

manglende evidens og de ringe positive prædiktive værdier, er der generel konsensus blandt eksperter om at anbefale udredning af patienter, som har mulig IBS og har et eller flere alarmsymptomer.

## KONKLUSION

Hos patienter, der er under 50 år og henvender sig i primærsektoren med symptomer, som er forenelige med IBS, kan diagnosen af den praktiserende læge stilles med stor sikkerhed baseret på anamnese, objektiv undersøgelse og evt. nogle få blodprøver, hvis patienten opfylder de symptombaserede kriterier for IBS og ikke har nogen alarmsignaler. Patienter over 50 år og patienter, der ikke opfylder disse krav, bør udredes yderligere vejledt af symptomatologien og de differentialdiagnostiske overvejelser.

**KORRESPONDANCE:** Anne Line Østergaard Engsbro, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre.  
E-mail: anne.line.oestergaard.engsbro@regionh.dk

**ANTAGET:** 9. oktober 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. februar 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Chang JY, Locke GR, III, McNally MA et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol* 2010;105:822-32.
2. Nørgaard M, Farkas DK, Pedersen L et al. Irritable bowel syndrome and risk of colorectal cancer: a Danish nationwide cohort study. *Br J Cancer* 2011;104:1202-6.
3. Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT et al. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut* 2000;46:78-82.
4. Quigley EM, Bytzer P, Jones R et al. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis* 2006;38:717-23.
5. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
6. Engsbro AL, Begtrup LM, Kjeldsen J et al. Patients suspected of irritable bowel syndrome-cross-sectional study exploring the sensitivity of Rome III Criteria in primary care. *Am J Gastroenterol* 2013;108:972-80.
7. Krogsgaard LR, Engsbro AL, Bytzer P. The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:523-9.
8. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21.
9. Engsbro AL, Simren M, Bytzer P. Short-term stability of subtypes in the irritable bowel syndrome: prospective evaluation using the Rome III classification. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;35:350-9.
10. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104(suppl 1):S1-35.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical practice guideline. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care, 2008. [www.nice.org.uk/guidance/CG61/NICEguidance](http://www.nice.org.uk/guidance/CG61/NICEguidance) (26. aug 2013).
12. Spiller R, Aziz Q, Creed F et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-98.
13. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2812-9.
14. Cash BD, Rubenstein JH, Young PE et al. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. *Gastroenterology* 2011;141:1187-93.
15. Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH et al. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:859-65.
16. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J et al. A positive diagnostic strategy is non-inferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:956-62.
17. Ford AC, Chey WD, Talley NJ et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:651-8.
18. Spiegel BM, DeRosa VP, Gralnek IM et al. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1721-32.
19. Krogsgaard L, Engsbro AL, Bytzer P. Dientamoeba fragilis and Blastocystis: two parasites the irritable bowel might be missing. *United Eur Gastroenterol J* 2013;1:A242.
20. van Rheenen PF, van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369.
21. Pavidis P, Chedgy FJ, Tibble JA. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1048-54.
22. Tolliver BA, Herrera JL, DiPalma JA. Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1994;89:176-8.
23. Danish Colorectal Cancer Group. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer 2010. [www.dccg.dk/03\\_Publikation/01\\_ret.html](http://www.dccg.dk/03_Publikation/01_ret.html) (26. aug 2013).
24. Jellema P, van der Windt DA, Schellevis FG et al. Systematic review: accuracy of symptom-based criteria for diagnosis of irritable bowel syndrome in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:695-706.
25. Ford AC, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ et al. Will the history and physical examination help establish that irritable bowel syndrome is causing this patient's lower gastrointestinal tract symptoms? *JAMA* 2008;300:1793-805.

# Lugtesansen har stor klinisk relevans

Alexander Fjældstad, Christian H. Clausen, Thomas Kjærgaard & Therese Ovesen

Nedsat lugtesans, hyposmi, er forholdsvis almindeligt forekommende, særligt blandt ældre. Tilstanden er ofte asymptomatisk, men markant forringelse af lugtesansen er forbundet med nedsat livskvalitet, påvirket smag og appetit med risiko for fejlernæring, vægttab og helbredsrisici (indtagelse af fordærvet mad og eksponering for farlige gasser) [1, 2].

