

## OLFATTOMETRIA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

L. GODI, G. BROICH \*, C. PACCHETTI, E. MARTIGNONI,  
G. SANDRINI \*\*, G. ALBANI, G. NAPPI

Centro Parkinson e Disordini del Movimento,  
Clinica Neurologica « C. Mondino », Pavia

\* Clinica Otorinolaringoiatrica, Policlinico di Milano

\*\* Laboratorio di Psicofisiologia Nocicettiva e del Comportamento,  
Clinica Neurologica « C. Mondino », Pavia

### INTRODUZIONE

E' nota, da alcuni decenni, la riduzione della percezione olfattiva nei pazienti affetti da malattia di Parkinson, oltre che nei soggetti con demenza tipo Alzheimer e dal complesso Parkinson-demenza dell'isola di Guam (1). Sebbene non siano ancora completamente chiare le basi fisiopatologiche del fenomeno, sembra siano compromessi sia meccanismi periferici che centrali (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Quando nei soggetti affetti da morbo di Alzheimer sono state osservati processi degenerativi a carico dell'epitelio olfattivo del bulbo olfattorio, della corteccia entorinale, piriforme e prepiriforme (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19), non sono altrettanto chiari i fenomeni degenerativi delle strutture deputate all'olfatto nei soggetti affetti da malattia di Parkinson. In studi recenti si descrive tuttavia una riduzione netta del numero di cellule nel nucleo olfattorio anteriore (20) e in uno studio anatomo-patologico post-mortem condotto su soggetti con malattia di Parkinson è stata evidenziata la presenza di corpi di Lewy insieme a un notevole depauperamento neuronale nel bulbo olfattivo.

Gli studi clinici effettuati sembrano confermare una stabilità nel tempo del deficit che non parrebbe correlato al grado di com-

promissione motoria e cognitiva del paziente (6). Inoltre non appare dimostrata una relazione tra il lato maggiormente colpito dal deficit olfattivo ed il lato di esordio e di eventuale maggiore compromissione motoria del paziente. Sarebbe invece interessante studiare i casi di iposmia unilaterale in cui si potrebbe correlare la compromissione olfattiva con una eventuale asimmetria del disturbo motorio, spiegabile con la compromissione dei medesimi meccanismi neurotrasmettitoriali (21). L'iposmia in questi pazienti è stata infatti interpretata come una conseguenza di una alterazione della trasmissione dopaminergica sulla base di reperti neuropsicologici e neurochimici osservati nel sistema nervoso centrale, anche se i dati ottenuti sono talora controversi (22).

I risultati degli studi fino ad ora effettuati non sono univoci. Tutti evidenziano un deficit della funzione olfattiva nei pazienti affetti da malattia di Parkinson, variamente espresso in innalzamento della soglia, errori di discriminazione e riconoscimento degli odori.

Vari studi hanno verificato una eventuale correlazione tra il dato obiettivo variamente quantificato di iposmia e la terapia anti-parkinsoniana, la durata di malattia, la disabilità motoria e la compromissione cognitiva, e l'orientamento attuale depone per una indipendenza di queste variabili di malattia (23).

#### SOGGETTI E METODI

Abbiamo studiato la funzione olfattiva in 36 soggetti affetti da malattia di Parkinson idiopatica, di cui 22 in trattamento con L-Dopa a dosi medie, e 14 con esordio di malattia recente e ancora privi di trattamento. Nessun paziente assumeva farmaci di altro tipo.

Nella tabella 1 sono rappresentate le caratteristiche anagrafiche e le variabili di malattia dei pazienti esaminati.

Tutti i pazienti sono stati preventivamente esaminati per escludere malattie in grado di ridurre autonomamente la capacità olfattiva, sia per danno neurologico che otorinolaringoiatrico (ORL) (infiammatoria, allergica, ostruttiva, traumatica). Dopo una accurata anamnesi si è proceduto a visita ORL generale completata da endoscopia con fibre ottiche per la valutazione della pervietà delle fosse nasali e del libero accesso alle fessure olfattive, nonché esame con tomografia computerizzata con proiezioni coronali specifiche per lo studio della fessura olfattiva stessa, comprendente tutta la regione cribrosa, e della morfologia funzionale dei seni mascellari. Tutti i casi con patologia endonasale presente ed anamnestica, sia essa di tipo palesemente ostruttiva o anche solo basata su alterazioni funzionali con aumento dello spessore del film mucosale, sono stati esclusi.

