



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Die Auswirkung des Rauchens auf die olfaktorische
Perzeption“

Systematischer Review und Meta-Analyse

verfasst von / submitted by

Sabrina Beiglböck BSc

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the
degree of

Master of Science (MSc)

Wien, 2021 / Vienna 2021

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 066 838

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Ernährungswissenschaften

Betreut von / Supervisor:

Dipl. oec. troph. Dr. Georg Hoffmann, Privatdoz.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Hoffmann für die Überlassung dieses interessanten Themas, und die freundliche und hilfreiche Betreuung beim Verfassen meiner Masterarbeit.

Weiters möchte ich mich bei Frau Prof. Majchrzak bedanken, insbesondere für das zur Verfügung stellen der Studie „The Effect of Tobacco- and Electronic Cigarettes use on the Olfactory Function in Humans“ und die Betreuung bei der Korrektur meiner Masterarbeit.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die mich während des gesamten Studiums tatkräftig unterstützt haben.

Mein weiterer Dank gilt all meinen Freunden, mit denen ich während des gesamten Studiums schöne und unvergessliche Momente erleben durfte und die mir immer zur Seite standen.

Zu guter Letzt möchte gilt mein besonderer Dank Sonja und Daniel, die mir vor allem während des Verfassens der Masterarbeit oft mit Motivation und Unterstützung beigestanden sind.

Geschlechtsneutrale Formulierung

Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird in dieser Masterarbeit auf die geschlechtsspezifische Differenzierung, wie zum Beispiel Raucher/Innen, verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	IX
Abbildungsverzeichnis.....	XI
Tabellenverzeichnis.....	XIII
1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	3
2.1. Mechanismus der Geruchswahrnehmung	3
2.1.1. Aktivierung der Zellantwort.....	4
2.1.2. Reizweiterleitung	5
2.1.3. Verarbeitung im Gehirn	6
2.2. Riechstörungen.....	6
2.2.1. Quantitative Riechstörungen.....	7
2.2.1.1. Sinunasale Riechstörungen	8
2.2.1.2. Nicht-sinunasale Riechstörungen	9
2.2.1.2.1. Postvirale Riechstörung.....	9
2.2.1.2.2. Posttraumatische Riechstörung	9
2.2.1.2.3. Gift- und Schadstoffe.....	10
2.2.1.2.4. Andere Grunderkrankungen	11
2.2.2. Qualitative Riechstörungen (Dysmosien)	11
2.2.3. Kongenitale Riechstörung.....	12
2.2.4. Idiopathische Riechstörung	12
2.2.5. Adaption	12
2.2.6. Habituation	13
2.3. Riechtests	13
2.3.1. Sniffin' Sticks	13
2.3.2. San Diego Odor Identification Test (SDOIT).....	15
2.3.3. University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT).....	16
2.3.4. Modular Smell Identification Test (MODSIT).....	17
2.3.5. Connecticut Clinical Research Center (CCRC) Test	17
3. Material und Methodik	19
3.1. Literaturrecherche.....	19
3.1.1. Suchbegriffe	19

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
4. Statistische Auswertung.....	21
5. Resultate	23
5.1. Raucher vs. Nichtraucher	28
5.1.1. Geruchserkennung	28
5.1.2. Geruchsunterscheidung.....	29
5.1.3. Schwellenwert	30
5.1.4. TDI-Score.....	31
5.2. Nichtraucher vs. Frühere Raucher	32
5.3. Heterogenität	33
5.4. Funnel Plot.....	34
6. Diskussion.....	35
6.1. Limitationen des systematischen Reviews.....	35
6.2. Mögliche Wirkmechanismen.....	39
7. Zusammenfassung	43
8. Summary	45
9. Literaturverzeichnis.....	47

Abkürzungsverzeichnis

GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
mV	Millivolt
MRT	Magnetresonanztomographie
TDI	Threshold, Discrimination, Identification
SDOIT	San Diego Identification Test
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
MODSIT	Modular Smell Identification Test
CCCRC	Connecticut Clinical Research Center Test
OR	Odds Ratio
SMD	standardized mean difference
SE	Standardfehler
SD	Standardabweichung
MW	Mittelwert
OI	Geruchsidentifikation
OD	Diskriminierung der Gerüche
OT	Schwellentest
CI	Konfidenzintervall
logOR	Log Odds Ratios
PEA	Phenylethylalkohol
IL	Interleukin
TNF	Tumornekrosefaktor
OE	Olfaktorisches Epithel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau Riechepithel (Hatt, 1995)	4
Abbildung 2: Aktivierung Zellantwort durch Duftstoffmolekül (mod. nach (Hatt, 1995)).	5
Abbildung 3: Sniffin' Sticks (Herting et al., 2007)	15
Abbildung 4: Broschüre mit mikroverkapselten Geruch (Oozeer et al., 2011)	16
Abbildung 5: Flowchart	24
Abbildung 6: : Forest plot Raucher versus Nichtraucher, Outcome: Geruchsidentifikation.....	28
Abbildung 7: Forest plot Raucher versus Nichtraucher, Outcome: Diskriminierung der Gerüche	29
Abbildung 8: Forest plot Raucher versus Nichtraucher, Outcome: Schwellentest	30
Abbildung 9: Forest Plot Raucher versus Nichtraucher, Outcome: TDI-Score	31
Abbildung 10: Forest Plot frühere Raucher versus Nichtraucher, Outcome: Geruchsidentifikation.....	32
Abbildung 11: Funnel Plot Geruchsidentifikation Raucher versus Nichtraucher.....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien	28
---	----

1. Einleitung

Nach Health at a Glance hat die Zahl der Raucher in der erwachsenen Bevölkerung in Österreich zugenommen. Bei den Männern liegt der Anteil an Personen die täglich Zigaretten rauchen bei 23,7%, wohingegen der Anteil bei Frauen 17,9% ausmacht (Stand 2019). Der größte Rückgang bei den Rauchern lässt sich in der jungen Bevölkerung beobachten. Hier hat sich der Anteil deutlich reduziert (1).

Im Durchschnitt rauchen österreichische Männer täglich 17,1 und Frauen 13,3 Stück Zigaretten, wobei der Anteil an starken Rauchern vor allem in der Altersgruppe 45 bis 59 Jahre zu beobachten ist (2).