Det olfaktoriske system har fået stor forskningsmæssig opmærksomhed i de senere år, blandt andet gik Nobelprisen i medicin i 2004 til *Richard Axel* og

*Linda Buck* for deres arbejde med odorantreceptorer (OR) og organiseringen af det olfaktoriske system. Olfaktorisk dysfunktion kan muligvis benyttes som præklinisk indikator ved flere neurologiske sygdomme, såsom Parkinsons og Alzheimers sygdom (Tabel 1).

Desuden rummer de unikke regenerative egenskaber ved det neuronale olfaktoriske væv, neurogenese, et spændende potentiale for behandling af neurotraumer og neurodegenerative lidelser [4, 7].

## STATUSARTIKEL

Øre-næse-halsafdelingen, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V04130252

 TABEL 1

Hyposmi ved neurologiske lidelser.

#### Parkinsons sygdom

Olfaktorisk dysfunktion er en tidlig og sensitiv markør for den prækliniske fase af Parkinsons sygdom

Graden af hyposmi er prædiktiv for, hvilke patienter med Parkinsons sygdom der senere får demens [3]

#### Alzheimers sygdom

Manglende evne til at differentiere imellem forskellige lugte samt navngivning af lugte er associeret med Alzheimers sygdom [4]

#### Skizofreni

Patienter med skizofreni og deres førstegradsslægninge har odorantspecifik hyposmi, hvilket kan skyldes en genetisk afhængig neurotransmitterdysregulering [5]

#### Sklerose

Tab af lugtesans kan hjælpe med at differentiere mellem de forskellige undertyper af multipel sklerose og derved være indikator for progressionen [6]

## LUGTESANSENS ANATOMI OG FYSIOLOGI

### Den konduktive og sensorineurale bane

Den konduktive bane er passagen for lugtmolekyler fra det omgivende miljø, via næsens ydre åbning (ortonasal passage) eller via næsesvælget (retronasal passage), til det olfaktoriske epitel (OE) i næsekaviteterne. Den retronasale passage spiller en afgørende rolle for smagssansen, idet smagsløgernes differentiering mellem de fem smagsnuancer, surt, sødt, salt, bitter og umami, skal kobles med olfaktoriske stimuli for at give differentierbare sansninger af smag/aroma. Olfaktorisk dysfunktion er som følge heraf den hyppigste årsag til nedsat eller manglende smagssans [8].

De sensorineurale baner kan inddeles i en perifer del, fra OR i OE til bulbus olfactorius (BO), og en central del, fra BO til den primære olfaktoriske cortex og andre centrale cerebrale regioner, der indgår i olfaktion (**Figur 1**). Kortlægningen af det centrale olfaktoriske system hos mennesker er baseret på funktionel MR-skanning [1, 2, 9].

Det olfaktoriske system er det eneste sensoriske system, hvor en information ikke primært bearbejdes i thalamus, inden den projiceres videre [7, 10]. Den primære olfaktoriske cortex udgøres af den anteriore olfaktoriske nucleus (lokalisering af sanseindtryk), den piriforme cortex (diskriminering og kvalificering), den mediale del af amygdala og den entorinale cortex. Den centrale bearbejdning af olfaktoriske stimuli varetages af flere forskellige regioner i cortex [7]. Desuden indgår det trigeminale system (n. trigeminus) også i perceptionen af luftbårne partikler. Dette system menes at virke både centralt (interak-

tion i thalamus) og perifert (trigeminal innervation af OE). Det trigeminale system kan udløse beskyttende reflekser såsom nys, apnø og lokal inflammation ved detektion af skadelige partikler [11].