TABELLA 1  
VARIABILI ANAGRAFICHE E DI MALATTIA  
DEI SOGGETTI ESAMINATI

	Pazienti trattati	Pazienti non trattati
N.	22 / 36	14 / 36
Sesso (M / F)	9 M / 14 F	12 M / 2 F
Età (m ± ds)	61 ± 11.33	63.28 ± 12.29
Età all'esordio	51.82 ± 12.99	61 ± 11.92
Anni di malattia (m ± ds)	9.18 ± 5.72	2.28 ± 1.49
Anni di L-Dopa (m ± ds)	7 ± 4.56	—
H & Y (m ± ds)	2.91 ± 1.75	—
Lato esordio	12 sx / 10 dx	8 sx / 6 dx

Abbiamo sottoposto i nostri pazienti ai seguenti esami olfattometrici: sniff test, UPSIT, potenziali evocati olfattivi.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla nota metodica dello « sniff-test » (24, 25) che consiste nella presentazione di volumi noti di aria satura di sostanza olfattiva che deve essere percepita (prima soglia) e quindi riconosciuta (seconda soglia). Per ogni modalità testata sono state presentate alcune sostanze, raggruppate in olfattive pure (O), olfatto-gustative (OG) e olfatto-trigeminali (OT).

Come controllo positivo abbiamo utilizzato uno stimolante olfatto-gustativo-trigeminali «OTG» come la piridina e come controllo negativo l'acqua distillata, sostanza inodore in quanto non esistono recettori specifici nell'uomo.

Per la quantificazione delle risposte alla prima soglia si sono create 4 categorie come segue:

- 0: nessuna sensazione;
- 1: soglia da 7 a 10 ml;;
- 2: soglia da 4 a 6 ml;
- 3: soglia inf. a 4 ml.

Tali valori derivano dalla mediazione dei dati dei tre test effettuati per ciascuna modalità. Sono stati considerati normali i pazienti con soglia inferiore a 4 ml (classe 3).

Come secondo test olfattivo è stato usato il test psicométrico presentato da Doty (26), che si avvale di sostanza olfattiva microincapsulata. In questo test, detto UPSIT (University of Philadelphia Sensory Inventory Test) vengono presentati 40 strisce di carta in cui è stata microinclusa una sostanza olfattiva. Il paziente deve grattare la striscia e tentare di riconoscere la sostanza olfattiva che si libera. Vengono proposte quattro soluzioni, delle quali deve comunque sceglierne una. In questo modo, nei casi di risposte peggiori della semplice distribuzione statistica, il test permette di riconoscere i tentativi di simulazione, oltre ad una valutazione sulla attendibilità in generale. La microincapsulazione rende stabili le preparazioni, evitando che la sostanza olfattivamente attiva si volatilizzi spontaneamente nel tempo, riducendo la capacità di stimolazione olfattiva.

Giungiamo ora a descrivere la metodica oggettiva per eccellenza dello studio della funzione olfattiva, l'esame dei potenziali olfattivi. Certamente sia nello sniff test che nelle schede dell'UPSIT è necessaria una buona collaborazione del paziente, e la possibilità di avvalersi di esami oggettivi che non necessitano della collaborazione attiva del paziente è evidente in casi ove tale collaborazione potrebbe essere parzialmente impedita.

Diversi test oggettivi sono stati proposti, molti dei quali non hanno retto alla valutazione clinica. Il metodo più diretto è la registrazione dei potenziali d'azione dalle cellule recettoriali olfattive e dal bulbo (27, 28), tecnica ampiamente usata nell'animale (29, 30), ma difficilmente eseguibile nell'uomo. Si è osservato che la stimolazione olfattiva produce una reazione d'arresto elettroencefalografica, ma tale reazione è fortemente influenzata dai livelli di attenzione (31, 32, 33, 34).

Va detto per inciso che nel caso della registrazione dei potenziali tardivi corticali le condizioni di veglia e sonno come i livelli di attenzione dell'esaminando interferiscono con l'esame, rendendolo non sempre certamente oggettivo ed ininfluenzabile, facendo venire meno la prima ragione della sua esecuzione ai fini medico-legali.

