

# Rinología y olfato

David Montes de Oca Rosas,\* Eduardo Montes de Oca Fernández\*\*

## Resumen

*Se describe la importancia del sentido del olfato, que contrasta con la poca atención que le brinda la población en general y los otorrinolaringólogos en particular. Se mencionan las dificultades de su valoración clínica; sin embargo, se insiste en los cambios del olfato que se manifiestan en la cirugía nasal estética y funcional y en todo tipo de enfermedad nasal que da lugar a los trastornos conductivos del olfato. Todo estudio clínico nasal está incompleto si no se realiza el estudio del olfato. Se señala la terminología, la clasificación y los procedimientos diagnósticos y de tratamiento de las alteraciones del olfato. Asimismo, se menciona la importancia de la valoración olfativa en los procesos perceptivos del olfato, es decir, en el sistema nervioso, ya que la hiposmia es un síntoma temprano, casi constante en los procesos neurodegenerativos. El diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad debe efectuarlo un otorrinolaringólogo, motivo por el cual debe prepararse en este campo.*

### Palabras clave:

olfato, rinología.

## Abstract

*It has been mentioned the importance of the sense of smell in contrast with the lack of attention of the general population, and particularly of the otolaryngologists. We mention the difficulties of its clinical study; however, we insist in the changes of smell secondary to the esthetic and functional surgery of the nose and to all kinds of pathological processes of the nose, which originates the conductive disturbances of the smell. The clinical study of the nose is incomplete if smell study is not included. Hyposmia is one of the initial symptoms, almost always present in the neurodegenerative pathology, these are the perceptive smell disorders. Diagnosis and treatment in this pathology must be done by an otolaryngologist, and must be prepared for that.*

### Key words:

sense of smell, rhinology.

## Introducción

El olfato ocupa un lugar muy especial en los ámbitos sociales y personales de los seres humanos. Es el sentido de la atracción, del buen ánimo, del recuerdo, de la relajación y de la sensualidad. Desempeña un papel muy importante en la calidad de vida, los hábitos alimentarios, la nutrición, las relaciones interpersonales y, además, pone al tanto de las situaciones de peligro para la vida. La mayor parte de las veces el sentido del olfato no es considerado por los otorrinolaringólogos, por los pacientes ni por los médicos de otras especialidades y, menos aún, por la medicina oficial. También es raro que el paciente con enfermedad nasal se queje de trastornos olfatorios y acuda a consulta;

por todas estas circunstancias el olfato se considera el sentido olvidado.

En Estados Unidos hay 2.7 millones de personas con disfunción olfatoria.<sup>1</sup> El trabajo nasal olfatorio del paciente quirúrgico nasal se hace con técnicas de biología molecular. Los cirujanos rinólogos lo hacen con cinceles, martillos y leguas, pero también deben realizarlo con imaginación, que de acuerdo con Einstein<sup>2</sup> es más importante que el conocimiento. La mejor comprensión de la función olfatoria y tratar de mejorar el olfato de los pacientes puede servir de inspiración en la cirugía nasal.

El trabajo clínico nasal no está completo si no se incluyen estudios olfatorios. Por lo tanto, el propósito de este

trabajo es revisar la función olfatoria en la salud y en la enfermedad nasal, para incorporarla a la clínica diaria, para tener en cuenta la posibilidad de su valoración y para tener otra motivación más al proponerse la óptima restauración de la fisiología nasal con el trabajo diario otorrinolaringológico.

## Consideraciones anatomofisiológicas

En la nariz del ser humano existen tres diferentes sistemas neurales: el del sistema olfatorio, a través del primer par craneal; el sistema somatosensorial, responsable de sensaciones, como: prurito y estímulos químicos, mediante el quinto par craneal; y el nervio craneal "cero", descrito

\* Otorrinolaringólogo, vocal adjunto, Cuadro Básico de Medicamentos, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\* Otorrinolaringólogo, miembro de la Academia Mexicana de Cirugía.

por Fuller<sup>3</sup> como plexo neuroganglionar en el sistema olfatorio medial.