Det olfaktoriske system har en unik regenerationssevne og plasticitet. Pluripotente stamceller i OE, basalcellerne, kan uddifferentieres til olfaktoriske sensoriske neuroner (OSN). Denne livslange neurogenese spiller en afgørende rolle for regenerationen efter skader på OE og i reguleringen af odorantregistrering; OSN kan konstant adapteres til skiftende miljøer og bevirker, at sensitiviteten for hyppigt forekommende odoranter øges [12].

### Sansning i regio olfactorica

Når odoranterne cirkulerer til regio olfactorica, skal de passere et vandholdigt mukøst lag, før de kan interagere med OR på OSN. Odoranternes passage gennem mucuslaget afhænger af deres fysiske og kemiske egenskaber og faciliteres af transportproteiner, som sikrer transport af de hydrofobe odoranter til OSN og muligvis indgår i diskriminationsprocessen [13]. I det menneskelige genom findes der omkring 900 gener og pseudogener, hvor hvert gen koder for en specifik OR. På det enkelte OSN er der kun repræsenteret én OR-type [14], som binder unikke molekylære domæner på odorantmolekylerne med forskellig affinitet. Impulser fra neuroner med samme OR-ekspression konvergerer mod BO og danner synapse i specifikke glomeruli. Således afgiver den enkelte odorant et specifikt »duftaftryk« i OE, baseret på kvalitativ og kvantitativ OR-aktivering. »Duftaftrykket« reflekteres i aktiverede glomeruli i BO, hvor der endvidere foregår en kompleks neuromodulering, før impulserne forløber centralt via mitralceller.

### HYPOSMI PATOFYSIOLOGI OG ÆTIOLOGI

Nedsat lugtesans kan opstå sekundært til insuffICIENT odoranttransport til OE og/eller insuffICIENT neurogen signaltransduktion af olfaktoriske stimuli. Pato-



#### FAKTABOKS

Nedsat lugtesans, hyposmi, er forholdsvis almindeligt forekommende, særligt blandt ældre.

Let hyposmi er ofte asymptomatisk, men markant forringelse af lugtesansen er forbundet med nedsat livskvalitet.

Årsagerne til hyposmi inddeles i konduktive og sensorineurale.

Hyposmi ses ofte ved neurodegenerative sygdomme og er en af de tidligste manifestationer hos patienter med Parkinsons sygdom.

Hyposmi bør ikke ignoreres, men udløse henvisning til udredning hos en øre-næse-hals-specialist.

fysiologisk kan forstyrrelser i lugtesansen derfor være af konduktiv og sensorineural karakter. De sensorineurale forstyrrelser kan yderligere klassificeres som perifere og centrale. Forstyrrelser af lugtesansen kan være af både kvalitativ og kvantitativ karakter. Ved kvantitative lugtforstyrrelser kan lugtesansen være forstærket (hyperosmi), nedsat (hyposmi) eller mangle (anosmi). Kvalitative lugtforstyrrelser indbefatter forvrængning (dysosmi), at behagelige dufte fejlregistreres som ubehagelige (cacosmi) eller registrering af ikkertilstedeværende lugte (phantosmi) (Tabel 2 og Tabel 3). De kvantitative lugtforstyrrelser kan estimeres bl.a. ved lugtetest, hvorimod de øvrige er rent subjektive fænomener og derfor ikke umiddelbart er målbare (Figur 2). Nye billeddiagnostiske modaliteter har dog vist stort potentiale, hvor man bl.a. med magnetencefalografi kan detektere odorantinducerede ændringer i hjernens aktivitet [16].

#### Konduktiv hyposmi

Olfaktorisk dysfunktion pga. en insufficient konduktiv ledningsbane forekommer ved tilstande, som kompromitterer det endonasale luftflow. Hel eller delvis obstruktion af næsekaviteterne og ændringer af flowmønstret kan således hindre odoranterne i at nå OE. En række strukturelle tilstande (f.eks. septumdeviation) er blevet associeret med hyposmi. Kirurgisk korrektion af de strukturelle forhold har vist forbedring af lugtesansen [17], omend litteraturen på området er mangelfuld. Nasalpolypper er ligeledes en hyppigt forekommende årsag til nedsat passage af odoranter og kan påvises ved endoskopisk næseundersøgelse.