Per eliminare i problemi dati dal rumore di fondo, si tenta ora di sfruttare le tecniche di costruzione di medie (averaging) del segnale biologico analoghe a quanto utilizzato nella registrazione dei potenziali evocati uditivi, registrando direttamente dallo scalpo ed utilizzando elettrodi non invasivi di superficie.

Queste tecniche possono ottenere un filtraggio opportuno degli

artefatti e pulire il segnale stesso (35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50) secondo il metodo dell'averaging sviluppato da Kobal all'Università di Erlangen-Norimberga (51, 52).

Per la stimolazione del sistema olfattivo possono venire usati come stimolanti olfattivi puri la vanillina, il feniletalcol e l'H.S. Come stimolante per il sistema trigeminale si è invece rivelato ottimo, anche per la estrema maneggevolezza, il controllo preciso delle eventuali impurità ed il basso costo, la CO<sub>2</sub>.

Con stimolanti olfattivi puri la massima attività corticale può essere registrata in regione temporale e parietale, dopo stimoli trigeminali tale attività sarà registrata al vertice (53) con prevalenza dello stimolo trigeminale su quello olfattivo (54).

La registrazione dei potenziali olfattivi in pazienti con deficit corticali come l'epilessia temporale ha dimostrato un ritardo significativo bilaterale, maggiore nell'emisfero destro dopo stimolazione destra (55, 56).

Anche nel normale sono state osservate attivazione differenti a stimoli trigeminali — al vertice — ed olfattivi — in sede parietale — e differenze tra il lato destro e sinistro.

Nella registrazione normale nella nostra esperienza si possono osservare bene i picchi P1 e N1 nella registrazione (Cz-A1 (Fig. 1).

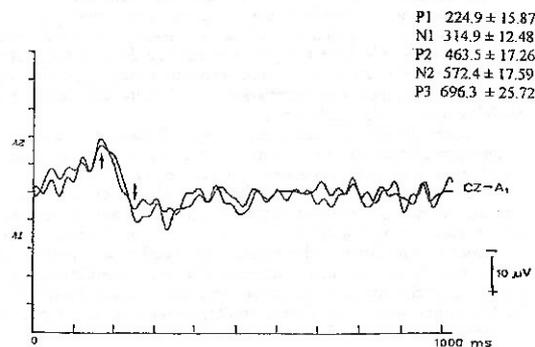


Fig. 1: Grafico di registrazione di potenziale evocato olfattivo di un soggetto normale con i rispettivi tempi di picco.

Nel normale tali picchi sono costanti e ben visibili, ad una analisi attenta è inoltre possibile descrivere altri tre picchi successivi, i cui valori normali sono riassunti nella figura medesima.

### RISULTATI

Le figure 2 e 3 illustrano i risultati all'esame olfattometrico «sniff test». Come si osserva, per la sostanza più stimolante (la piridina - OTG) il deficit olfattivo è pressoché nullo; non così si può dire per le altre categorie di sostanze in cui si osserva una riduzione evidente della soglia olfattiva, in modo particolare per le sostanze olfattive pure (O) e olfatto-gustative (OG). La metodica dello sniff-test, specifica per lato, permette una correlazione con il lato d'esordio della malattia di Parkinson; tale dato non ha dimostrato alcuna correlazione significativa.

Abbiamo potuto vedere, come dato collaterale senza per ora una significatività statistica certa ( $p < 0.055$ ), che il lato destro sembra generalmente più deficitario nella modalità olfatto gustativa. Tale dato rimane per ora senza spiegazione.

Analogamente non si osservano differenze statisticamente significative tra il deficit olfattivo e il trattamento antiparkinsoniano seguito.

Le differenze che sono presenti tra i sessi sono solo minime e non raggiungono la significatività statistica, così come pure non esistono differenze dipendenti dall'età dei soggetti. Il deficit olfattivo, evidenziato allo sniff test per la percezione delle sostanze olfattive in entrambi i lati appare invece correlato al punteggio alla scala di H & Y, indicando una correlazione tra l'entità del deficit e la disabilità indotta dal parkinsonismo.

