalen Symptome.

Die Wirksamkeit des Leukotrien-Antagonisten Montelukast im Vergleich zu Mometason furoat bei Patient:innen mit allergischer Rhinitis wurde in einer Studie von Dalgic et al. untersucht. (Dalgic et al., 2017) Dabei fanden die Autoren in einer prospektiven, randomisierten Parallelgruppen-Studie mit drei Armen (Montelukast vs. Mometason furoat vs. Montelukast und Mometason furoat) lediglich in den Gruppen von Patient:innen, die Mometason furoat erhielten eine signifikante Verbesserung der mittels Sniffin` Sticks gemessenen Riechleistung. Einschränkend muss angemerkt werden, dass lediglich 10 bis 11 Patient:innen pro Studienarm eingeschlossen wurden.

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 mit Hilfe 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 Proband:innen 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.

Eine Studie von Shin und Mitarbeitern untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D Serumspiegel und dem Riechvermögen bei Kindern. (Shin et al., 2021) Dazu wurden 512 Kinder im Alter von 10-12 Jahren mittels Schwellentest der Sniffin` Sticks Testbatterie

untersucht. Dabei zeigte sich, dass Kinder mit reduziertem Riechvermögen auch über einen verringerten Vitamin-D Serumspiegel verfügten. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Studie als Querschnittstudie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde. Außerdem konnte durch die Studie weder die Frage beantwortet werden, ob bei einer Substitution von Vitamin-D eine Verbesserung des Riechvermögens zu erwarten wäre, oder wie der beobachtete Zusammenhang erklärt werden könnte.

Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass die Ergebnisse der meisten Studien aufgrund von methodischen Schwächen (insbesondere inadäquate Stichprobengröße; Studiendesign) eine sichere Beurteilung möglicher Therapieeffekte 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)**2.6.1.4 Andere Rhinitis-Formen**

Die nicht-allergische Rhinitis ist ein Überbegriff für verschiedene Rhinitisformen, die häufigste Form ist die sogenannte idiopathische Rhinitis (Übersichten bei (Bernstein 2013b, Bernstein 2013c, Settipane et al., 2001, Settipane 2011, Settipane 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, Settipane et al., 2001, Settipane 2011, Settipane et al., 2013). Die Wahrnehmung von Gerüchen kann bei Betroffenen Rhinitissymptome auslösen (gustatorische Rhinitis (Bernstein et al., 2011b, Bernstein 2013a, Settipane et al., 2013)). Nur ein Teil der Studien hat die Effekte der Medikation auf das Riechvermögen bei Patient:innen mit nicht allergischer Rhinitis untersucht (Bernstein 2013c, Long et al., 2002, Settipane 2011, Settipane 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 Patient:innen 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, verschleimter Rachen [„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 Patient:innen 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 Patient:innen mit nicht allergischer Rhinitis auf das Riechvermögen verzeichnen (Gehanno et al., 2001). Demgegenüber steht die Untersuchung von Klimek et al. (2017), die bei 47 Patient:innen mit perennialer allergischer Rhinitis nach Therapie mit Azelastin (1 Sprüstoß pro Seite, 2mal täglich, für 3 Monate) einen signifikanten Effekt auf das Riechvermögen gemessen mit Selbstbewertungen und Sniffin' Sticks Riechtests zeigen konnten. Topische Kortikoide 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 Patient:innen 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 Proband:innen 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; Van Gerwen et al. 2021). 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 Aerosolen ausgelöst werden, exakte epidemiologische Daten zur Häufigkeit bzw. dem Ausmaß von Riechstörungen, therapeutische 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)**2.6.2 Nicht-sinunasale 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).

2.6.2.1 Postinfektiöse Dysosmie

Bei etwa einem Drittel der Patient:innen mit länger dauernden 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). Bei der Delta-Variante der SARS-CoV 2 assoziierten Riechstörungen kommt es typischerweise während der akuten Infektion zu einem kompletten Riechverlust, der sich dann bei einem Großteil der Patient:innen nach kurzer Zeit wieder bessert. Etwa 6 Monate nach einem Corona-bedingten Infekt berichten mehr als 80% der Betroffenen von einer weitgehenden Erholung (Isenmann et al., 2021). Bei den Patient:innen mit einer länger andauernden Riechstörung kommt es erst im Lauf von Monaten und Jahren zu einer teilweisen Besserung (Trecca et al. 2022; Tan et al. 2022).

Die Regenerationsfähigkeit der Riechrezeptorzellen soll mit dem Alter und der Dauer der Erkrankung negativ korrelieren. D.h., jüngere Patient:innen haben möglicherweise größere Chancen, dass es zu einer spontanen Verbesserung kommt (Hummel und Welge-Luessen, 2009b; Isenmann et al., 2021). 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; Tan et al. 2022).

Bei postinfektiösen Riechstörungen wurden verschiedenste medikamentöse Therapieansätze untersucht (Übersichten bei Patel et al. 2022, Hura et al. 2020; Hummel et al. 2017). Im Folgenden sollen einige dieser Untersuchungen dargestellt werden.

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 sinunasalen 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. (2008) untersuchten in einer retrospektiven Studie die Wirksamkeit von systemischen und topischen Kortikosteroiden bei Riechstörungen verschiedener Ursachen (Gesamt n = 89, Evidenztyp III). Die Proband:innen mit postinfektiöser Dysosmie (n = 30) verbesserten sich zu 50% auf die Gabe von niedrig dosiertem oralem 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 Riechstörungen (Damm et al., 2013, Stenner et al., 2008). In einer retrospektiven Untersuchung von Hintschich et al. (2022) konnte hingegen kein Effekt einer Behandlung von Mometason-Nasenspray zusammen mit Riechtraining (n=40) im Vergleich zu alleinigem Riechtraining (n=46) bei Patient:innen mit COVID-assoziiertem Riechverlust gezeigt werden.