Das Rauchen von Zigaretten ist eine der Hauptursachen für eine verminderte Geruchsempfindung. Die Wahrnehmung und Identifizierung von flüchtigen und nicht-flüchtigen Stoffen ist ein wichtiges Utensil und kann zum Beispiel im Alltag helfen auf potenzielle Gefahren hinzuweisen; wie verdorbene Lebensmittel, Rauchentwicklung oder ein Gasleck. Weiters bestimmt der Geruch den Flavour, den sensorischen Gesamteindruck von Speisen und Getränken und gewinnt als diagnostisches Mittel, für die Früherkennung von bestimmten neurologischen Krankheiten, wie Alzheimer und Parkinson, immer mehr an Bedeutung (3).

Etwa ein Viertel der Personen, die angaben selbst Nichtraucher zu sein, sind gelegentlich Tabakrauch im Innenraum ausgesetzt. Der Anteil ist bei den 15- bis 29-Jährigen am höchsten. Tabakrauch gefährdet also nicht nur die Raucher selbst, sondern auch die Mitmenschen, da auch Passivrauchen negative Folgen hat (2). Die Auswertungen von Statistik Austria zufolge lassen darauf schließen, dass:

„Eine durch Zigarettenrauch induzierte reduzierte Geruchswahrnehmung ist verbunden mit einer verminderten Lebensqualität, schlechterer physischer und psychischer Gesundheit und einer erhöhten Mortalität“ (2)

Das Rauchen von Zigaretten, und die damit verbundenen mögliche Auswirkungen auf das Geruchsvermögen, hat in der Forschung in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Zahlreiche Studien dokumentierten, dass die im Zigarettenrauch enthaltenen Verbindungen einen negativen Einfluss auf die olfaktorische

Wahrnehmungsfähigkeit der Menschen aufzeigen (4–7). Neuere Untersuchungen weisen auch darauf hin, dass die Anzahl der Jahre in denen geraucht wurde, von großer Bedeutung für die Entwicklung einer verminderten Geruchssensitivität sein kann (5).

Es gibt jedoch auch Studien, in denen kein Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern festgestellt werden konnte, was auf eine kurzfristige Schädigung des Zigarettenrauchs auf den Geruchssinn und eine schnelle Regenerierung hinweist (3, 6, 8, 9).

Das Ziel des vorliegenden systematischen Reviews mit anschließender Meta-Analyse ist es, verschiedene Studiendaten zur olfaktorischen Wahrnehmungsfähigkeit bei Rauchern zusammenzufassen, qualitativ zu bewerten, und die Ergebnisse quantitativ zu einem Gesamtergebnis vereinen.

Da Rauchen weltweit verbreitet ist, kommt einer weiteren Untersuchung der Ursachen und der Folgen der reduzierten Geruchssensitivität eine große Bedeutung zu und könnte einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung negativer Folgen des Rauchens für die Bevölkerung leisten.

2. Literaturübersicht

2.1. Mechanismus der Geruchswahrnehmung

Damit man Gerüche wahrnehmen kann, müssen geruchswirksame Substanzen, sogenannte Geruchsmoleküle, die gasförmig in der Atemluft vorliegen, die Riechzellen erreichen. Diese Zellen sind im direkten Kontakt mit der Umwelt und sind eingebettet im Riechepithel, dass sich im oberen Drittel der Nasenhöhle befindet. Das menschliche Riechepithel ist aufgebaut aus Basalzellen, Stützzellen und Sinneszellen. Die Basalzellen sind neuronale Stammzellen, deren Aufgabe es ist, in erster Linie die Riechsinneszellen, aber auch die Stützzellen zu ersetzen. Stützzellen befinden sich im gesamten Epithel, und produzieren zusammen mit den Bowman-Drüsen den Mukus (10). Die Riechschleimhaut beinhaltet etwa 10-30 Millionen Riechsinneszellen, in denen die Rezeptoren liegen (11).

Anders als bei anderen Nervenzellen im Gehirn, bei denen man nur über einen einzigen Satz an Zellen für das Leben verfügt, erneuern sich Riechsinneszellen das gesamte Leben lang. Im Riechepithel, wo die Riechzellen mit schädlichen Substanzen im direkten Kontakt stehen, werden regelmäßig erneuert. Die Lebensdauer der Riechsinneszellen beträgt etwa ein bis zwei Monate (11).

Riechzellen sind bipolar aufgebaut. Auf der einen Seite befinden sich kurze Fortsätze (Zilien), und auf der anderen Seite bildet jedes Riechneuron dünne Nervenfasern (Axone) aus. Bei den Zilien handelt es sich um dünne bewegliche Plasmafortsätze (Durchmesser ca. $0,2\mu\text{m}$), die in Bündeln aus ca. 5-20 Riechhärchen aus jeder Riechsinneszelle ragen. Die Zilien ragen in die Schleimhaut des olfaktorischen Epithels, in dem sich die Moleküle der Duftstoffe befinden. Über diese Zilien werden die Geruchssubstanzen absorbiert. Bei der Geruchswahrnehmung kommt es zu einer Wechselwirkung der geruchswirksamen Substanzen mit den speziellen Rezeptorzellen des Riechepithels, bei der der chemische Reiz (Duftmolekül) in ein bioelektrisches Signal umgewandelt wird, es kommt zur sogenannten Transduktion (11).