El órgano vomeronasal, descrito por Kolliker desde 1877,<sup>4</sup> es una estructura misteriosa, cuya función y localización son poco conocidas y reconocidas por los cirujanos rinólogos.<sup>5</sup> Se confunde con la fosa nasopalatina y con el receso esfenopalatino;<sup>6</sup> sin embargo, algunos sugieren reconocerlo y preservarlo hasta que su función se conozca mejor.<sup>7</sup> Se encuentra en dos tercios de la población y es variable en su forma;<sup>8</sup> es quimiorreceptor en el feto y en sus características histológicas. No se han descrito terminaciones nerviosas ni datos que demuestren sus funciones.<sup>9</sup>

El neuroepitelio, responsable del olfato, se encuentra en la parte más cefálica de la nariz, en el receso superior, el tabique nasal y el cornete superior; su extensión no es constante y en ocasiones se le encuentra en el cornete medio.

La nariz del *Homo Sapiens* es un refinado sensor químico, capaz de percibir casi cualquier molécula volátil a muy bajas concentraciones. Contrasta la simplicidad anatómica del bulbo olfatorio, formado por neuroepitelio de neuronas bipolares, que llegan de manera directa a la corteza cerebral, y el trayecto del primer par craneal, que es muy corto. Estimula la zona límbica, que es el centro del placer, con su complejidad genética y fisiológica.

La descripción de Buck<sup>10</sup> y Axel,<sup>11</sup> quienes recibieron el Premio Nobel en fisiología médica 2004 por su trabajo publicado en 1991, señala que el olfato tiene mil genes, localizados en la células del neuroepitelio. Al combinarse permiten que el cerebro reconozca patrones de actividad como respuesta al estímulo de diferentes moléculas; esto se demostró en los glomérulos neuronales de la nariz de la mosca *Drosophila*. La última consecuencia de este complicado proceso es diferenciar los olores, por medio de microrregiones en la corteza cerebral. En algunos estudios de anatomía comparada

de la nariz de mamíferos, Montes de Oca<sup>12</sup> señala que en la nariz humana hay menor cantidad de tejido nervioso y que no se encuentran glándulas submucosas de tipo endocrino, lo que hace suponer que la nariz y el olfato humano están filogenéticamente en regresión. Desde el punto de vista evolutivo,<sup>13</sup> el olfato humano está en regresión (micrósmico) en relación con el olfato macrósmico de otros mamíferos. En estudios de tomografía con positrones, Royet<sup>14</sup> demostró que hasta la región frontal y orbitaria interactúan en el procesamiento de los olores, como una vía complementaria. Se han utilizado modelos nasales computacionales,<sup>15</sup> para predecir las corrientes aéreas en la nariz, y el transporte de odoríferos, para determinar la sensibilidad olfatoria. Sobel y sus colaboradores<sup>16</sup> demostraron que las corrientes aéreas nasales son diferentes para cada fosa nasal y que proporcionan a la percepción olfatoria una imagen dispar del mundo olfatorio. Debe tomarse en cuenta que las moléculas odorantes pueden seguir dos vías diferentes para estimular el neuroepitelio olfatorio, una es externa, la función olfatoria ortonasal, y la otra retranasal, que es la que se combina con el sentido del gusto y tiene su propia evaluación clínica.<sup>17</sup>

El sentido del olfato parece ser muy sencillo; sin embargo, en múltiples ocasiones no es fácil diferenciar qué tan bien o alterado se encuentra éste, por lo que es conveniente definir cada uno de los términos que se utilizan para referirse a él y así determinar con precisión cada una de las alteraciones que ocasiona. Por este motivo es necesario estandarizar una terminología apropiada, ya que dichas alteraciones pueden afectar de manera parcial o total, incrementar la sensibilidad o ser sólo una distorsión de la percepción. Los términos que con mayor frecuencia se utilizan en el ámbito del sentido del olfato son:

Anosmia: falta del olfato.

Hiposmia: disminución del olfato.

Disosmia: distorsión en la identificación de olores.

Cacosmia: sensación de olfacción desagradable en un olor normal.

Fantosmia: percepción olfatoria en ausencia de estímulo.

Parosmia: alteración en la sensación olfatoria.

Agnosia: pérdida de la capacidad para identificar olores.

Hiperosmia: aumento de la sensibilidad a uno o varios olores.