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 Ginkgo Biloba) eine Verbesserung der Riechleistung im BTT/CCCRC-Identifikationstest beobachtet wurde (der Schwellentest 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 Proband:innen 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 Proband:innen 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 einfach-verblindeten placebokontrollierten RCT mit 106 Studienteilnehmern, darunter auch 45 Proband:innen mit postinfektiöser Riechstörung (Evidenztyp IIb). Das Therapieergebnis wurde mittels Bestimmung der Wahrnehmungs- und Erkennungsschwellen für Pyridin, Nitrobenzen und 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 Patient:innen mit Dysosmien unterschiedlicher Ursachen (postinfektiös n = 184, postraumatisch 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 einer 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 Proband:innen mit postinfektiöser (n = 21), idiopathischer (n = 18) und Dysosmie anderer Ursache

(posttraumatisch, toxisch, postoperativ, u.a.) über 6 bis 12 Wochen in unterschiedlichen Dosen (Evidenztyp IV). Die Therapieeffekte wurden mittels einer Selbsteinschätzung und eines nicht validierten Testverfahrens 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 zur vollkommenen Erholung“ bei 38 der 56 Proband:innen berichtet, in der Gruppe der postinfektiösen Riechstörungen verbesserten sich 16 von 21 Proband:innen.

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 Verumtherapie dem Placeboarm nicht überlegen. Kritisch anzumerken ist, dass der Stichprobenumfang zum Erkennen von kleinen bis mittleren Therapieeffekten nicht ausreichend war (kein Wirkungsnachweis, Evidenztyp IIb).

Eine retrospektive Untersuchung (Hummel et al. 2017) an insgesamt 171 Patient:innen zur Wirksamkeit von topischem Vitamin A (10.000 i.E. über 8 Wochen) zusammen mit Riechtraining (s.u.) bei Patient:innen mit postviralen und postinfektiösen Riechstörungen zeigte eine signifikante Besserung (Vergleich zwischen Riechtraining und Riechtraining plus Vitamin-A-Anwendung: Besserung bei 23% bzw. 37%).

Hummel et al. (Hummel et al., 2002) prüften auch die Wirksamkeit einer 4-monatigen Gabe von Alpha-Liponsäure (600 mg/d) an 23 Proband:innen mit postinfektiöser Dysosmie in einer unkontrollierten Studie mit dem Sniffin' Sticks-Test (Evidenztyp IV, kleiner Stichprobenumfang). Ein Anstieg des SDI-Wertes um mindestens 5,5 Punkte wurde bei 61 % der Studienteilnehmer beobachtet und erschien damit höher als die aus der Literatur zu erwartenden Spontanremissionsrate (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 Proband:innen mit postinfektiöser Dysosmie (placebokontrollierte RCT). Hier muss kritisch angemerkt werden, dass die Anzahl der Proband:innen in den Therapiearmen zu klein war, um sicher kleine bis mittlere Effekte zu

erkennen (kein Wirkungsnachweis, Evidenztyp IIb). Eine Wirksamkeit gegenüber 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 Patient:innen (postinfektiös: n = 97, allergische Rhinitis n = 97, posttraumatisch 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. (2012b) die Wirksamkeit einer nasalen Anwendung von Theophyllin im Vergleich mit einer oralen Applikation an 10 Proband:innen mit Hyposmie (Ursache: postinfektiös, posttraumatisch, allergische Rhinitis, Evidenztyp IV). Die nasale Applikation von Theophyllin über 4 Wochen verbesserte das Riechvermögen bei 8 von 10 Proband:innen. 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 Proband:innen mit postinfektiöser Riechstörung. Die Kombination aus Akupunktur plus TCM war signifikant wirksamer im Sniffin' Sticks-Test (Evidenztyp III; s.a. Drews et al. 2021). Weitere Studien zu Akupunktur liegen lediglich bei normosmischen Proband:innen vor (Anzinger et al., 2009, Tanaka et al., 1999).

Zur möglichen Wirksamkeit von topischem Natrium-Citrat liegen verschiedene Untersuchungen vor, die insgesamt auf einen schwachen Effekt des Natrium-Citrats hindeuten (Panagiotopoulos et al. 2005; Whitcroft et al. 2016, 2017, 2021; Philpott et al. 2017). Diese Effekte sind möglicherweise für andere chelatbildende Substanzen wie Nitrilo-Triacetat-Natrium oder Pyrophosphat-Natrium deutlich stärker (Abdelazim et al. 2022a; Abdelazim et al. 2022b).

Riechtraining wurde von mehreren Studien bei der postinfektiösen Dysosmie untersucht (Hummel et al., 2009a; Sorokowska et al. 2017). Die Ergebnisse einer prospektiven Interventionsstudie von Hummel et al. (Hummel et al., 2009a) zeigten bei 24 Proband:innen mit postinfektiösem Geruchsverlust, dass ein 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 Proband:innen 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; Kim et al. 2019).

Damm et al. führten eine randomisierte, pseudo placebokontrollierte (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 Proband:innen mit postinfektiöser Riechstörung durch (Damm et al., 2013). Die Teilnehmer wurden in zwei Gruppen randomisiert, die Riechtraining mit überschwelligen bzw. schwelennahen Duftstoffkonzentrationen durchführen. Nach 18 Wochen erfolgte ein Cross-over, insgesamt trainierten die Proband:innen 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 Patient:innen, deren postinfektiöse Riechstörung kürzer als ein Jahr vorbestand, wurde das Ergebnis noch deutlicher. 63% der Patient:innen 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 Proband:innen 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 Proband:innenzahl 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 Proband:innen 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 Proband:innen 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.

Eine Übersicht zur Wirksamkeit von Riechtraining bei Riechstörungen findet sich bei Sorokowska et al. (2017), Helman et al. (2022) sowie auch bei Patel et al. (2021) – die Anwendung bei postviralen und mit Einschränkung auch bei posttraumatischen Riechstörungen wird in diesen Übersichten empfohlen.

Hinsichtlich der Therapie bei SARS-CoV 2 assoziierten Riechstörungen gibt es seit 2020 eine Vielzahl von Publikationen, u.a. zu Theophyllin (Gupta et al. 2022), Palmitoylethanolamid und Luteolin (d'Ascanio et al. 2021), Thrombozytenreichem Plasma (Yan et al. 2020; Steffens et al. 2022), oder Omega 3 (Yan et al. 2020; Hernandez et al. 2022), wobei auf die entsprechenden Übersichtsarbeiten verwiesen wird (z.B. Hura et al. 2020; Patel et al. 2022). Es wird erwartet,

dass sich der Wert dieser Therapiemöglichkeiten im Laufe der nächsten Jahre im Rahmen von Folgestudien klären wird.