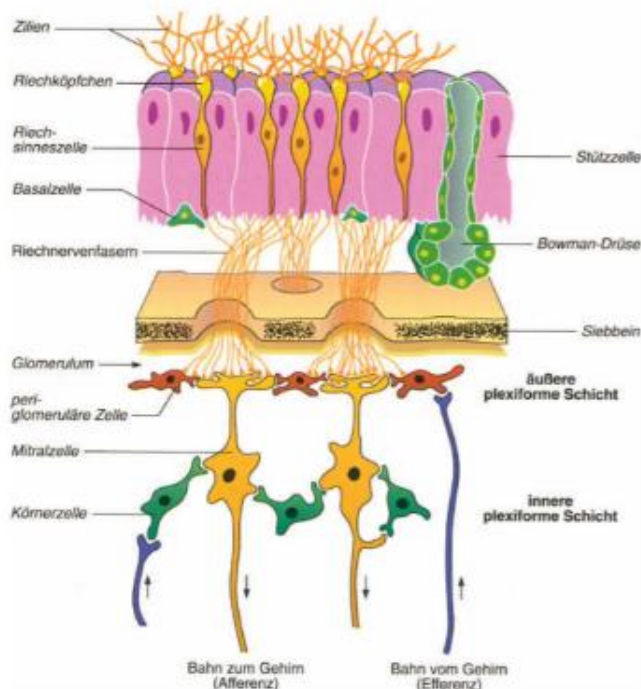


Abbildung 1: Aufbau Riechepithel (Hatt, 1995)

2.1.1. Aktivierung der Zellantwort

Durch Interaktion der Duftstoffmoleküle mit den Zellen der Geruchsrezeptoren findet die Transduktion statt.

Die Rezeptoren sind intrazellulär an ein G-Protein gekoppelt. Wenn ein Duftstoffmolekül an einen Geruchsrezeptor bindet, führt es dazu, dass das Guanosindiphosphatgekoppelte Protein (G-Protein) in seine α -, β -, und γ -Teile auseinanderbricht (11).

GDP, das im Ruhezustand mit dem α -Teil verbunden ist, wird durch GTP ersetzt. Das Enzym Adenylatzyklase wird durch die Anwesenheit von GTP aktiviert, und produziert den intrazellulären Botenstoff cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat). cAMP dient normalerweise dazu, zelluläre Signale zu übertragen (11). Im Riechepithel bindet cAMP an CNG (Cyclic nucleotide-gated)-Ionenkanäle, und öffnet diese dadurch. Das ermöglicht Calcium- und Natriumionen in die Zelle einzuströmen und so das Ruhemembranpotential der Sinneszellen zu verändern, es kommt zur Depolarisation.

Riechzellen haben in der Ruhephase ein negatives Potential von etwa -70 mV. Der Einstrom von positiv geladenen Ionen aus dem Nasenschleim macht dieses Potential positiver, die Zelle wird erregt. Calcium hat neben der Änderung des Membranpotentials noch eine weitere Funktion. Es bindet in der Zellmembran an Chloridkanäle und öffnet diese dadurch, wodurch die negativ geladenen Chloridionen nach außen strömen können und der Einstrom von Ionen verhindert wird. Die Zelle depolarisiert weiter und es entsteht ein Aktionspotential. Die Riechstoffmoleküle werden in bioelektrische Signale umgewandelt, und als Nervenimpuls weitergeleitet (12).

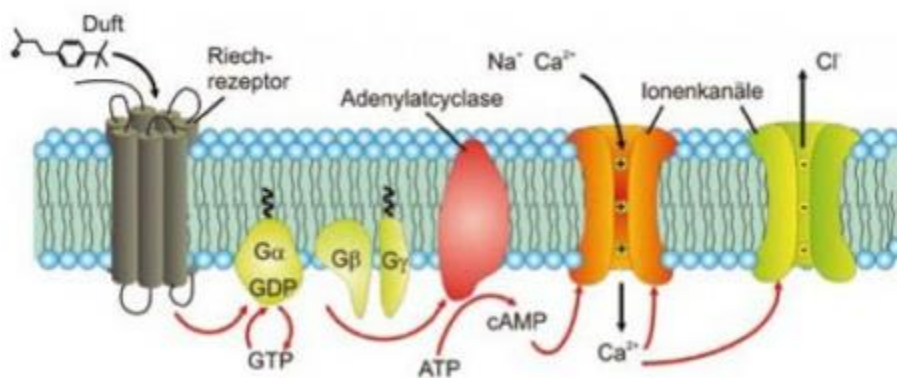


Abbildung 2: Aktivierung Zellantwort durch Duftstoffmolekül (mod. nach Hatt, 1995)

2.1.2. Reizweiterleitung

Jede Riechzelle verfügt nur über einen Duftstoffrezeptor. Es gibt etwa 400 Rezeptoren im menschlichen Riechepithel. Diese sind alle ähnlich aufgebaut, verfügen aber dennoch über eine gewisse Selektivität, die eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Duftstoffen ermöglicht. Für den jeweiligen Geruch wird ein typisches Intensitätsprofil der Geruchsrezeptoren aktiviert (13). Es ist jedoch auch möglich, dass Moleküle ähnlicher Struktur erkannt und gebunden werden können, wenn sie in hohen Konzentrationen vorliegen (14).

Zellen, mit dem gleichen Duftstoffrezeptor leiten die Axone zu Schaltstellen des Riechkolbens (*Bulbus olfactorius*) im Gehirn weiter. Die Axone bilden Bündel von 10-100 Axonen und werden *Fila olfactoria* genannt. Diese durchziehen feine Knochenöffnungen des Siebbeins (*Lamina cribrosa*) und gelangen so als *Nervus olfactorius* (I. Hirnnerv) zum

Bulbus olfactorius. Dieser ist die Verbindungsstelle zwischen dem peripheren olfaktorischen System und zentralen Hirnstrukturen (11).

Die Schaltstellen des Riechkolbens werden Glomeruli genannt, und vereinen die Axone von den Riechzellen mit der gleichen Selektivität. Sie bilden Synapsen mit den nachgeschalteten Neuronen aus, den Mitralzellen (15).

Die Signale werden auf Mitralzellen umgeschaltet, die die Informationen direkt an das Geruchszentrum des Gehirns weiterleiten. Jede Mitralzelle erhält die Signale nur aus einem Glomerulus, d.h. sie ist Rezeptorspezifisch. Es gibt jedoch Querverbindungen zwischen den einzelnen Glomeruli als auch zwischen den Mitralzellen, die helfen sollen, das Aktivitätsmuster möglichst deutlich zu machen.

2.1.3. Verarbeitung im Gehirn

Im olfaktorischen Cortex werden Signale der Mitralzellen verarbeitet, und an andere Hirnregionen übermittelt. Die Axone der Mitralzellen werden als Tractus olfactorius weitergeleitet, und enden in verschiedenen Gebieten des Palaeokortex, der umgangssprachlich auch als Riechhirn bezeichnet wird. Die Diskriminierung der Gerüche findet dabei hauptsächlich bei der *Area praepiriformis* statt. Daran beteiligt sind auch der Thalamus, der Neokortex und das limbische System (11). All diese Elemente bilden die Grundlage für die durch Duftstoffe hervorgerufenen Emotionen und Erinnerungen (13).