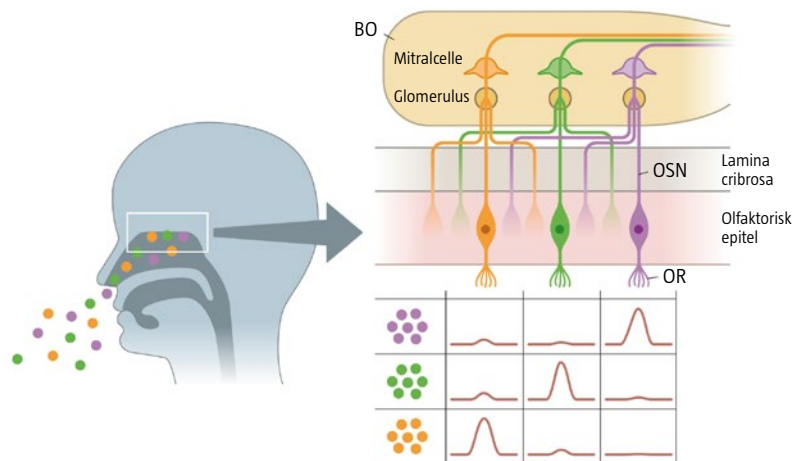
Inflammatoriske næse-bihule-lidelser (såvel akutte som kroniske) er ligeledes associeret med forstyrrelser i lugtesansen. Omend årsagen formodentligt primært skyldes sensorineurale forhold, antages en række konduktive faktorer at bidrage til dysfunktionen. Hypersekretion fra respiratoriske og bowman-ske glandler samt slimhindeødem kan resultere i aflukning af den olfaktoriske kløft. Endvidere kan en ændring af kompositionen og tykkelsen af mucinlaget over OE påvirke transduktionsprocessen for odoranterne [18].

#### Perifær sensorineural hyposmi

Olfaktorisk dysfunktion pga. patologiske tilstande i den perifere sensorineurale *pathway* kan skyldes apoptose eller nekrose af OE. Apoptose kan udløses af en række endogene og eksogene mediatorer, og opreguleres ved aldring, infektiøse og inflammatoriske tilstande samt eksponering af OE for toksisk påvirkning (virus, inflammation og tobaksrøg), metaplastisk omdannelse samt destruktive processer (tumorer og traumer). *Procaspase 3*-genet syntes at

FIGUR 1

Sansning af odoranter i olfaktorisk epitel (OE) og bulbus olfactorius (BO). Det enkelte olfaktoriske sensoriske neuron (OSN) udtrykker kun en specifik type olfaktorisk receptor (OR) og aktiveres kun af specifikke domæner på odorantmolekyler med varierende affinitet. Hver odorant aktiverer et antal OSN i et unikt mønster og afgiver således et odorantspecifikt »duftaftryk« i OE. Dette aftryk reflekteres i aktiverede glomeruli i BO.



være opreguleret i aldrende, bulbektomerede mus og rotter, der blev udsat for cigaretrøg, med øget tab af OSN og et fald i neurogenesen til følge. Dette kan muligvis forklare patogenesen til nedsat lugtesans ved aldring og inflammatoriske tilstande hos mennesker [19]. Der er for rygere påvist en fordobling af incidensen af hyposmi, med en dosis-respons-sammenhæng mellem antal pakkeår og graden af hyposmi [20]. Ved rygeophør ses der dog over tid en gradvis reversibilitet af hyposmien [21].

Ved inflammatoriske næse-bihule-lidelser vil frigivelse af neurotoksiske mediatorer fra lymfocytter, makrofager og eosinofile granulocytter føre til neuronal apoptose af OSN. Ved kronisk rinosinitis tyder data på, at den inflammatoriske proces har en skadelig effekt på OE, der kan overstige regenerationsevnen, muligvis pga. tab af olfaktoriske støtteceller [22].