Presbiosmia: disminución del olfato por la edad.

## Clasificación

Los trastornos olfatorios pueden ser conductivos, ocasionados por una barrera física, como pólipos nasales, o sensoriales, generados por lesiones de la vía nerviosa.

También pueden ser primarios, como: traumatismos nasales, tumoraciones obstructivas, cuerpos extraños o tumoraciones, o deberse a procesos patológicos de la vía olfativa, inflamatorios, infecciosos, metabólicos, degenerativos, o a carencias nutricionales e inhalaciones tóxicas.

## Pruebas funcionales

La evaluación clínica de la función olfatoria es variada, compleja y difícil, por la gran cantidad de variables que están en juego. Diversos autores refieren que es difícil evaluar la función del olfato con una amplia variedad de olores,<sup>18</sup> ya que durante su exploración se adapta la mucosa nasal por la participación del nervio trigémino, que es responsable de la identificación del olor en el sistema periférico.<sup>19</sup> La Prueba de Identificación de Olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT, por sus siglas en inglés) tiene un costo elevado; sin embargo, es la de mayor especificidad y sensibilidad que se ha utilizado para identificar olores. Consta de 40 olores, es de alta confiabilidad y es tan amplia que su aplicación dura más de 30 minutos; la población mexicana no está familiarizada con sus olores. Otra

prueba con validez limitada es la del Centro de Investigación Clínica de Alteraciones Químico Sensoriales de Connecticut, por ser sólo de utilidad en Estados Unidos (CRC).<sup>20</sup> En un estudio reciente en el que se compararon las diferentes pruebas de función olfatoria, Tsukatani y sus colaboradores<sup>21</sup> señalaron, de manera pragmática, que no existen divergencias al diagnosticar normosmia o anosmia, y que no hay ninguna coincidencia cuando se tratan de precisar los diferentes niveles de hiposmia. Existen otros métodos para evaluar el olfato, como los potenciales evocados olfativos del tallo cerebral.<sup>22</sup> La olfatometría (*Jet Stream*) es útil para diagnosticar trastornos conductivos unilaterales.<sup>23</sup>

Hay otros métodos auxiliares para detectar las alteraciones del olfato, como la imagenología, que es rápida pero muy costosa.<sup>24</sup>

## Cirugía nasal y olfato

Los efectos de la cirugía nasal en la olfacción no se han evaluado de forma sistemática. Damm<sup>25</sup> señala que 20% de los pacientes con septoplastia tiene hiposmia. A pesar de la mejoría de la ventilación nasal, consecutiva a la cirugía funcional de la nariz, la función olfatoria no es conocida ni reconocida por los pacientes. Algunos autores señalan trastornos olfatorios como consecuencia de la cirugía nasal, en rinoplastias y cirugía sinusal endoscópica.<sup>26</sup> Se ha descrito anosmia postturbinectomía superior endoscópica y etmoidectomía endoscópica.<sup>27</sup> En la rinoseptoplastia los resultados en el sentido del olfato son muy diversos. Durr<sup>28</sup> señala que a pesar de la mejoría de la ventilación nasal, los pacientes rara vez refieren mejoría de la función olfatoria. En las mediciones volumétricas topográficas de la cavidad nasal contrastadas con la olfatometría, Hornung<sup>29</sup> señala que el cirujano de nariz puede predecir, en algunos casos, las condiciones postoperatorias de su paciente. Goldwyn y Shore<sup>30</sup> y Kittel y

Waller<sup>31</sup> describieron mejoría del olfato de los pacientes con septoplastia.

## Origen

El olfato está sujeto a una gran cantidad de agentes lesivos.<sup>32</sup> En un estudio inmunohistoquímico Kern<sup>33</sup> concluyó que la muerte celular de este tejido se debe a la edad, el traumatismo y la inflamación. El sentido del olfato disminuye conforme avanza la edad (presbiosa). Murphy<sup>34</sup> señala que 62.5% de los adultos mayores, entre 65 y 80 años de edad, padece hiposmia, por daño del área superior del epitelio olfatorio, del bulbo y nervios olfatorios y del complejo amigdalino-hipocampo-hipotálamo. Éste es causado por daño celular, pérdida de receptores neuroquímicos y por la muerte celular apoptótica.<sup>35</sup> Dicha alteración es más frecuente en el sexo femenino y en quienes han recibido tratamiento por otra enfermedad o por disfunción olfatoria. A pesar de ser un trastorno frecuente es ignorado por los otorrinolaringólogos y neurólogos, entre otros.