Ein Geruch besteht aus mehreren verschiedenen Duftkomponenten, daher bildet ein Geruch auf dem dafür zuständigen Bereich der Hirnrinde ein bestimmtes Erregungsmuster. Anhand dieses Musters wird der Duft erkannt (11–13).

2.2. Riechstörungen

Laut Gesundheitssurveys die im Rahmen verschiedener Studien (Korea National Health and Nutrition Examination Survey; US National Health and Nutrition Examination Survey; Global Allergy and Asthma European Network) an repräsentativen Stichproben der Allgemeinbevölkerung durchgeführt wurden, und die zur Prävalenz von

Riechstörungen befragt wurden, leiden etwa 4,5 bis 10,6% der Bevölkerung an einer verminderten Riechleistung, der sog. Hyposmie (16).

Riechstörungen beeinträchtigen die Lebensqualität von betroffenen Personen in großem Maße, und sind häufig Früh- oder Begleitsymptome für verschiedene Krankheiten, wie etwa neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson. Bei den Riechstörungen lassen sich auch geschlechterspezifische Unterschiede feststellen. Frauen können im Allgemeinen Gerüche besser identifizieren und unterscheiden (17).

Auffällig ist auch, dass Riechstörungen mit dem Alter zunehmen. Ab einem Alter von etwa 50 Jahren verschlechtert sich bei zirka einem Viertel der Bevölkerung das Riechvermögen. Diese Veränderungen entsprechen einer Prebyosmie (7, 18, 19).

Riechstörungen können unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Die Spanne reicht von einer Verminderung (Hyposmie), bis hin zu einem vollständigen Verlust (Anosmie) des Geruchssinns. Bei der Ätiologie wird zwischen qualitativen und quantitativen Störungen unterschieden. Quantitative Riechstörungen lassen sich nach den Ursachen weiter in sinunasale und nicht-sinunasale Riechstörungen unterteilen.

Laut einer Umfrage treten sinunasale Riechstörungen (Entzündungen der Nase/Nasennebenhöhlen) am häufigsten auf, gefolgt von nicht-sinunasalen Störungen, die postinfektiöse oder posttraumatische Ursachen haben (20).

2.2.1. Quantitative Riechstörungen

Bei dieser Form der Riechstörungen handelt es sich im Allgemeinen um eine Veränderung der Geruchsempfindlichkeit gegenüber Duftstoffen. Diese lässt sich weiter unterteilen in eine Überempfindlichkeit (Hyperosmie) oder eine verminderte Empfindlichkeit (Hyposmie) gegenüber einem Duftstoff, oder einen vollständigen Verlust (Anosmie) des Riechvermögens.

Bei der Hyperosmie wird der aufgenommene Duftstoff aufgrund einer übermäßig starken Reaktion der Riechsinneszellen auf den Geruchsreiz deutlich intensiver wahrgenommen. Der Betroffene reagiert übermäßig empfindlich auf den Stoff. Diese Form der Riechstörung tritt im Gegensatz zu den anderen jedoch relativ selten auf.

Im Falle der Hyposmie, die vor allem im Alter auftritt, handelt es sich um eine mehr oder weniger stark verminderte Geruchswahrnehmung. Bei der Hyposmie kann es auch zu einer kurzzeitigen Besserung der Symptome kommen, die dann aber wieder abnimmt und wieder schlechter ist (21).

Bei einer Anosmie können von den Riechsinneszellen keine Geruchsreize mehr wahrgenommen werden, das Riechempfinden einer Person ist vollkommen verschwunden. Es kann auch nur von einem partiellen Verlust ausgegangen werden; dabei löst ein bestimmter Duftstoff keine Reize mehr an den Sinneszellen der Riechschleimhaut aus und kann in Folge nicht mehr wahrgenommen werden. Manche Patienten mit Riechstörungen besitzen noch die Fähigkeit einige Duftstoffe in einem stark eingeschränkten Ausmaß wahrzunehmen, diese Art von Riechstörung nennt sich funktionelle Anosmie (22).

2.2.1.1. Sinunasale Riechstörungen

Die Ursache für eine verminderte Riechleistung bei sinunasalen Riechstörungen liegt in entzündlichen Veränderungen der Schleimhaut. Auch mechanische Veränderungen, wie die Blockade des Duftstroms zum Riechepithel, wie sie zum Beispiel bei einer Septumdeviation der Fall ist, gehören zu den sinunasalen Störungen (23).

Personen, die an einer chronischen Rhinosinusitis leiden, zählen zu den häufigsten Patienten mit Riechstörungen. Das liegt, anders als bisher angenommen, nicht an dem verminderten Luftzufluss zur Schleimhaut, sondern an einer Entzündung der Schleimhaut, die zu der verminderten Funktion beiträgt (24, 25). Anhand von Biopsien, die Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und Kontrollpatienten entnommen wurden, zeigte eine histopathologische Untersuchung der Riechschleimhaut Erosionen des Riechepithels sowie Plattenepithelmetaplasien und die Durchmischung von Becherzellen (25). Auch der Prozentsatz der sensorischen Neuronen im Riechepithel war bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis vermindert. Im direkten Vergleich zu Patienten die ebenfalls an chronischer Rhinosinusitis litten, aber an keiner Anosmie, hatten die Patienten mit Anosmie die meisten Epithelerosionen (21, 22, 26).

Sinunasale Riechstörungen verschwinden meist wieder nach der Beseitigung der zu Grunde liegenden Erkrankung oder Ursache.

Diese Schädigungen der Atemwege, ausgelöst durch Krankheiten wie zum Beispiel einer chronischen Rhinosinusitis, führen dabei zu den Beeinträchtigungen des Riechvermögens. Der Riechsinn an sich ist meist nicht betroffen.

2.2.1.2. Nicht-sinunasale Riechstörungen

Bei Riechstörungen die nicht-sinusalen Natur sind, ist der Auslöser eine Schädigung des Riechapparates selbst. Dies kann verschiedene Ursachen haben.