L'esame UPSIT sia nell'intero gruppo di pazienti, sia nei due sottogruppi di pazienti trattati e non trattati, da un punteggio medio tra 15 e 16, indicando una anosmia franca per tutti i pazienti.

Per quanto concerne l'esame dei potenziali evocati olfattivi, nei tracciati ottenuti dai pazienti parkinsoniani è evidente un apparente sovvertimento morfologico della curva di risposta. Vediamo infatti un aumento delle latenze, che risultano pressoché raddoppiate nella nostra esperienza, con una differenza altamente significativa ( $p < 0.001$ ). I picchi appaiono di minore intensità e anche l'interlatenza P1-N1 risulta aumentata. Questi risultati sono compatibili con una riduzione della attività elettrica evocata del bulbo olfattivo (Fig. 4).

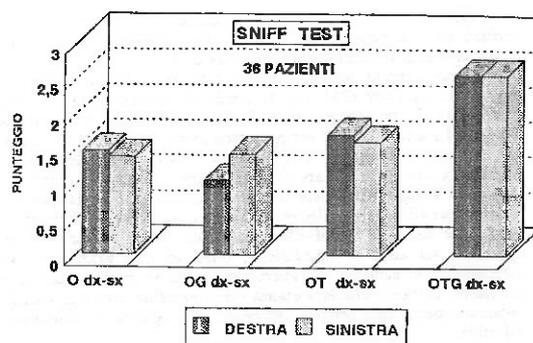


Fig. 2: Risultati all'esame olfattometrico «sniff test» con il diverso punteggio riportato al test per le sostanze olfattive pure (O), olfatto-gustative (OG), olfatto-trigemino-gustative (OTG), per ciascun lato.

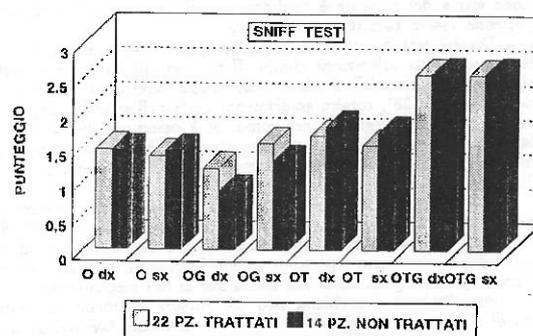


Fig. 3: Risultati all'esame olfattometrico «sniff test» con il diverso punteggio riportato al test per le sostanze olfattive pure (O), olfatto-gustative (OG), olfatto-trigemino-gustative (OTG), per ciascun lato e per ciascun gruppo di pazienti trattati e non trattati.

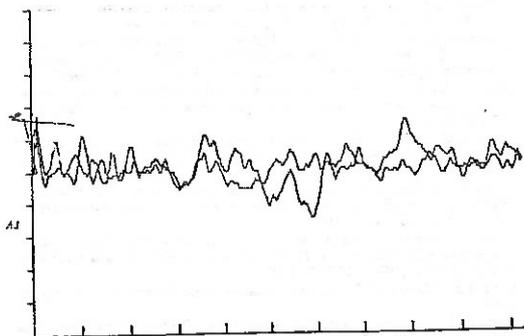


Fig. 4: Grafico di registrazione di potenziale evocato olfattivo di un soggetto parkinsoniano.

#### DISCUSSIONE

I nostri risultati sono in linea con i dati riportati in letteratura; non abbiamo osservato alcuna correlazione tra il deficit olfattivo e le variabili di malattia: anni di trattamento con L-Dopa, stato di ON/OFF durante l'esame, trattamento o non trattamento con L-Dopa.

Abbiamo invece osservato una relazione significativa tra il deficit olfattivo ed il punteggio alla scala di H & Y, espressione del grado di disabilità della malattia di base; questo sia con la metodica UPSIT che con la metodica sniff test.

Dai dati ottenuti nel nostro studio possiamo affermare che la valutazione della funzionalità olfattiva può venire in aiuto nella stadiazione clinica delle condizioni del paziente, come anche del monitoraggio del suo deficit. Va peraltro ricordato che anche nella nostra esperienza si conferma il nostro dato della alterazione qualitativa della capacità olfattiva. Anche i nostri pazienti si lamentano di frequente di sensazioni olfattive spiacevoli fino a giungere ad un vero quadro di cacosmia.