La hiposmia coexiste con infecciones de las vías respiratorias superiores, que de acuerdo con Doty<sup>36</sup> es la causa principal de los trastornos olfatorios. En las alergias crónicas (rinitis, asma) la olfacción es fluctuante.<sup>37</sup> La hiposmia también se manifiesta en los pacientes laringectomizados,<sup>38</sup> con traumatismo maxilofacial,<sup>39</sup> sinusitis, pólipos nasales,<sup>40</sup> y con padecimientos degenerativos del sistema nervioso central, como la enfermedad de Parkinson<sup>41</sup> y la ataxia.<sup>42</sup> Otro factor que provoca la disminución del olfato es la exposición prolongada a tóxicos, como: humo del tabaco y cocaína, entre otros.<sup>43</sup> Hay afecciones que destacan más por esta alteración, como: enfermedad de Alzheimer, en la que la declinación cognitiva se manifiesta por disfunción olfatoria aumentada, por lesión del bulbo y del nervio olfatorio,<sup>44</sup> parálisis facial, daño de la cuerda del tímpano, epilepsia, síndrome

de Korsakoff y esclerosis múltiple.<sup>45</sup> La exploración del olfato se ha usado en el diagnóstico diferencial de las enfermedades neurodegenerativas<sup>46</sup> y de origen variado, como: neoplasias, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome de Kallman (hipogonadismo hipogonadotrófico), síndrome de Sjögren, insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática y deficiencia de vitaminas B<sub>3</sub>, B<sub>12</sub>, de cinc, etc. También existe una gran variedad de medicamentos que afectan el sentido del olfato, como: antilipídicos, antimicrobianos, antineoplásicos, antiinflamatorios, broncodilatadores, antihipertensivos, cardiovasculares, relajantes musculares, antiparkinsonianos, antidepresivos, anticonvulsivantes y vasodilatadores.<sup>47</sup> Al suspender el tratamiento se recupera, en la mayor parte de los casos, el sentido del olfato.

## Diagnóstico

En caso de que el paciente acuda a consulta quejándose de trastornos olfatorios es importante investigar en la historia clínica la coincidencia con resfriados, traumatismos, medicamentos, etc.

El origen de los trastornos del olfato puede ser de difícil diagnóstico; además de una historia clínica detallada deben efectuarse las pruebas olfatorias y la endoscopia. La respuesta positiva al tratamiento con corticoesteroides puede servir para confirmar que se trata de pérdida olfatoria.<sup>48</sup> La función olfatoria es compleja y difícil de evaluar; existe una gran variedad de pruebas diagnósticas y formas de estímulo olfatorio que no son comparables entre sí. Puesto que los diagnósticos son cualitativos no existe discrepancia para realizar la evaluación en la anosmia, sino que las dificultades diagnósticas estriban en valorar el grado de hiposmia. La enfermedad del olfato es difícil de diagnosticar y tratar, debido a la falta de conocimiento y cultura en estos problemas. Es importante, al menos, hacer un diagnóstico anatómico.

## Tratamiento

El tratamiento es quirúrgico y está indicado en los casos de enfermedad nasal que provoquen trastornos olfativos de tipo conductivo. Los resultados con corticoesteroides locales o sistémicos son muy variados. En general, se señalan buenos resultados en diversos padecimientos,<sup>49</sup> aunque también se menciona la falta de respuesta satisfactoria,<sup>50</sup> y en otros casos se indican mejores resultados con la aplicación sistémica de corticoesteroides.<sup>51</sup> Otros tratamientos, como la aplicación de vitamina B sistémica, no han dado resultado.<sup>52</sup>