2.2.1.2.1. Postvirale Riechstörung

Der Riechverlust tritt hierbei infolge eines akuten Infekts der oberen Atemwege auf. Der Mechanismus dahinter ist wahrscheinlich eine direkte Schädigung der olfaktorischen Rezeptorneurone und des Epithels (22).

Bei etwa zwei Drittel der Betroffenen kommt es zu einer Besserung nach Ende des Infekts, aber das Ausgangsniveau wird nur selten erreicht (27).

Personen können zwar nach Abklingen des Infekts wieder gut Luft holen, aber sie können nichts mehr riechen. Das bedeutet, der Duftstoff gelangt zwar ungehindert zur Riechschleimhaut, aber die Nervenzellen können aufgrund der Schädigung die Signale nicht richtig verarbeiten. Riechsinneszellen regenerieren sich im Allgemeinen alle 60 Tage durch die Basalzellen. Sind diese jedoch ebenfalls zerstört, ist ein Nachwachsen nicht mehr möglich (26).

2.2.1.2.2. Posttraumatische Riechstörung

Bei etwa 15-30% der Fälle von Schädel-Hirn-Traumata kommt es zu einer veränderten Riechempfindung (24, 28). Gründe dafür können eine Zerrung oder ein Abriss der

Geruchsnerven (*Fila olfactoria*), aufgrund von Schädelverletzungen, ausgelöst durch einen Schlag auf den Kopf oder einen Sturz, sein (29).

Studien an Patienten, die an Anosmien litten, ausgelöst durch ein Trauma, wurden mittels Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht. Dabei konnte eine Vernarbung im Bereich des Riechkolbens festgestellt werden. Das deutet darauf hin, dass auch ein direktes Hirntrauma in einigen Fällen ein relevanter Faktor sein könnte (29). Ursachen dafür können Gehirnerschütterungen oder Blutungen in Bereichen des Gehirns, die für die Wahrnehmung und Verarbeitung von Geruchsreizen verantwortlich sind, sein. Es kann hierbei zu einer Schädigung olfaktorisch bedeutsamer Hirnareale kommen, die an der Verarbeitung von Geruchsinformationen beteiligt sind (26).

Bei Traumata kommt es in der Regel zu einer Einschränkung oder einen plötzlichen totalen Ausfall des Riechvermögens. Bei einer posttraumatischen Riechstörung klagen Patienten unmittelbar danach häufig über eine Parosmie.

Riechstörungen, ausgelöst durch zum Beispiel Schädelhirntraumata, bilden sich nur in den seltensten Fällen wieder zurück. Eine Besserung der Symptome findet nur bei etwa 20-30% der Patienten statt (26, 30).

2.2.1.2.3. Gift- und Schadstoffe

Eine Exposition gegenüber Toxinen wie Tabakrauch (auf dessen besondere Rolle in der Diskussion dieser Masterarbeit eingegangen wird), Ammoniak, Formaldehyd, Pestiziden oder anderen Chemikalien kann zu einer Geruchsstörung führen (31). Dabei kommt es zu einer Schädigung der Riechschleimhaut durch die Schadstoffe. Das Ausmaß der Riechstörung richtet sich nach der Dosis sowie nach der Dauer seiner Einwirkung auf die Riechschleimhaut (21).

Auch Arzneimittel können unerwünschte Reaktionen an der Riechfunktion verursachen, wie es zum Beispiel im Rahmen einer Chemotherapie der Fall ist (26).

2.2.1.2.4. Andere Grunderkrankungen

Abgesehen von viralen Infekten können auch viele andere Krankheiten dem Riechvermögen schaden. Dazu gehören unter anderem neurologische Erkrankungen wie zum Beispiel Alzheimer, Morbus Parkinson und Multiple Sklerose. Sie führen dazu, dass in verschiedenen Bereichen des Gehirns Nervenzellen absterben. Finden diese Schädigungen in Bereichen des Gehirns statt, die für das Riechen wichtig sind, kann das Riechvermögen ge- oder zerstört werden (26).

Bei Parkinson-Patienten sind unter anderem olfaktorische Veränderungen eine der Frühwarnzeichen. Diese Verschlechterungen des Riechvermögens treten schon bis zu sechs Jahren vor den ersten motorischen Symptomen auf.

Auch andere nicht neurologische Krankheiten wie Typ-2-Diabetes, Schilddrüsenunterfunktionen oder Epilepsie können mit Riechstörungen einhergehen. Das gilt auch für Depressionen und schizophrene Psychosen sowie für Nieren- und Leberkrankheiten.

Riechstörungen gehören zu den frühesten Anzeichen der Parkinson-Krankheit, aber auch der Alzheimer-Krankheit, der Multiplen Sklerose und sogar der Schizophrenie und Depression, und bei diesen neuropsychiatrischen Erkrankungen sind häufig Kortex und Amygdala beteiligt (26).

Es gibt Assoziationen zwischen einer verminderten Geruchswahrnehmung und neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen, und es gibt Hinweise, dass diese durch einen Autoimmunmechanismus verbunden sind (24, 32–34).

2.2.2. Qualitative Riechstörungen (Dysmosien)

Bei einer qualitativen Störung des Geruchssinns handelt es sich um eine veränderte, oder falsche Wahrnehmung von bestimmten Duftstoffen. Diese werden definiert als verzerrte oder vorgetäuschte Wahrnehmung von Geruchsreizen (Parosmie); die Betroffenen empfindet den Riecheindruck anders als der Durchschnitt der Bevölkerung. Diese Geruchsillusionen können auch im Zuge von psychiatrischen Erkrankungen, wie

Schizophrenie, auftreten. Bei der Phantosmie kommt es zu einer Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle (Halluzination von Gerüchen) (21).

Eine weitere Riechstörung ist die olfaktorische Intoleranz. Hierbei handelt es sich um eine übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei ansonsten normaler olfaktorischer Sensitivität (22, 26).

2.2.3. Kongenitale Riechstörung

Bei einigen Patienten können Riechstörungen angeboren sein.

Eine Unterentwicklung (Hypoplasie) des Riechkolbens kann als Ursache dafür infrage kommen. Es kann auch zu einem vollständigen Fehlen (Aplasie) des Bulbus olfactorius kommen (21).