La valutazione dei risultati della seconda soglia al test olfattivo con modalità sniff test, ha infatti mostrato una trasposizione

di significato olfattivo con alterazioni qualitative di entità significativa ( $p < 0.002$ ).

Queste alterazioni qualitative avevano costantemente una valenza negativa (cacosmia), con notevole disagio per il paziente.

#### CONCLUSIONI

Nel complesso possiamo concludere che nella malattia di Parkinson esiste un sicuro deficit olfattivo quantitativo, causato da una riduzione della funzionalità del bulbo olfattivo, come dimostrato dalla elettrofisiologia. In questo l'iposmia si dimostra differente da quella descritta nel morbo di Alzheimer, nel quale il deficit è prevalentemente cognitivo e qualitativo. Ciò nonostante anche nel parkinsoniano emerge un sovvertimento qualitativo con cacosmia frequente, che in alcuni casi si rivela di estremo disturbo per il paziente.

Il grado di iposmia è correlato direttamente con la gravità clinica della malattia, risultando invece del tutto immune dagli effetti della terapia, dalla durata della malattia stessa e dagli altri parametri della valutazione del parkinsoniano.

Possiamo pertanto proporre l'esame olfattometrico a risposte soggettive come ausilio nella valutazione della gravità clinica della malattia e della sua risposta clinica alla terapia.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Doty R.L., Perl D.P., Steele J.C., Chen K.M., Pierce J.D. Jr., Reyes P., Kurland L.T.: *Odor identification deficit of the parkinsonism-dementia complex of Guam: equivalence to that of Alzheimer's and idiopathic Parkinson's disease.* Neurology, 41 (Suppl. 2): 77-81, 1991.
- 2) Ansari K.A., Johnson A.: *Olfactory function in patients with Parkinson's disease.* J. Chron. Dis., 28: 493-497, 1975.
- 3) Ward C.D., Hess W.A., Calne D.B.: *Olfactory impairment in Parkinson's disease.* Neurology, 33: 943-946, 1983.
- 4) Quinn N.P., Rossor M.N., Marsden C.D.: *Olfactory Threshold in Parkinson's disease.* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 50: 88-89, 1987.
- 5) Doty R.L., Deems D.A., Stellar S.: *Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage or disease duration.* Neurology, 38: 1237-1244, 1988.