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)

2.6.2.2 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 vom 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 systematisches 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 Kortisonversuchs empfohlen, um einer vorzeitigen Narbenbildung im Bereich der Lamina cribrosa entgegenzuwirken.

Ikeda et al. (Ikeda et al., 1995) untersuchten 14 Patient:innen 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/einer Teilnehmer:in nach der nasalen Kortisontherapie und bei 3 von 5 Proband:innen im Anschluss an die systemische Therapie berichtet.

In einer Studie von Fujii et al. (Fujii et al., 2002) konnte eine Besserung bei etwa einem Drittel der Patient:innen 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 750 - 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 in der Literatur genannten Spontanremissionsquote von bis zu 35% abgrenzen (Reden et al., 2006a).

Jiang et al. (Jiang et al., 2010) behandelten 116 Proband:innen 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 Proband:innen.

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 Proband:innen 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 Proband:innen 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 eingeschlossen werden. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5-7 Monaten zeigte sich eine Verbesserung von 28,2 % der Patient:innen, 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 Proband:innen 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). Der Erfolg der Therapie wurde wie oben beschrieben in einer 7-Stufen Rangskala zwischen „komplette Erholung“ und „Verschlechterung“ eingeschätzt. In der Gruppe der posttraumatischen Riechstörungen ergab sich eine signifikante Überlegenheit zugunsten 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 Proband:innen 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 Proband:innen, die Riechtraining durchgeführt hatten. Konstantinidis et al. (2013) untersuchten in einer prospektiven Interventionsstudie 23 Patient:innen mit posttraumatischer Dysosmie, die ein Riechtraining über 16 Wochen praktizierten und verglichen die Ergebnisse mit denen von 15 Proband:innen ohne Riechtraining (aufgrund der Fallzahl Evidenztyp IV). Analog zu den Studien von Hummel et al. und Damm et al. trainierten die Proband:innen 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).

Weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit von Riechtraining bei Patient:innen mit posttraumatischem Riechverlust zeigten durchweg positive Effekte, allerdings eher in Form von geringgradigen Besserungen (Bratt et al. 2020: offenes, nicht kontrolliertes Design, 22 Patient:innen, Besserung im SDI-Wert nach 1 Jahr bei 50%; Jiang et al 2019: nicht kontrolliertes Design, 90 Patient:innen, signifikante Besserung der Riechschwellen nach 6 Monaten; s.a. Ku et al. 2022; Langdon et al. 2018; Pellegrino et al. 2019).

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)

2.6.2.3 Riechstörungen im Rahmen von nicht-sinunasalen Grunderkrankungen

Das Vorgehen der Wahl bei Dysosmien mit Bezug zu einer Grunderkrankung außerhalb des HNO-Bereiches ist durch ein interdisziplinäres Vorgehen gekennzeichnet und die Therapiemaßnahmen werden durch die maßgeblich beteiligte Disziplin (möglichst evidenzbasiert) koordiniert (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 Proband:innen 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 Proband:innen 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)

3 Schmeckstörungen (Dysgeusien)

3.1 Epidemiologie

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

Unter Patient:innen, 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).

Häufig beklagt werden qualitative Schmeckstörungen. Sie finden sich bei etwa 34% aller Patient:innen, 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).

3.2 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 4 Übersicht über die quantitative Einstufung des Schmeckvermögens

Hypergeusie	Überempfindlichkeit im Vergleich zu gesunden, jungen Proband:innen
Normogeusie	Normale Empfindlichkeit
Hypogeusie	Verminderte Empfindlichkeit im Vergleich zu gesunden, jungen Proband:innen
Ageusie	Sehr deutliche Einschränkung des Schmeckvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung („funktionelle Ageusie“), bei der eine sinnvolle Nutzung im Alltag nicht möglich erscheint. Partielle Ageusie: Verlust der Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Schmeckstoff

Tabelle 5 Übersicht über die qualitative Schmeckstörungen

Parageusie	Veränderte Wahrnehmung von Schmeckempfindungen
Phantogeusie	Wahrnehmung von Schmeckeindrücken in Abwesenheit einer Reizquelle (Syn.: Schmeckhalluzinationen)

3.3 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.

3.4 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 Patient:innen mit bilateraler Läsion (Guianand et al., 2010) der Chorda tympani nach mehreren Monaten eine 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 des Verlaufes durch das Mittelohr gefährdet.

Eine Vielzahl von Medikamenten kann Schmeckstörungen hervorrufen, v.a. Keratolytika, Chemotherapeutika, Antihistaminika, Antibiotika und ACE-Inhibitoren (Douglas et al., 2010; Mortazavi et al., 2018). Über die Schädigungsmechanismen ist allerdings wenig bekannt (Henkin, 1986, Doty et al., 2008). Bei einigen Medikamenten ist der Zusammenhang mit Schmeckstörungen naheliegend, 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; Klasser et al., 2016). 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 (Östrogenspiegelveränderungen) und ernährungsbedingte Ursachen (Vitamin B1, 2, 6- oder Zinkmangel) diskutiert.

Weitere Ursachen für Schmeckstörungen sind Tumore, Bulimie, Hypothyreoidismus, Cushing Syndrom (Abnahme der Geschmackssensitivität mit Anstieg des Plasmaspiegels von Glukokortikoiden), Diabetes mellitus, Leber- und Nierenversagen oder gastro-ösophagealer Reflux (Adamoet al., 2023). 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).

3.5 Basisdiagnostik bei Schmeckstörungen

Zur Basisdiagnostik zählen die allgemeine und spezielle Anamnese (auslösende Ereignisse, zeitliche Entwicklung, begleitende Symptome, relevante Erkrankungen / Operationen / Medikamente / Noxen), ein HNO-Status, eine Endoskopie der Nase/Nasenrachen, eine Lupenlaryngoskopie, 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. Die spezielle Anamnese umfasst die Befragung nach kürzlich erfolgten zahnärztlichen oder oralchirurgischen Therapien, bekannten Nierenerkrankungen, Diabetes, gastroösophagealer Refluxkrankheit oder anderen systemischen Erkrankungen sowie unmittelbar zuvor durchgemachten Infektionen der oberen Atemwege. Außerdem richtet sich die Anamnese auf Kopftraumata, psychiatrische und neurodegenerative Erkrankungen und nach Mund-/Zungenbrennen (s.o., Glossodynie, „burning-mouth-syndrome“) (Schuster et al 2009, Hummel 2009b).