Med alderen forringes lugtesansen, hvilket evt. kan forklares ved en kombination af flere faktorer, hvor både de perifere og de centrale sensorineurale baner indgår. Aldersrelateret reduktion af motiliteten af de respiratoriske cilier, forringet mucusproduktion og nedsat enzymaktivitet gør OE vulnerabel og disponerer for akkumulative vævsskader med tab af OSN og metaplasi [23].

Hyposmi og anosmi forekommer ikke sjældent ved hovedtraumer samt neurokirurgiske indgreb i fossa anterior og skyldes overrivning af fila olfactorica, hvor de penetrerer lamina cribrosa. Ud over perifer sensorineural hyposmi, forekommer der også

TABEL 2

Standardudredning ved hyposmi på øre-næse-hals-afdeling.

Anamnese: symptomer inkl. varighed/karakter (hyposmi, dysosmi, phantosmi etc.)  
 Afdække symptomer/anamnese iht. årsager nævnt i Tabel 3 (sinonasale symptomer, traumer, øvre luftvejs-lidelser, neurologiske/neurodegenerative sygdomme etc.)  
 Tobak, medicin  
 Fuld øre-næse-hals-undersøgelse inkl. nasal endoskopi  
 Yderligere undersøgelse af lugtesansen ved odorantidentifikations-test, diskriminationstest og tærskelværdiundersøgelse, f.eks. Sniffin' Sticks  
 Ved verificeret hyposmi: supplerende udredning afhængig af anamnese og objektive fund  
 Ved formodet rinosinuitis: evt. allergologisk udredning og CT-bihuler  
 Ved normal objektiv undersøgelse og manglende effekt af empirisk antiinflammatorisk behandling anbefales MR-skanning af cerebrum – denne patientgruppe inkluderer postinfektive, posttraumatiske, kongenitte, »andre« og idiopatiske årsager

TABEL 3

Årsager til hyposmi og behandling heraf på øre-næse-hals-afdeling.

Årsager og hyppighed <sup>a</sup> [15]	Behandling
72% sinonasal, f.eks. allergisk rinitis og kronisk rinosinuitis med/uden polypper	Antiinflammatorisk behandling iht. retningslinjer (ARIA, EPOS) Evt. kirurgi
11% postinfektive	Antiinflammatorisk behandling <sup>b</sup>
5% posttraumatisk	Ingen – typisk er posttraumatisk hyposmi af sensorineural type (overrivning af CN1)
1% kongenit	Ingen
5% andre	Afhængig af årsag
Toksisk Iatrogen Tumor, m.fl.	
6% idiopatisk (herunder senere Parkinsons sygdom og Alzheimers sygdom)	Opfølgning i neurologisk regi <sup>c</sup>

ARIA = Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma-guidelines; EPOS = European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps-guidelines.

a) Hyppighed er ikke stratificeret for alder. Hos den ældre population findes større hyppighed af neurodegenerative årsager til hyposmi.

b) Typisk anvendes nasalsteroid.

c) Udføres på neurologisk afdeling.

central sensorineural skade, f.eks. ved parenkym-skade af cerebrum, særligt lokaliseret til occipital- og temporalregionen. Spontan bedring af lugtesansen er mulig – op mod 36% har oplevet bedring, sandsynligvis pga. OSN's regenerationsevne [24].

#### Central sensorineural hyposmi

De centrale sensorineurale baner kan påvirkes af en række patologiske processer, bl.a. traumer, tumorer samt vaskulære og neurodegenerative lidelser.

FIGUR 2

Sniffin' sticks kan anvendes i klinikken til identificering af kvantitative lugtforstyrrelser. Undersøgelsen tager 5-10 min og giver et reproducerbart billede af patientens olfaktion.