- 6) Doty R.L., Riklan M., Deems D.A., Reynolds C., Stellar S.: *The olfactory and cognitive deficits of Parkinson's disease: evidence for independence*. Ann. Neurol., 25: 166-171, 1989.
- 7) Maremmani C., Del Dotto P., Nocita G., Nassisi V., Rossi G., Bonuccelli U., Muratorio A.: *Deficit di identificazione di odori in parkinsoniani « de novo »: risultati preliminari*. LIMP Taormina, pp. 261-268, 1991.
- 8) Hawkes C.H., Shephard B.C.: *Selective anosmia in Parkinson's disease?* Lancet, 341: 435-436, 1993.
- 9) Halasz N., Ljungdahl A., Hökfelt T., Johansson O., Goldstein M., Park D., Biberfeld P.: *Transmitter histochemistry of the rat olfactory bulb. I. Immunohistochemical localization of monoamine synthesizing enzymes. Support for intrabulbar, periglomerular dopamine neurons*. Brain Res., 126: 455-474, 1977.
- 10) Baker H.: *Neurotransmitter plasticity in the juxtaglomerular cells of the olfactory bulb*. In: Margolis F.L. e Getchell T.V. (ed.): «Molecular Biology of the olfactory system». Plenum, pp. 185-216, 1988.
- 11) Denis-Donini S.: *Expression of dopaminergic phenotypes in the mouse olfactory bulb induced by the calcitonin gene-related peptide*. Nature, 339: 701-703, 1989.
- 12) Averback P.: *Two new lesions in Alzheimer's disease*. Lancet, ii: 1204, 1983.
- 13) Esiri M.M., Wilcock P.K.: *The olfactory bulb in Alzheimer's disease*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 47: 56-60, 1984.
- 14) Hooper M.W., Vogel F.S.: *The limbic system in Alzheimer's disease*. Amer. J. Pathol., 85: 1-13, 1976.
- 15) Ohm T.G., Braak H.: *Olfactory bulb changes in Alzheimer's disease*. Acta Neuropathologica, 73: 365-9, 1987.
- 16) Pearson R.C.A., Esiri M.M., Hiron R.W., Wilcock G.K., Powell T.P.S.: *Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 82: 4531-4, 1985.
- 17) Reyes P.F., Golden G.T., Fagel P.L. et al.: *The prepiriform cortex in dementia of the Alzheimer type*. Arch. Neurol., 50: 113-5, 1987.
- 18) Talamo B.R., Rudel R., Kosik K.S. et al.: *Pathological changes in olfactory neurons in patients with Alzheimer's disease*. Nature, 337: 736-9, 1989.
- 19) Hirano A., Zimmerman H.N.: *Alzheimer's neurofibrillary changes. A topographic study*. Arch. Neurol., 7: 227-42, 1962.
- 20) Cerruti C., Walther D.M., Kuhar M.J., Uhl G.R.: *Dopamine transporter mRNA expression is intense in rat midbrain neurons and modest outside midbrain*. Brain-Res.-Mol.-Brain-Res., 18: 181-186, 1993.
- 21) Hoelzle H.S.: *Olfaction and sensory asymmetry*. Chem. Senses Flav., 4: 89-95, 1979.
- 22) Massetani R., Sartucci F., Krause M., Galli R., Bianchi F., Calabrese R., Gori S., Murri L.: *Valutazione della soglia olfattiva in pazienti con morbo di Parkinson*. LIMP Taormina, 249-259, 1991.
- 23) Doty R.L., Stern M.B., Pfeiffer C., Gollomp S.M., Hurtig H.I.: *Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease*. J. Neurol. Neurosurg. Psych., 55: 138-142, 1992.
- 24) Zwaardemaker H.: *Die Physiologie des Geruchs*. W. Engelmann, Leipzig, 1895.
- 25) Fortunato, Niccolini: *Olfatometria*. Clin. Otorinolaringol., 1: 33, 1949.
- 26) Doty R.L., Shaman P., Krefetz D.G., Dann M.: *Recent Progress in the Development of a clinically - Useful Microencapsulated Olfactory Function Test*. In: J. Surjan (ed.): «Proceedings of the XII<sup>th</sup> World Congress on Otorhinolaryngology», Budapest: Akademiai Kiado, pp. 5-8, 1981.
- 27) Price S., Wiley A.: *Effects of antibodies against odorant binding proteins on electrophysiological responses to odorants*. Biochim. Biophys. Acta, 965: 127-129, 1988.
- 28) Lynch J.W., Barry P.H.: *Action Potentials initiated by single channel openings in a small neuron (rat olfactory receptor)*. Biophys. J., 55: 755-768, 1989.
- 29) Frings S., Lindemann B.: *Current recording from sensory cilia of olfactory receptor cells in situ. I. The neuronal response to cyclic nucleotides*. J. Gen. Physiol., 97: 1-16, 1991.
- 30) Frings S., Benz S., Lindemann B.: *Current recording from sensory cilia of olfactory receptor cells in situ. II. Role of mucosal Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> ions*. J. Gen. Physiol., 97: 725-747, 1991.
- 31) Lorig T.S.: *Human EEG and odor response*. Prog. Neurobiol., 33: 387-98, 1989.
- 32) Ottoson D.: *Sustained potentials evoked by olfactory stimulation*. Acta physiol. scand., 32: 384-386, 1954.
- 33) Ottoson D.: *Analysis of electrical activity of the olfactory epithelium*. Acta physiol. scand., 35 (suppl. 122): 1-83, 1956.
- 34) Ottoson D.: *The electro-olfactogram*. In: «Handbook of Sensory Physiology», Biedler L.M. (ed.), Vol. IV/1: «Chemical Senses, Olfaction». Springer Berlin Heidelberg New-York, pp. 95-131, 1971.
- 35) Heberhold C.: *Computer Olfactometrie mit getrenntem Nachweis von Trigeminal- und Olfaktoriusreaktionen*. Arch. Ohr. Nas.-Kehlk. Heilk., 202: 394-380, 1972.
- 36) Heberhold C.: *Nachweis und Reizbedingungen olfaktorisch und rhinosensibel evozierter Hirnrindensummenpotentiale sowie Konzept einer klinischen Computer-Olfactometrie*. Westdeutscher Verlag, Opladen, pp. 126, 1973.
- 37) Kobal G., Plattig K.-H.: *Methodische Anmerkungen zur Gewinnung olfaktorischer EEG-Antworten des wachen Menschen (objektive Olfactometrie)*. Z. EEG-EMG, 9: 135-145, 1978.
- 38) Plattig K.H., Kobal G.: *Distribution of olfactory evoked brainpotentials on human skull*. Pflügers Archiv, 373: R91, 1978.
- 39) Plattig K.-H., Kobal G.: *Spatial and Temporal Distribution of Olfactory Evoked Potentials and Techniques involved in their Measurement*. In: Lehmann D., Callaway E.: «Human Evoked Potentials - Application and Problems». New York - London, Plenum Press, pp. 285-301, 1979.
- 40) Kobal G.: *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchsinns*. Comunicazione personale, maggio 1981.
- 41) Plattig K.-H.: *The Sense of Taste*. In: Piggott J.R., «Sensory Analysis of Foods». London - New York, Elsevier Applied Science Publishers, pp. 1-22, 1984.
- 42) Broich G.: *Evoked Potential Olfactometry - a study proposal*. (Unpublished), Department of Oral Biology and Pathology, State University of New York (a) Stony Brook, 1985.