3.6 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. Die Untersuchung der Empfindlichkeit für umami hat sich im klinischen Alltag bisher nicht durchgesetzt, v.a., weil die Erkennung von Umami nur einem Teil der Allgemeinbevölkerung gelingt (Zhu und Hummel 2022; Cecchini et al. 2019).

Gewöhnlich werden die Erkennungsschwellen und das Identifikationsvermögen von überschwelligen 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 6 Ursachen und Klassifikation von Schmeckstörungen

Peripher-nervöse Schädigungen	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 & Guinand, 2009; Heiser <i>et al.</i>, 2010, 2012). 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), Karotidisdissektionen oder Neuritiden (Dahlslett <i>et al.</i>, 2012).
Zentral-nervöse Schädigungen	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)
Medikamentös-toxisch, radiotherapeutisch oder chemotherapeutische Nebenwirkungen	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).
Im Rahmen systemischer, metabolischer oder Mangelerkrankungen auftretend	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 Begleitsymptom einer systemischen Erkrankung sein (Petzold <i>et al.</i> , 2003; Nakazato <i>et al.</i> , 2008; Chabwine <i>et al.</i> , 2014).
Postinfektiös	Schmeckstörungen, die auf infektiöse Geschehen zurückzuführen sind
Idiopathische, altersbedingte oder im Rahmen d. Burning Mouth Syndrom auftretende Schmeckstörungen	Ausschlussdiagnosen (Fark <i>et al.</i> , 2013).

3.6.1 Psychophysische Testung des globalen Schmeckvermögens

3.6.1.1 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 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. Die Patient:innen müssen aus drei Tropfen den einen mit Schmeckstoff erkennen und die Schmeckqualität richtig benennen. Die zunächst unterschwellige Schmeckstoffkonzentration wird solange gesteigert, bis die Patient:innen die gleiche Konzentration einer Schmeckqualität bei drei Versuchen mindestens zweimal richtig benennt (Gudziol und Hummel, 2007; s.a. Fjaeldstad et al. 2019).

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 Proband:innen bevorzugt. Ermüdungserscheinungen treten nur selten auf. Der gustatorische Index hat jedoch den Nachteil, dass zunächst nicht ersichtlich ist, welche Schmeckqualität schlechter erkannt wird.

3.6.1.2 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 Schmeckstreifen, „taste-strips“ (Tomita et al., 1986, Mueller et al., 2003,

Smutzer et al., 2008, Landis et al., 2009, Mueller et al. 2011). Die Tests werden entweder aszendierend oder pseudorandomisiert durchgeführt.

3.6.1.3 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.

3.6.2 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.

Als Screening können hochkonzentrierte Schmecklösungen lokal aufgetragen, gepinselt und identifiziert werden (Wardrop et al., 1989, Nishimoto et al., 1996). Die Patient:innen müssen bei der Testung die Zunge leicht herausstrecken und auf einer Tafel zeigen, welche Schmeckwahrnehmung sie haben. Dabei sollte die Zunge ganz ruhig gehalten werden. Man sollte dabei 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 zervikofaziale 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, Landis et al., 2009). Zu den gebräuchlicheren Methoden wie den Taste strips (Fjaeldstad et al.,

2018) als auch zu der 3-Tropfen-Methode (Pingel et al., 2010) liegen Untersuchungen zur Reliabilität und Validität vor.

3.6.2.1 Elektrogustometrie

Die schnellste und einfachste Methode zur Überprüfung der Seitendifferenz gleicher gustatorischer Areale stellt die Elektrogustometrie dar (Haberland et al., 1974). Mit dieser Methode wird die elektrische Wahrnehmungsschwelle bestimmt. Es wird monopolar (anodisch) oder bipolar (koaxial) mit Batteriestrom zwischen 1,5 μA und 400 μA gereizt (Tomita und Ikeda, 2002). Die Reizskalierung wird gewöhnlich logarithmisch gestaltet und wird dann als gustatorisches Dezibel bezeichnet. Mit dem Elektrogustometer (z.B. Sonsonics Inc., Haddon Heights, NJ, USA) kann die Reizstärke in 2 dB-Schritten von –6 dB (1,5 μA) bis 40 dB (300 μA) gesteigert werden. Die Wahrnehmungsschwellen für den elektrischen Geschmack schwanken individuell stark und sind unterschiedlich in den einzelnen gustatorischen Arealen (Normwerte bei Pavlidis et al., 2021). 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)).

3.6.4 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 Potenzialen in Kombination mit MRT bzw. funktionellem MRT in den nächsten Jahren neue Erkenntnisse bringen wird, bleibt abzuwarten.

3.6.5 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 (z.B. siehe auch Empfehlungen AG Kopf-Hals-Radiologie der DRG), sowie die Erfassung der Speichelmenge, Messung der Schmeckknospenanzahl, Bestimmung von Vit. A, Vit. B12, Folsäure, Zink, Kreatinin und Eisen im Serum, ggf. Virusserologie, Blutzucker/HbA1c, ggf. Probeexzision (Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Zur Erfassung morphologischer Veränderungen steht die Kontaktendoskopie zur Verfügung (Just et al., 2006). Nach Anfärbung des Zungenepithels mit Methylenblau werden hierbei, unter Nutzung einer Endoskoptik mit bis zu 150-facher Vergrößerung das Zungenepithel, insbesondere die fungiformen Papillen untersucht (Nuessle et al. 2015). 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). Histologische Untersuchungen von Papillen nach Biopsien haben sich in der klinischen Praxis bisher keinen diagnostischen Wert (Zhu und Hummel 2022).

Empfehlung zur Anwendung von psychophysischen Testverfahren bei Schmeckstörungen

Für die Routinediagnostik eignet sich die globale Testung mit überschwelligen Schmecklösungen für süß, sauer, salzig und bitter 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 verwendet wurden (Landis et al., 2009, Hummel und Welge-Luessen, 2009b). Für höhergradige Empfehlungen sind weitere Studien zur Testmethodik erforderlich (mit Äquivalenztests oder Bland-Altman-Diagrammen).