2.2.4. Idiopathische Riechstörung

Idiopathisch bedeutet "ohne bekannte Ursache". Als idiopathische Riechstörungen werden alle Arten von Störung bezeichnet, die in keine der bisher genannten Kategorien eingeteilt werden kann (21).

2.2.5. Adaption

Die Adaption ist keine Riechstörung per se, es handelt sich dabei um eine Empfindlichkeitsanpassung der Sinneszellen an eine Reizstärke. Dadurch verringert sich die empfundene Intensität, obwohl die Konzentration des Duftstoffes gleich bleibt; d.h. die Intensität des von den Rezeptorzellen abgegebenen elektrischen Signals wird schwächer.

Eine Adaption entsteht bereits bei einmaliger andauernder Stimulierung (21).

2.2.6. Habituation

Die Habituation ist der erfahrungsabhängige Sensibilitätsverlust, dessen Ausprägung mit der Anzahl (und Regelmäßigkeit) der Assoziation von olfaktorischen und sonstigen Reizcharakteristika zunimmt (21).

Sie entsteht nicht, wie Adaption, bereits bei einmaliger andauernder Stimulierung, sondern als Ergebnis einer Vielzahl von Konfrontationen mit einem bestimmten Duftreiz. Ein Beispiel dafür ist, dass Wohnungsinhaber den spezifischen Duft der eigenen Wohnung nicht wahrnehmen, während Gäste darauf reagieren, und diesen beschreiben können.

2.3. Riechtests

Bei der Durchführung von Geruchstests ist ein dreimaliges kurzes kräftiges Schnüffeln an der Riechprobe und eine anschließende Entfernung am besten geeignet. Längere Zeiten führen zu einer Adaption an den Geruch. Eine Pause von 20 Sekunden zwischen jeder Riechprobe ist ausreichend, um die notwendige Sensibilität zurückzuerhalten.

2.3.1. Sniffin' Sticks

Die Sniffin' Sticks der Firma Burghart (Wedel, Deutschland) können benutzt werden, um ein einfaches Screening des Geruchssinns durchzuführen, und um festzustellen ob der Proband über einen normalen oder reduzierten Geruchssinn verfügt. Die Testbatterie besteht aus drei Modulen: Identifikations-, Diskriminations- und Schwellentest.

Der Identifikationstest beinhaltet 16 verschiedene, alltägliche Gerüche, die mittels einer Art Filzstift dargereicht werden. Bei der Ausübung des Tests wird der Stift für etwa drei Sekunden unter die Nase des Patienten gehalten. Der Geruch wird durch Abnehmen der Stiftkappe freigesetzt (35). Zusätzlich erhalten die Probanden eine Multiple Choice Liste, die über vier Auswahlmöglichkeiten verfügt. Für jeden dargereichten Duft muss der Proband die entsprechende Antwort auswählen. Diese Prozedur wird für die weiteren Stifte übernommen und die Anzahl der richtigen Antworten ausgezählt. Eine

verminderte Geruchswahrnehmung wird mit weniger als zehn richtig erkannten Gerüchen definiert.

Beim Diskriminationstest werden 48 verschiedene Stifte (16 Triplets) mit Alltagsgerüchen gereicht. Zwei davon sind gleich, ein Stift riecht anders, der Proband muss Letzteren identifizieren.

Mit dem Schwellentest kann ermittelt werden, ab welcher Konzentration ein Duft wahrgenommen wird. Der Test besteht aus 48 Riechstiften (16 Triplets). Davon sind 32 Stifte Blanks und 16 Stifte haben Verdünnungen mit unterschiedlichen Konzentrationen von n-Butanol, einem Stoff mit trigeminaler Komponente, oder 2-Phenylethanol (Rosenduft). Die verschiedenen Konzentrationen der Stoffe werden in Triplets mit je zwei Blanks gereicht. Dabei kann man zwischen zwei verschiedenen Methoden unterscheiden. Bei der Staircase-Methode wird mit der schwächsten Konzentration begonnen. Wenn der Geruch nicht erkannt wird, wird beim nächsten Durchgang eine höhere Konzentration des Stoffes verwendet. Wenn der Stift aber zwei Mal nacheinander richtig erkannt wird, wird die niedrigere Konzentration präsentiert. Bei der forced-choice-Methode muss sich der Proband für eine Probe entscheiden. Das Verfahren wird so oft wiederholt, bis sieben Wendepunkte entstehen. Aus den letzten vier Wendepunkten wird dann der Mittelwert und daraus die Wahrnehmungsschwelle berechnet.

Durch Addieren der erreichten Werte des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstests wird der TDI-Score (Threshold, Discrimination, Identification-Score) ermittelt. Der TDI-Score kombiniert die Ergebnisse der Geruchserkennung, der Diskriminierung der Gerüche und des Schwellentests und könnte in der Zukunft ein nützliches Tool sein, um die allgemeine olfaktorische Wahrnehmungsfähigkeit von Patienten in der Klinik zu eruieren.

Der maximal mögliche TDI-Score beträgt 48. Bei einem Wert <16 handelt es sich um eine Anosmie und bei Werten zwischen 16 und 31,5 um eine Hyposmie. Diese Werte verschieben sich mit dem Alter, da die Riechleistung mit zunehmenden Alter abnimmt (36). Eine Normosmie liegt bei einem Wert von $>31,5$ vor.

Die drei Tests repräsentieren unterschiedliche Aspekte des olfaktorischen Systems: die Geruchsschwelle gibt vor allem die Funktion der olfaktorischen Peripherie wider, wohingegen kognitive Funktionen das Ergebnis der Identifikations- und Diskriminationsleistung mitbestimmen. Die Aussagefähigkeit über die olfaktorische Funktion anhand der gesamten Testbatterie ist jedoch besser als bei Verwendung der einzelnen Tests für sich allein (37).



Abbildung 3: Sniffin' Sticks (Herting et al., 2007)

2.3.2. San Diego Odor Identification Test (SDOIT)

Ein weiterer standardisierter Test, um den Geruchssinn zu messen und festzustellen, ob der Untersuchte an einem verminderten Riechvermögen leidet, ist der San Diego Odor Identification Test.