## Conclusiones

En los últimos años ha habido notables adelantos en el conocimiento del sistema olfatorio, sobre todo en su genética y en su neurofisiología. Desde el punto de vista de las neurociencias, el aspecto de mayor interés en el estudio del órgano olfatorio periférico es el conjunto de estudios donde se demuestra la variedad de factores que intervienen en el proceso apoptótico de la presbionmia y que se relacionan con el conocimiento de todos los procesos neurodegenerativos que aquejan al ser humano. La gran cantidad de factores que intervienen en la olfacción hace que, salvo en casos de marcada obstrucción nasal, la disminución del flujo de aire no sea la única causa de hiposmia. Con estos estudios uno se da cuenta de la precisión de la función olfatoria y de cómo los intentos clínicos para estudiarla siguen siendo tan burdos. Sin embargo, todo estudio clínico nasal que no incluya la función olfatoria está incompleto. El tratamiento puede ser quirúrgico o con corticoesteroides.

Hay ignorancia, apatía y desinterés en este campo, por lo que es necesario implantar la investigación y la docencia de los trastornos del olfato, que redundarán en la mejor calidad de salud y de vida de la población en general. Al otorrinolaringólogo también debe interesarle este ámbito funcional de la

nariz, en beneficio de la calidad de vida de sus pacientes.

## Referencias

1. Santos DV, Eiter ER, DiNardo LJ, et al. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(3):317-9.
2. Einstein A. Ideas & opinions. New York: Wings Books, 2001;p:41.
3. Fuller GN, Burger PC. Nervus terminalis (cranial nerve zero) in the adult human. *Clin Neuropathol* 1990;9:279-83.
4. Bhatnagar KP, Smith TD. The human vomeronasal organ: part V. An interpretation of its discovery by Ruysch, Jacobson, or Kolliker, with an English translation of Kolliker (1877). *Anatomical Record*. New Anatomist. 2003;270(1):4-15.
5. Bhatnagar KP, Smith TD, Winstead W. The human vomeronasal organ: part IV. Incidence, topography, endoscopy, and ultrastructure of the nasopalatine recess, nasopalatine fossa, and vomeronasal organ. *Am J Rhinol* 2002;16(6):343-50.
6. Smith TD, Buttery TA, Bhatnagar KP, Burrows AM, et al. Anatomical position of the vomeronasal organ in postnatal humans. *Ann Anat* 2001;183(5):475-9.
7. Takami S. Recent progress in the neurobiology of the vomeronasal organ. *Microsc Res Tech* 2002;8(3):228-50.
8. Won J, Mair EA, Bolger WE, Conran RM. The vomeronasal organ: an objective anatomic analysis of its prevalence. *Ear Nose Throat J* 2000;79(8):600-5.
9. Witt M, Knecht M, Kasper M, Hummel T. Characterization of the adult human vomeronasal organ using immunohistochemical and electrophysiological measures. *Chem Senses* 2000;25:668.
10. Buck A, Axel R. Novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991;65(1):175-87.
11. Axel R. Brain and mind. Scents and sensibility towards molecular logic perception. Columbia University Conference, 2004.
12. Montes de Oca E, Arch E, Montes de Oca D. Estudio morfológico comparativo de la nariz de animales de laboratorio. *Ann Soc Mex ORL* 1993;37:79-82.
13. Gaillard I, Rouquier S, Pin JP, Mollard P, et al. A single olfactory receptor specifically binds a set of odorant molecules. *Eur J Neurosci* 2002;15(3):409-11.
14. Royet JP, Koenig O, Gregoire MC, et al. Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *J Cogn Neurosci* 1999;11(1):94-109.
15. Zhao K, Scherer PW, Hajiloo SA, Dalton P. Effect of anatomy on human nasal airflow and odorant transport patterns: implications for olfaction. *Chem Senses* 2004;29(5):365-79.
16. Sobel J, et al. *Nature*. Macmillan Magazines Ltd, 1999;pp:402-5.
17. Heliman S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T. Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(4):414-8.
18. Doty RL, Smith R, McKeown DA, Raj J. Tests of human olfactory function: principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Percept Psychophys* 1994;56:701-7.
19. Doty RL, Shaman P, Kimelman ChP, et al. University of Pennsylvania smell identification test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984;94:176-8.
20. Robson AK, Woollons AC, Ryan J, et al. Validation of the combined olfactory test. *Clin Otolaryngol* 1996;21:512-8.
21. Tsukatani T, Reiter E, Miwa T, Costanzo R. Comparison of diagnostic findings using different olfactory test methods. *Laryngoscope* 2005;115(6):1114-7.
22. Aufforman H, Gerull G, Matthe F, et al. Olfactory evoked potentials and contingent negative variation simultaneously recorded for diag-