(Starker Konsens)

3.7 Therapie von Schmeckstörungen

Die ausführliche und sachkundige Beratung der betroffenen Person stellt einen elementaren Bestandteil der Therapie dar. Insbesondere bei Gewichtsverlust 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, Patient:innen 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 (soweit medizinisch möglich). In der Mehrzahl der Fälle kommt es im Anschluss zu einer Spontanerholung des Schmeckvermögens. Bei medikamentös induzierten Zinkmangelzuständen (z.B. Medikamente mit einer Sulfhydrylgruppe wie Penicillamin) kann eine Zink-, zuweilen auch eine Selensubstitution die Schmeckproblematik

bessern. Bei Schmeckstörungen, bei denen Mangelerscheinungen 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) erfolgt nach Sicherung der Diagnose eine interdisziplinäre Behandlung (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.

3.7.1 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 2017 führten Nagraj et al. eine systematische Literaturanalyse zur Therapie von Schmeckstörungen durch, die in der Cochrane Library publiziert wurde (Kumbargere Nagraj et al., 2017). In die vorgenannte Literaturanalyse 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. Kumbargere Nagraj et al. (2017) konnten letztendlich 9 Studien auswerten, dabei wurde Zink in 8 Studien bei insgesamt 529 Proband:innen mit

Schmeckstörungen gegenüber Placebo eingesetzt. Bei der Analyse war sowohl die Heterogenität der eingeschlossenen Proband:innen als auch die Methodik zur Erfassung der Therapieeffekte problematisch. Kumbargere Nagraj et al. (2017) 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 Patient:innengruppen angenommen. Zusammenfassend beurteilten Kumbargere Nagraj et al. (2017) den Evidenzgrad aus der bisher vorliegenden Literatur für den Therapieansatz der Zinksubstitution bei idiopathischen Dysgeusien und renalem Zinkmangel als sehr niedrig (s.a. Doty 2019, Neta et al. 2021, Braud und Boucher 2020).

3.7.2 Weitere Therapieansätze

Eine kontrollierte RCT (Mattes et al., 2004) mit Ginkgo biloba zeigte keine Wirksamkeit gegenüber Placebo (kein Therapieeffekt, Evidenztyp IIb). Brandt et al. (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 Schmeckstreifen-Test 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 Phantgeusien (Fallserie, n = 17, Evidenztyp IV, (Henkin et al., 2011)), Stimulation mit Eiswürfeln (Fallbericht, Evidenztyp IV, (Fujiyama et al., 2010)) oder die Gabe von Wunderbeere (Fallserie, n = 8, Evidenztyp IV, (Wilken et al., 2012)).

Weitere Untersuchungen mit niedrigem Evidenzgrad liegen vor für Esomeprazol, L-Thyroxin, Bethanechol, orales Glutamin, delta-9-tetrahydrocannabinol, alpha-Liponsäure, künstlichen Speichel, Pilocarpin, Lokalanästhesie und verbesserte Mundhygiene (s. Zusammenfassung bei Braud und Boucher, 2020).

Empfehlung zur Therapie von Schmeckstörungen

Eine sachkundige Beratung der betroffenen Person sollte elementarer Bestandteil der Therapie sein (ggf. auch mit einer Ernährungsberatung). Der Vielfalt 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)

4 Literatur

- Abdelazim MH et al. (2022), Effect of intra-nasal nitrilotriacetic acid trisodium salt in lowering elevated calcium cations and improving olfactory dysfunction in COVID-19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279: 4651
- Abdelazim MH, Abdelazim AH, Moneir W (2022) The effect of intra-nasal tetra sodium pyrophosphate on decreasing elevated nasal calcium and improving olfactory function post COVID-19: a randomized controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol* 18: 67. 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
- Adamo D et al. (2023) Burning mouth syndrome: Analysis of diagnostic delay in 500 patients. *Oral Dis.*
- 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.
- Bachert, Claus, Ana R. Sousa, Valerie J. Lund, Glenis K. Scadding, Philippe Gevaert, Shuaib Nasser, Stephen R. Durham, et al. 2017. "Reduced Need for Surgery in Severe Nasal Polyposis with Mepolizumab: Randomized Trial." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140 (4): 1024-1031.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.044>.
- Bachert C, Zhang N, Cavaliere C, Weiping W, Gevaert E, Krysko O (2020) Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 145: 725-739.
- 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 et al. (2013) The PRIPS study: Screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 20:102–108.
- 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, Siebert 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.
- Boscolo-Rizzo P et al. (2022) Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell and taste impairment with widespread diffusion of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Omicron variant. *Int Forum Allergy Rhinol* 12: 1273-1281.

- 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 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 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.
- Brann DH et al. (2020) Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 6: eabc5801
- Bratt M, Moen KG, Nordgård, S, Helvik AS, Skandsen T (2020) Treatment of posttraumatic olfactory dysfunction with corticosteroids and olfactory training. *Acta Otolaryngol* 140: 761-767.
- Braud A, Boucher Y (2020) Taste disorder's management: a systematic review. *Clin Oral Investig*, 24: 1889-1908.
- 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 (CCCCRC). *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, Fasano A, Boschi F, Osculati F, Tinazzi M.(2015) Taste in Parkinson´s disease. *J Neurol* 262(4): 806-13.
- Cecchini MP, Knaapila A, Hoffmann E, Boschi F, Hummel T, Iannilli E (2019) A cross-cultural survey of umami familiarity in European countries. *Food Qual Pref* 74: 172-178.
- 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.