Der SDOIT besteht aus acht verschiedenen alltäglichen Gerüchen, die in Intervallen von 45s gereicht werden, um eine Adaption zu vermeiden. Zuzüglich zu diesen werden 12 Distraktoren dargeboten. Um die Probanden bei der Identifizierung der Gerüche zu unterstützen, wird eine grafische Darstellung der Testproben gegeben. Die Probanden wählen danach jeweils das Bild aus, dass dem Geruch entspricht und ordnen es dem entsprechenden Stoff zu. Wenn eine Probe nicht erkannt wird, wird dem Probanden der richtige Name des Stoffs mitgeteilt, und zu einem späteren Zeitpunkt nochmal vorgelegt.

Der SDOIT Score wird festgelegt mit der Anzahl an korrekt erkannten Gerüchen nach zwei Durchgängen. Eine verminderte Geruchswahrnehmung wird mit dem Erkennen von weniger als sechs der acht dargelegten Gerüche festgelegt (19, 38).

2.3.3. University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

Der University of Pennsylvania Smell Identification Test ist ein umfassender Test, der den Vorteil hat, dass er selbst durchgeführt werden kann.

Der Test besteht aus vier Broschüren mit je zehn Seiten. Auf jeder Seite ist eine Multiple-Choice Frage mit vier Antwortmöglichkeiten zu einem Duftstoff abgebildet. Ebenso befindet sich auf jeder Seite der Broschüre ein mikroverkapselter Geruch, der durch Aufkratzen freigesetzt wird (39).

Nachdem der Duft vom Probanden mithilfe eines Stiftes aufgekratzt wurde, riecht der Proband daran und wählt die zutreffende Antwort aus.

Der Test Score setzt sich aus der Summe der richtig beantworteten Fragen zusammen. Um das Ergebnis zu bewerten, muss dieses mit den im Handbuch mitgelieferten Tabellen verglichen werden. In diesen Tabellen sind die Durchschnittswerte von Personen gleichen Alters und Geschlechts mittels Perzentilen dargestellt. Dadurch kann die olfaktorische Funktion interpretiert werden (17).

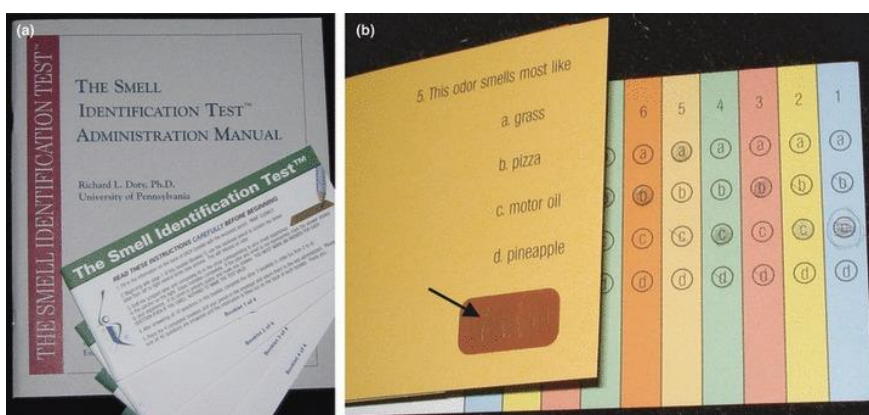


Abbildung 4: Broschüre mit mikroverkapselten Geruch (Oozeer et al., 2011)

2.3.4. Modular Smell Identification Test (MODSIT)

Der Test wurde aus dem UPSIT entwickelt, um sowohl Zeit als auch Geld zu sparen.

Er besteht aus nur 12 der ansonsten 40 Gerüche, die im UPSIT verwendet werden. Auch der MODSIT wurde so entwickelt, dass er vom Proband selbstständig durchgeführt werden kann. Wie auch beim UPSIT, können die Probanden in einer Broschüre aus vier Auswahlmöglichkeiten eine Antwort wählen (40).

2.3.5. Connecticut Clinical Research Center (CCRC) Test

Der Test wurde im Connecticut Chemosensory Clinical Research Center, kurz CCCRC entwickelt und wird ebenso wie der UPSIT vor allem in den USA zur Feststellung eines eingeschränkten Riechsinns eingesetzt.

Der CCCRC-Test setzt sich zusammen aus einem Test zur Bestimmung des Schwellentests (Wahrnehmungsschwelle) und einem Identifikationstest.

Die Wahrnehmungsschwelle wird mithilfe von Butanol gemessen. Dabei werden neun verschiedene Verdünnungen des Stoffs in deionisiertem Wasser verwendet. Jede der Konzentrationen wird zusammen mit einer Kontrollprobe, die nur aus Wasser besteht, gereicht. Der Proband muss sich dabei für die Probe entscheiden, die Butanol enthält. Dieselbe Verdünnung wird so lange gereicht, bis der Proband in vier aufeinanderfolgenden Runden die Probe mit Butanol korrekt identifiziert. Wenn Butanol nicht erkannt wird, wird die nächsthöhere Konzentration gegeben. Der Schwellentest wird bei der Verdünnung ermittelt, bei der Butanol in vier aufeinanderfolgenden Runden richtig erkannt wird (41).

Beim Identifikationstest werden sieben verschiedene Duftstoffe (Babypuder, Schokolade, Zimt, Kaffee, Mottenbälle, Erdnussbutter und Seife) gegeben. Weiters werden auch drei Stoffe (Vick VapoRub, Wintergrün, Ammoniak) gereicht, die den *Nervus trigeminus* stimulieren, die aber nicht in die Berechnung des Scores hineinfließen.

Der Proband bekommt zehn Proben, die jeweils einen Stimulus beinhalten gereicht, und wird gebeten den richtigen Duftstoff aus einer Liste auszuwählen. Die Anzahl an richtig erkannten Duftstoffen macht den Identifikations-Score aus.

Der CCCRC Test-Score kann maximal 100 Punkte ausmachen, und wird berechnet indem die Anzahl an Punkten von Schwellen- (maximal 50 Punkte) und Identifikations-Test (maximal 50 Punkte) addiert werden.

Das Besondere am CCCRC Test ist, dass bilateral getestet wird, das heisst jedes Nasenloch wird separat getestet und einzeln bewertet. Es gibt also je einen Score für das linke und das rechte Nasenloch.