- 43) Plating K.-H.: *Der Geruchsinn des Menschen*. Physik in unserer Zeit, 18: 146-158, 1987.
- 44) Plating K.-H.: *Gustatory and Evoked Potentials in Man*. Proc. 9<sup>th</sup> ann. Conf. IEEE Engin. Med. Biol. Soc., 2: 961-962, 1987.
- 45) Plattig K.-H., Dazert S., Maeyama T.: *A New Gustometer for Computer Evaluation of Taste Responses in Men and Animals*. Acta Otolaryngol. (Stockh), Suppl. 158: 123-128, 1988.
- 46) Broich G., Bazzana T., Zazzana O.: *Olfactory Evoked Potentials in Man - Clinical Results with the Use of a New Continuous Flow Stimulator Device*. In: XIV<sup>th</sup> World Congress of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, ed. Sacristan T., Alvarez-Vincent J.J., Bartual J., Antoli-Candela F., Rubio L. Kugler & Ghedini, Amsterdam, Vol. 2: 1603-1607, 1992.
- 47) Furukawa M., Kamide M., Ohkado T., Umeda R.: *Electroolfactogram (EOG) in olfactometry*. Auris Nasus Larynx, 16: 33-38, 1989.
- 48) Van Toller S., Reed M.K.: *Brain electrical activity: topographical maps produced in response to olfactory and chemosensory stimulation*. Psychiatry Res., 29: 429-430, 1989.
- 49) Whittet H.B., Royston R.: *Cortical evoked response olfactometry*. J. R. Soc. Med., 84: 400-402, 1991.
- 50) Hummel T., Kobal G.: *Chemosensory Evoked Potentials*. In: « Chemical Signals in Vertebrates VI », Doty R.L., Müller-Schwarze D. (eds.). Plenum Press, New York, pp. 565-569, 1992.
- 51) Kobal G., Hummel C.: *Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 71: 241-250, 1988. †
- 52) Kobal G., Hummel T.: *Olfactory evoked Potentials in Humans*. In: « Smell and Taste in Health and Disease », Getchell T.V. (ed.), Chapter 13, Raven Press, New York, pp. 255-275, 1991.
- 53) Hummel T., Kobal G.: *Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 84: 84-89, 1992.
- 54) Livermore A., Hummel T., Kobal G.: *Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems*. Electroencephal. Clin. Neurophysiol., 83: 201-210, 1992.
- 55) Kobal G., Stefan H., Schuler P., Hummel T.: *Chemosensory event-related potentials in epilepsy*. Chem. Senses, 17: Abstr. 76 (ECRO), 1992.
- 56) Hummel T., Pauli E., Schuler P., Kettenmann B., Stefan H., Kobal G.: *Chemosensory Event-Related Potentials in Patients with Temporal Lobe Epilepsy*. In press: personal communication 1994.