- Conti MZ et al. (2013) Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 28(5):391–399.
- 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.
- D'Ascanio L, Vitelli F, Cingolani C, Maranzano M, Brenner MJ, Di Stadio A (2021) Randomized clinical trial "olfactory dysfunction after COVID-19: olfactory rehabilitation therapy vs. intervention treatment with Palmitoylethanolamide and Luteolin": preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 25: 4156-4162.
- 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
- Dalgic A, Dinc ME, Ulusoy S, Dizdar D, Is A, Topak M (2017) Comparison of the effects of nasal steroids and montelukast on olfactory functions in patients with allergic rhinitis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 134(4):213-216.
- 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 et al. (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, Hawkes CH (2019) Chemosensory dysfunction in neurodegenerative diseases. Handb Clin Neurol 164:325–360.
- 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.
- Doty RL (2019) Treatments for smell and taste disorders: A critical review. Handb Clin Neurol, 164, 455-479.
- Doty RL (2022) Olfactory dysfunction in COVID-19: pathology and long-term implications for brain health. Trends Mol Med 28(9):781-794
- Douglass R, Heckman G (2010) Drug-related taste disturbance: A contributing factor in geriatric syndromes. Can Fam Physician 56: 1142-7.
- Drake-Lee A, Ruckley R, Parker A (2002) Occupational rhinitis: a poorly diagnosed condition. J Laryngol Otol 116(8):580-585.
- Drews T, Hummel T (2016) Treatment strategies for smell loss. Curr Otorhinolaryngol Rep 4: 122-129.
- Drews T, Hummel T, Rochlitzer B, Hauswald B, Hähner A (2021) Acupuncture is associated with a positive effect on odour discrimination in patients with postinfectious smell loss-a controlled prospective study. Eur Arch Otorhinolaryngol 279(3): 1329-1334.
- 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.
- Fjaeldstad A, Niklassen AS, Fernandes HM (2018) Re-Test Reliability of Gustatory Testing and Introduction of the Sensitive Taste-Drop-Test. *Chem Senses* 43:341-346.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. (2020) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 58: 1-464.
- Fokkens WJ et al. (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) Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *52(8): 679-84.*
- 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.
- Genter MB, Doty RL (2019) Toxic exposures and the senses of taste and smell. *Handb Clin Neurol* 164:389-408
- 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.
- Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. (2020) Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2020;146(3):595-605.

- 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, Schafer 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 medicolegalen 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.
- Guinand N, Just T, Stow NW, Van HC, Landis BN (2010) Cutting the chorda tympani: not just a matter of taste. *J Laryngol Otol* 124:999-1002.

- Gupta S, Lee JJ, Perrin A, Khan A, Smith HJ, Farrell N, Kallogjeri D, Piccirillo JF (2022) Efficacy and Safety of Saline Nasal Irrigation Plus Theophylline for Treatment of COVID-19-Related Olfactory Dysfunction: The SCENT2 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 148(12): 1132-1138.
- Haberland EJ, Fikentscher R, Roseburg B (1974) Ein neues Elektrogustometer. *Msschr 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.
- Haehner A, Masala C, Walter S, Reichmann H, Hummel T (2019) Incidence of Parkinson's disease in a large patient cohort with idiopathic smell and taste loss. *J Neurol* 266: 339-345.
- 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, Trellakis 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.
- Helman SN, Adler J, Jafari A, Bennett S, Vuncannon JR, Cozart AC, Wise SK, Kuruvilla ME, Levy JM (2022) Treatment strategies for postviral olfactory dysfunction: A systematic review. *Allergy Asthma Proc* 43: 96-105.
- 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.
- Hernandez AK, Woosch D, Haehner A, Hummel, T (2022) Omega-3 supplementation in postviral olfactory dysfunction: a pilot study. *Rhinology*, 60: 139-144.
- 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.
- Hintschich CA, Dietz M, Haehner A, Hummel T (2022) Topical Administration of Mometasone Is Not Helpful in Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction. *Life (Basel)* 12: 1483.
- 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.
- Hong SC, Holbrook EH, Leopold DA, Hummel T (2012) Distorted olfactory perception: a systematic review. *Acta Otolaryngol* 132 Suppl 1: S27-31.

- 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. *Flav Fragr J* 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.
- Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A (2017) Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 274: 2819-2825.
- Hummel T et al. (2017) Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Suppl*. 25: 1-30.
- Hunter SR, Hannum ME, Pellegrino R, O'Leary MA, Rawson NE, Reed DR, Dalton PH, Parma V (2023) Proof-of-concept: SCENTinel 1.1 rapidly discriminates COVID-19-related olfactory disorders. *Chem Senses* 48: bjad002.
- Hura N, Xie DX, Choby GW, Schlosser RJ, Orlov CP, Seal SM, Rowan NR (2020) Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 10: 1065-1086.
- 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 (2022) A review of objective measures of gustatory function. *Acta Otolaryngol Suppl* 546: 60-68.
- Isenmann S, Haehner A, Hummel T (2021) Störungen der Chemosensorik bei Covid-19: Pathomechanismen und klinische Relevanz. *Fortschr Neurol Psychiatr* 89: 281-288.
- 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.
- Jiang RS, Twu CW, Liang KL (2019) The effect of olfactory training on odor identification in patients with traumatic anosmia. *Int Forum Allergy Rhinol*, 9, 1244-1251.
- 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.

- Khan M et al. (2021) Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell* 184: 5932-5949.e5915.
- Kieff DA, Busaba NY (2005) Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114(12):941-945.
- Kim BY, Park JY, Kim EJ, Kim BG, Kim SW, Kim SW (2019) The neuroplastic effect of olfactory training to the recovery of olfactory system in mouse model. *Int Forum Allergy Rhinol* 9:715-723.
- 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.
- Klasser GD, Grushka M, Su N (2016) Burning Mouth Syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 28 :381-96.
- 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.
- Klimek et al. (2017) Olfaction in patients with allergic rhinitis: an indicator of successful MP-AzeFlu therapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 7(3):287-292.
- 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 et al. (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, et al. (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.
- Kohler CG, Moberg PJ, Gur RE, O'Connor MJ, Sperling MR, Doty RL (2001). Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14(2):83-88.
- 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 Knochenerkrankung. Dissertation, Med Fak Univ Jena
- Krismer F et al. (2017) Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*:35:36–41.
- Kroflic 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.
- Ku JY, Lee MK, Choi WR, Lee JH, Kim JH (2022) Effect of olfactory bulb atrophy on the success of olfactory training. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279: 1383-1389.
- Kumbargere Nagraj S, George RP, Shetty N, Levenson D, Ferraiolo DM, Shrestha A (2017) Interventions for managing taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*, 12: Cd010470.