#### Parkinsons sygdom

I adskillige studier har man påvist, at over 90% af personerne med Parkinsons sygdom (PD) lider af nedsat lugtesans [25]. Tilstanden begynder ofte, længe før sygdommen bliver klinisk manifest, og udgør, sammen med bl.a. dysautonomi og søvnforstyrrelser, nonmotoriske manifestationer af PD. Patologisk kan dette forklares ved akkumulation af alfasynuclein (hovedkomponenten i Lewy-legemer) i BO meget tidligt i sygdomsforløbet af PD. Senere ses progression til amygdala og den olfaktoriske cortex [26]. Dette stemmer overens med Braaks hypotese, at patologien for PD skrider frem i en forudsigelig bane, der begynder i BO og perifert i nervus vagus. Hyposmi har vist sig at være en valid tidlig prædikator for senere demensudvikling hos patienter med PD, hvor der er tæt korrelation mellem graden af hyposmi og sværhedsgraden af efterfølgende sygdomsprogression [3].

#### Alzheimers sygdom

Ved Alzheimers sygdom (AD) er olfaktorisk dysfunktion hyppigt forekommende og anses, sammen med volumenreduktion af BO, for at være prædikatorer for senere nedsættelse af den kognitive funktion, uafhængigt af alder [4]. Ophobning af betaamyloid, som er karakteristisk ved AD, påvirker især de kolinerge neuroner, som har en høj densitet i BO. I adskillige undersøgelser har man også påvist taupatologi i BO tidligt i sygdomsprocessen [27]. Disse forhold ligger muligvis til grund for en signifikant hæmning af den olfaktoriske funktion. Behandling med kolinesterasehæmmere har medført både olfaktoriske og kognitive forbedringer [28]. Denne viden om olfaktorisk på-

virksomhed ved AD kan potentielt bruges til tidlig sygdomsopsporing.

### Andre tilstande med central sensorineural hyposmi

Intrakranielle tumorer og vaskulære hændelser med affektion af olfaktoriske regioner og disses projektioner kan resultere i olfaktorisk dysfunktion, om end disse forhold primært er beskrevet i kasuistisk sammenhæng [29].

Flere psykiatriske lidelser, i særdeleshed skizofreni, er forbundet med olfaktorisk dysfunktion. Bl.a. ses der ved bestemte odorantstimuli unormale depolariseringsmønstre, som kan være udtryk for genetisk betingede elektrofysiologiske abnormiteter i de intracellulære signaleringsmekanismer i OSN [5].

### PERSPEKTIVER

Ved PD, AD, depression og skizofreni stilles diagnosen på kliniske somatiske og psykiatriske kriterier. Idet olfaktorisk dysfunktion ofte opstår forud for de velkendte kliniske manifestationer, er hyposmi en oplagt indikator, som potentielt kan benyttes til tidlig opsporing af sygdom.

Forekomsten af multipotente neuronale stamceller i OE har affødt stor forskningsinteresse globalt, bl.a. for at få en forståelse af den cellulære biologi i neuronerne, der ligger til grund for de neurodegenerative lidelser samt perspektivet for celletransplantationsterapi ved bl.a. spinalskade [30].

### KONKLUSION

Hyposmi er ofte underdiagnosticeret, trods den kendte negative effekt på smagssans, appetit og livskvalitet. I de senere år er der kommet ny fokus på den første kranienerve i kølvandet på opdagelsen af forbindelsen mellem bl.a. neurodegenerative sygdomme og hyposmi. Ved PD er hyposmi ikke blot et af de tidligste kliniske symptomer på udviklingen af demens, graden af hyposmi er ligeledes tæt korreleret med sværhedsgraden af den efterfølgende sygdomsprogression. Hyposmi skal hverken ignoreres eller accepteres; i stedet bør den første hjernenerve være interesseret i alle neurologiske undersøgelser på lige fod med de resterende 11 hjernenerver, specielt hos ældre patienter.

**KORRESPONDANCE** : Therese Ovesen, Øre-næse-hals-afdeling H, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: theroves@rm.dk

**ANTAGET**: 10. september 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK**: 27. januar 2014

**INTERESSEKONFLIKTER**: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Neuland C, Bitter T, Marschner H et al. Health-related and specific olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia. *Laryngoscope* 2011;121:867-72.

2. Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K et al. The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope* 2008;118:135-44.
3. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* 2012;135:161-9.
4. Sohrabi HR, Bates KA, Weinborn MG et al. Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Translat Psychiatry* 2012;2:e118-7.
5. Turetsky BIB, Moberg PJP. An odor-specific threshold deficit implicates abnormal intracellular cyclic AMP signaling in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:226-33.
6. Silva AM, Santos E, Moreira I et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: association with secondary progression. *Mult Scler* 2012;18:616-21.
7. Breton-Provencher V, Saghatelian A. Newborn neurons in the adult olfactory bulb: unique properties for specific odor behavior. *Behav Brain Res* 2012;227:480-9.
8. Fark T, Hummel C, Hähner A et al. Characteristics of taste disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;270:1855-60.
9. Katata K, Sakai N, Doi K et al. Functional MRI of regional brain responses to »pleasant« and »unpleasant« odors. *Acta Otolaryngol* 2009;129:85-90.
10. Shepherd GM. Perception without a Thalamus. *Neuron* 2005;46:166-8.
11. Tizzano M, Gulbransen BD, Vandenbeuch A et al. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proceed Natl Acad Sci* 2010;107:3210-5.
12. Belluscio L, Cummings DM. Charting plasticity in the regenerating maps of the mammalian olfactory bulb. *Neurosci* 2007;14:251-63.
13. Kurtz DB. Experimental and numerical determination of odorant solubility in nasal and olfactory mucosa. *Chem Sens* 2004;29:763-73.
14. Löbel D, Marchese S, Krieger J et al. Subtypes of odorant-binding proteins – heterologous expression and ligand binding. *Eur J Biochem* 1998;254:318-24.
15. Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A et al. Riechstörungen. *HNO* 2004;52:112-20.
16. Boesveldt S, Stam CJ, Knol DL et al. Advanced time-series analysis of MEG data as a method to explore olfactory function in healthy controls and Parkinson's disease patients. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3020-30.
17. Garzaro M, Pezzoli M, Pecorari G et al. Radiofrequency inferior turbinate reduction: an evaluation of olfactory and respiratory function. *Otolaryngology Head Neck Surg* 2010;143:348-52.
18. Kern R, Foster J, Pitovski D. Mineralocorticoid (type I) receptors in the olfactory mucosa of the mammal: studies with [3H]aldosterone and the anti-mineralocorticoid spironolactone. *Chem Sens* 1997;22:141-8.
19. Vent J, Robinson AM, Gentry-Nielsen MJ et al. Pathology of the olfactory epithelium: smoking and ethanol exposure. *Laryngoscope* 2004;114:1383-8.
20. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neuro* 2008;255:1121-6.
21. Frye RER, Schwartz BSB, Doty RLR. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 1990;263:1233-6.
22. Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ et al. Analysis of the olfactory mucosa in chronic rhinosinusitis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:590-5.
23. Rawson NE. Olfactory loss in aging. *Sci Aging Know Environ* 2006;5:pe6.
24. Doty RL, Yousem DM, Pham LT et al. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol Am Med Assoc* 1997;54:1131.
25. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:490-4.
26. Takeda A, Saito N, Baba T et al. Functional imaging studies of hyposmia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289:36-9.
27. Attems JJ, Lintner FF, Jellinger KAK. Olfactory involvement in aging and Alzheimer's disease: an autopsy study. *J Alzheimers Dis* 2005;7:149-80.
28. Schofield PWP, Ebrahimi HH, Jones ALA et al. An olfactory "stress test" may detect preclinical Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2011;12:24-4.
29. Ishimaru T, Miwa T, Nomura M et al. Reversible hyposmia caused by intracranial tumour. *J Laryngol Otol* 1999;113:750-3.
30. Mackay-Sim A, John JAS. Olfactory ensheathing cells from the nose: clinical application in human spinal cord injuries. *Experiment Neurol* 2011;229:174-80.