- nosis of smell disorders. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:6-10.
23. Ikeda K, Tabata K, Oshima T, et al. Unilateral examination of olfactory threshold using the Jet Stream Olfactometer. *Auris Nasus Larynx* 1999;26(4):435-9.
  24. Levy LM, Henkin RI, Lin CS, Finley A. Rapid imaging of olfaction by functional MRI (fMRI): identification of presence and type of hyposmia. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23(5):767-75.
  25. Damm M, Becke IHE, Jungehulsing M, Hummel T. Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(1):91-97.
  26. Briner HR, Simmer L, Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003;28(5):417-21.
  27. Lopes G, Jankowski R. Anosmia following superior turbinate resection. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2004;125(3):189-91.
  28. Durr J, Lindemann J, Keck T. Sense of smell before and after functional esthetic rhinoplasty. *HNO* 2002;50(7):626-9.
  29. Hornung D, Donald A. Relationship between uninasal anatomy and uninasal olfactory ability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(1):53-58.
  30. Goldwyn KM, Shore S. The effect of submucous resection and rhinoplasty on the sense of smell. *Plast Reconstr Surg* 1968;41:427-32.
  31. Kittel G, Waller G. Smell improvement effect of Cottle's operation. *Laryngol Rhinol Otol* 1973;52:280-4.
  32. Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, et al. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(6):635-41.
  33. Kern RC, Conley DB, Haines GK, Robinson AM. Pathology of the olfactory mucosa. Implications for the treatment of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004;114(2):279-85.
  34. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, et al. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002;288(18):2307-12.
  35. Conley DB, Robinson AM, Shinnors MJ, Kern MC. Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat. *Am J Rhinol* 2003;17(3):169-75.
  36. Doty RL, Mishra A. Influences of nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis on the ability to smell. *Laryngoscope* 2001;111:409-23.
  37. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(9):1005-10.
  38. Van Dam FS, Hilgers FJ, Emsbroek G, et al. Deterioration of olfaction and gustation as a consequence of total laryngectomy. *Laryngoscope* 1999;109(7 Pt 1):1150-5.
  39. Renzi G, Carboni A, Gasparini G, Perugini M, Becelli R. Taste and olfactory disturbances after upper and middle third facial fractures: a preliminary study. *Ann Plast Surg* 2002;48(4):355-8.
  40. Dalton P. Taste olfaction and anosmia in rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4(3):230-6.
  41. Henderson JM, Lu Y, Wang S, Cartwright H, Halliday GM. Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease: a case-control survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(7):956-8.
  42. Connelly T, Farmer JM, Lynch DR, Doty RL. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(10):1435-7.
  43. Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 1990;263:1233-6.
  44. Attems J, Lintner F, Jellinger KA. Olfactory involvement in aging and Alzheimer's disease: an autopsy study. *J Alzheimers Dis* 2005;7(2):149-57.
  45. Doty RL, Mishra A. Influences of nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis on the ability to smell. *Laryngoscope* 2001;111:409-23.
  46. Doty RL, Golbe LI, McKeown DA, et al. Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:962-5.
  47. Ship JA, Weiffenbach JM. Age, gender, medical treatment, and medication effects on smell identification. *J Gerontol* 1996;48:26-32.
  48. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope* 2001;111(1):9-14.
  49. Golding-Wood DG, Holmstrom M, Darby Y, Scadding GK, Lund VJ. The treatment of hyposmia with intranasal steroids. *J Laryngol Otol* 1996;110:132-5.
  50. Stevens MH. Steroid-dependent anosmia. *Laryngoscope* 2001;111(2):200-3.
  51. Heilmann S, Huettenbrink KB, Hummel T. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 2004;18(1):29-33.
  52. Heilmann S, Just T, Goktas O, et al. Effects of systemic or topical administration of corticosteroids and vitamin B in patients with olfactory loss. *Laryngol Rhinol Otol* 2004;83(11):729-34.