- 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, Stow NW, Lacroix JS, Hugentobler M, Hummel T (2009) Olfactory disorders: the patients' view. *Rhinology* 47: 454-459.
- 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
- Langdon C et al. (2018) Olfactory Training in Post-Traumatic Smell Impairment: Mild Improvement in Threshold Performances: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Neurotrauma*, 35: 2641-2652.
- Langdon et al. (2016) Allergic rhinitis causes loss of smell in children: The OLFAPEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol* 27(8):867-870.
- 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.
- Liu DT, Sabha M, Damm M, Philpott C, Oleszkiewicz A, Hähner A, Hummel T (2021) Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *Laryngoscope* 131: 618-623.
- Liu DT, Welge-Lüssen A, Besser G, Mueller CA, Renner B (2020) Assessment of odor hedonic perception: the Sniffin' sticks parosmia test (SSParoT). *Sci Rep* 10: 18019.
- 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.
- Lucassen EB, Turel A, Knehans A, Huang X, Eslinger P (2016) Olfactory dysfunction in Multiple Sclerosis: A scoping review of the literature. *Mult Scler Relat Disord* 6:1-9.
- 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
- Mainland JD et al. (2020) Identifying treatments for taste and smell disorders: gaps and opportunities. *Chem Senses*, 45: 493-502.
- 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.
- Mortazavi H, Shafiei S, Sadr S, Safiaghdam H (2018) Drug-related Dysgeusia: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent* 16: 499-507.
- 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.
- Moberg PJ et al. (2014) Meta-analysis of olfactory function in schizophrenia, first-degree family members, and youths at-risk for psychosis. *Schizophr Bull* 40(1):50-59.
- Mostafa BE, Abdel HH, Mohammed HE, Yamani M (2005) Role of leukotriene inhibitors in the postoperative 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, Pintscher K, Renner B (2011) Clinical test of gustatory function including umami taste. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 120: 358-362.
- 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.
- Mullol J et al. (2022) Olfactory Outcomes With Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 10: 1086-1095. e5.
- 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.
- Nakanishi, M et al. (2022) The digital scent device as a new concept for olfactory assessment. *Int Forum Allergy Rhinol*.
- Nakazato Y, Ito Y, Naito S, Tamura N & Shimazu K. (2008). Dysgeusia limited to sweet taste in myasthenia gravis. *Intern Med* 47, 877-878.

- Negoias S et al. (2010) Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 169(1):415–421.
- Neta FI, Fernandes ACL, Vale AJM, Pinheiro FI, Cobucci RN, Azevedo EP, Guzen FP (2021) Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2: 100035.
- 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.
- Nuessle TM, Garneau NL, Sloan MM, Santorico SA (2015) Denver Papillae Protocol for Objective Analysis of Fungiform Papillae. *J Vis Exp* 100: e52860.
- Ohla K et al. (2022) A follow-up on quantitative and qualitative olfactory dysfunction and other symptoms in patients recovering from COVID-19 smell loss. *Rhinology* doi: 10.4193/Rhin21.415
- Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276: 719-728.
- 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.
- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH et al. (2016) International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 6 Suppl 1: S22-209.
- Pade J, Hummel T (2008) Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope* 118(7):1260-1264.
- Panagiotopoulos G, Naxakis S, Papavasiliou A, Filipakis K, Papatheodorou G., Goumas P (2005) Decreasing nasal mucus Ca++ improves hyposmia. *Rhinology* 43: 130-134.
- 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.
- Parma V, Hannum ME, O'Leary M, Pellegrino R, Rawson NE, Reed DR, Dalton PH (2021) SCENTinel 1.0: Development of a Rapid Test to Screen for Smell Loss. *Chem Senses* doi: 10.1093/chemse/bjab012.
- 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.
- Patel ZM et al. (2022) International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. *Int Forum Allergy Rhinol*, 12, 327-680.
- 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.
- Pavlidis P, Schitteck GA, Saratziotis A, Ferfeli M, Kekes G, Gouveris H (2021) Electrogustometry: Normative data for stimulus duration, tongue site and age decline. *Clin Otolaryngol* 46: 767-774.
- Pellegrino R, Han P, Reither N, Hummel T (2019) Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope*, 129: 1737-1743.
- Pellegrino R, Mainland JD, Kelly CE, Parker JK, Hummel T (2021) Prevalence and correlates of parosmia and phantosmia among smell disorders. *Chem Senses* doi: 10.1093/chemse/bjab046.
- Penttilä 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 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.
- Pfaar O, Beule AG, Laudien M, Stuck BA (2023) erweiterte Leitliniengruppe ‚Biologika bei CRSsNP‘. Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSsNP) mit monoklonalen Antikörpern (Biologika): S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) *HNO* 71:256-263.
- Philpott CM, Erskine SE, Clark A, Leeper A, Salam M, Sharma R, Murty GE, Hummel T. (2017) A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clin otolaryngol* 42: 1295-1302.
- Pierce J, Halpern BP (1996) Orthonasal and retronasal odorant identification based upon vapor phase input from common substances. *Chem Senses* 21:529-543.
- Pingel J, Ostwald J, Pau HW, Hummel T, Just T (2010) Normative data for a solution-based taste test. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267:1911-1917.
- Pinto, J. M., N. Mehta, M. DeTineo, J. Wang, F. M. Baroody, and R. M. Naclerio. 2010. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Anti-IgE for Chronic Rhinosinusitis." *Rhinology* 48 (3): 318–24. <https://doi.org/10.4193/Rhino09.144>.
- 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> .
- Philpott CM, Boardman J, Boak, D (2021) Patient Experiences of Postinfectious Olfactory Dysfunction. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 83, 299-303.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30: 1591–1601.
- Prem B, Liu DT, Besser G, Renner B, Mueller CA (2022) Retronasal olfactory testing in early diagnosed and suspected COVID-19 patients: a 7-week follow-up study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279: 257-265.
- Printza A, Boziki M, Valsamidis C, Bakirtzis C, Constantinidis J, Grigoriadis N, Triaridis S (2022) Smell as a Disease Marker in Multiple Sclerosis. *J Clin Med* 11: 5215.
- 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.
- Roos DS, Klein M, Deeg DJH, Doty RL, Berendse HW (2022) Prevalence of Prodromal Symptoms of Parkinson's Disease in the Late Middle-Aged Population. *J Parkinsons Dis* 12: 967-974
- Roseburg B, Fikentscher R (1984) Riech- und Schmeckstörungen. In: *HNO-Begutachtung*, 2 Aufl, pp 75-80 Leipzig: Georg Thieme.
- Rozsasi A, Polzehl D, Deutsche 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.
- Sandow 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.
- Sekine R, Menzel S, Hähner A, Mori E, Hummel T (2022) Assessment of postviral qualitative olfactory dysfunction using the short SSPaToT in patients with and without parosmia. *Eur Arch Otol (in press)*
- Sekine R, Hahner A, Laudien M, Mori E, Hummel T (2022) Ratings of trigeminal stimulation in patients with olfactory loss. *Rhinology*, 60: 313-315.
- 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.
- Shin et al. (2021) Serum vitamin D level is associated with smell dysfunction independently of aeroallergen sensitization, nasal obstruction, and the presence of allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 32(1):116-123.
- 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.
- Shu CH, Lee PL, Shiao AS, Chen KT, Lan MY (2012) Topical corticosteroids applied with a squirt system are more effective than a nasal spray for steroid-dependent olfactory impairment. *Laryngoscope* 122: 747-750.
- Shusterman D (2007) Environmental nonallergic rhinitis. *Clin Allergy Immunol* 19:249-266.
- Siegel JK, Yuan X, Wroblewski KE, McClintock MK, Pinto JM (2021) Sleep-Disordered Breathing Is Associated With Impaired Odor Identification in Older U.S. Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 76(3):528-533.

- 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.
- Snitz K et al. (2022) An olfactory self-test effectively screens for COVID-19. *Comm Med* 2: 34.
- Sorokowska A, Albrecht E, Haehner A, Hummel T (2015a) Extended version of the "Sniffin' Sticks" identification test: test-retest reliability and validity. *J Neurosci Meth* 243: 111-114.
- Sorokowska A, Albrecht E, Hummel T (2015b) Reading first or smelling first? Effects of presentation order on odor identification. *Atten Percept Psychophys* 77:731-736.
- Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T (2017) Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 55: 17-26.
- Steffens Y, Le Bon SD, Lechien J, Prunier L, Rodriguez A, Saussez S, Horoi M (2022) Effectiveness and safety of PRP on persistent olfactory dysfunction related to COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279: 5951-5953
- Steinbach S et al. (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, Beule A, Damm M et al. (2014) Positionspapier "Die chemosensorische Testung bei der gutachterlichen Abklärung von Riechstörungen". *Laryngorhinootol* 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, Beule A, Jobst D, Klimek L, Laudien M, Lell M, Vogl TJ, Popert U (2018) Leitlinie „Rhinosinusitis“ – Langfassung. *HNO* 66: 38-74.
- Stuck BA, Muttray 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.
- Tan BKJ et al. (2022) Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *Bmj*, 378: e069503.
- 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.
- Trecca EMC, Cassano M, Longo F, Petrone P, Miani C, Hummel T, Gelardi M (2022) Results from psychophysical tests of smell and taste during the course of SARS-CoV-2 infection: a review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 42, S20-s35.

- 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 Gerven L et al. (2021) Low-dose capsaicin (0.01 mM) nasal spray is equally effective as the current standard treatment for idiopathic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 147: 397-400.e394.
- 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, Bartels S, Haynatzki G, Gentry-Nielsen MJ, Leopold DA, Hallworth R (2003). The impact of ethanol and tobacco smoke on intranasal epithelium in the rat. *Am J Rhinol.* 17(4):241-7
- Vent J, Koenig J, Hellmich M, Huettenbrink 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. *Curr Pharmac Des* 22: 2245-2252.
- Walliczek-Dworschak U, Pellegrino R, Lee S, Hummel C, Hähner A, Hummel T (2016) Olfactory Performance Can Be Influenced by the Presentation Order, Background Noise, and Positive Concurrent Feedback. *Chem Senses* 41: 697-701.
- 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
- Weir EM, Hannum ME, Reed DR, Joseph PV, Munger SD, Hayes JE, Gerkin RC (2022) The Adaptive Olfactory Measure of Threshold (ArOMA-T): A rapid test of olfactory function. *Chem Senses* doi: 10.1093/chemse/bjac036.
- Weiss T, Soroka T, Gorodisky L, Shushan S, Snitz K, Weissgross R, Furman-Haran E, Dhollander T, Sobel N (2019) Human Olfaction without Apparent Olfactory Bulbs. *Neuron* 104: 1023.
- 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.
- Whitcroft KL, Merkonidis C, Cuevas M, Haehner A, Philpott C, Hummel T (2016) Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia. *Rhinology* 54: 368-374.
- Whitcroft KL, Ezzat M, Cuevas M, Andrews P, Hummel T (2017) The effect of intranasal sodium citrate on olfaction in post-infectious loss: results from a prospective, placebo-controlled trial in 49 patients. *Clin otolaryngol* 42: 557-563.
- Whitcroft KL, Gunder N, Cuevas M, Andrews P, Menzel S, Haehner A, Hummel T (2021) Intranasal sodium citrate in quantitative and qualitative olfactory dysfunction: results from a prospective, controlled trial of prolonged use in 60 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 278(8): 2891-2897.
- 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.
- Yan CH, Mundy DC, Patel ZM (2020) The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: A pilot study. *Laryngoscope investigative otolaryngology*, 5, 187-193.
- Yan CH et al. (2020) Effect of Omega-3 Supplementation in Patients With Smell Dysfunction Following Endoscopic Sellar and Parasellar Tumor Resection: A Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial. *Neurosurg* 87: E91-e98.
- Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM et al (2010) Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist* 15: 913-920
- Zang Y, Han P, Joshi A, Hummel T (2021) Individual variability of olfactory fMRI in normosmia and olfactory dysfunction. . *Eur Arch ORL* 278: 379-387
- Zazhytska M et al. (2022) Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19-induced anosmia. *Cell* 185: 1052-1064.e1012.
- Zernecke 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.
- Zhu Y, Hummel T (2022) Assessment of Taste Function. *Handb Exp Pharmacol*, 275, 295-319.

5 Verschiedenes

Versionsnummer: 5.0

5.1 Erstellungsdatum

05/1996

5.2 Letzte Überarbeitung

01.05.2023

5.3 Nächste Überprüfung geplant

30.04.2028

5.4 Ansprechpartner

Prof. Dr. med. T. Hummel (Dresden, thomas.hummel@tu-dresden.de), Prof. Dr. med M.

Damm (Köln, Prof.Damm@hno-heilkunde-koeln.de)

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online