Beim CCCRC Score wird zwischen fünf diagnostischen Kategorien unterschieden:

- Normal (100-90 Punkte)
- mild (80-70)
- moderat (60-50)
- schwere Hyposmie (40-20)
- Anosmie (10-0) (42)

3. Material und Methodik

3.1. Literaturrecherche

Es wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, bei der die Datenbanken PubMed, Web of Science und Cochrane Trial Register verwendet wurden. Weiters wurde die Bibliotheksdatenbank der Universität Wien miteinbezogen.

3.1.1. Suchbegriffe

In die Suchmaske der Datenbanken PubMed, Web of Science und Cochrane Trial Register wurden die Schlagwörter „odor“, „olfactory“, „sensory“ und „smell“ eingegeben, und mittels einer erweiterten Suche nach deren Vorkommen in Titel und/oder Abstrakt von Publikationen gesucht. Ebenso wurden Unterbegriffe wie „identification“, „discrimination“, „threshold“, „function“ und „impairment“ miteinbezogen. Nach der Auflistung dieser Begriffe wurde der Operator „AND“ gesetzt, und nach weiteren Stichwörtern wie „smoking“ bzw. „smoker“ und „non smoker“ gesucht. Der Operator wurde gesetzt, um die Schnittmenge der gelisteten Begriffe zu suchen.

Die Suchbegriffe für die Literaturrecherche waren wie folgt:

- odor OR „odor identification“ OR „odor discrimination“ OR „odor threshold“ OR olfactory OR “olfactory function” OR “olfactory impairment*” OR sensory OR “sensory impairment*” OR smell OR “smell impairment*” AND
- smoking OR smoker* OR “non smoker” OR “non-smoker”

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- randomisiert kontrollierte Studien
- Fall-Kontrollstudien
- Kohortenstudien
- Humanstudien

- englisch- und deutschsprachige Studien
- Veröffentlichung zwischen den Jahren 1960 und 2020

Ausschlusskriterien

- Case Studies
- Tierstudien
- subjektive Messung des Riechvermögens z.B. mittels eines Fragebogens
- Studien an Kindern
- Personen die an einer Vorerkrankung litten (z.B. Diabetes, Parkinson, Alzheimer, Schizophrenie)

4. Statistische Auswertung

Für alle Studien, die in die Meta-Analyse eingeschlossen wurden, musste die Effektgröße zusammen mit dem Maß der Genauigkeit ermittelt werden. Die Odds ratios (OR), beziehungsweise deren Logarithmus wurden als Effektgröße gewählt, und für die Genauigkeit wurde ein 95%-Konfidenzintervall angegeben. Zur Ermittlung der Effektgröße wurde der Mittelwert (MW) und die dazugehörige Standardabweichung (SD) beziehungsweise der Standardfehler (SE) den Ergebnissen der jeweiligen Studien entnommen, und die OR wurden über die Standardized Mean Difference (SMD) berechnet. Diese Berechnungen wurden alle mithilfe eines Online Rechners durchgeführt (<https://campbellcollaboration.org/escalc/html/EffectSizeCalculator-SMD-main.php>).

Bei Studien, bei denen die Ergebnisse nicht als Mittelwert und Standardabweichung angegeben waren, wurde der Effekt anhand der berichteten statistischen Größen abgeschätzt (z.B. t-Wert, F-Wert, p-Wert). Auch bei diesen Berechnungen wurde der Online-Rechner verwendet.

Die OR wurden angegeben als Logarithmus der Odds Ratios für ein vermindertes Riechvermögen bei Rauchern versus Nicht-Rauchern. Weiters wurden die Daten sowohl für aktuelle Raucher versus Nicht-Raucher als auch für frühere Raucher vs. Nicht-Raucher berechnet und dargestellt. Die Ergebnisse wurden in Gruppen analysiert und dargestellt, in Abhängigkeit von dem jeweils durchgeführten Riechtest (Identifikation, Diskrimination, Schwellentest, Kombination der drei Methoden).

Für die statistischen Analysen wurde der Review Manager (RevMan 5.4) der Cochrane Collaboration angewandt.

Die ORs für die verminderte Geruchswahrnehmung wurde mithilfe der inversen Varianzmethode berechnet. Zur Überprüfung der Ergebnisse wurde ein Random-Effects-Modell benutzt, da dies im Unterschied zum Fixed-Effect-Modell sowohl die Intra- als auch die Interstudienvarianz einbezieht.

Die Heterogenität der Daten wurde mit dem I^2 -Test bestimmt. Ein I^2 -Wert zwischen 0 - 40 % weist auf eine geringe Heterogenität hin, 30 – 60 % deuten eine moderate

Heterogenität an, 50 – 90 % sprechen für eine deutliche, 75 – 100 % für eine ausgeprägte Heterogenität (43).

Wenn mehrere Studien dieselben Kohorten zur Untersuchung heranzogen, wurden alle Studien im Flowchart (Abbildung 5) als inkludiert angegeben, aber nur die neueste Studie wurde für die Meta-Analyse herangezogen.

Die Resultate der Meta-Analyse wurden grafisch mithilfe des Review Managers als Forest Plots dargestellt. Dabei werden die Effektgrößen, also die log OR zusammen mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall, aufgetragen. Die dabei abgebildeten Quadrate und deren Fläche sind proportional zum Gewicht der Studie in der Metaanalyse. Der geschätzte Populationseffekt für alle Studien wird als Raute dargestellt. Falls die Raute die Linie überschneidet, bedeutet das, dass der Populationseffekt nicht signifikant ist.

Als erste Vergleichsgruppe wurden Raucher versus Nichtraucher gegenübergestellt. Die Analysen wurden aufgeteilt in vier verschiedene Outcomes: Geruchsidentifikation (OI), Diskriminierung der Gerüche (OD), Schwellentest (OT) und dem TDI, eine Kombination der drei Methoden. Die entsprechenden Studien wurden der jeweiligen Analyse zugeteilt und OR und CI wurden jeweils angegeben.

Als zweite Vergleichsgruppe wurden frühere Raucher vs. Nichtraucher gegenübergestellt. Hierbei gab es nur einen Outcome: die Geruchsidentifikation (OI).

Um einen eventuellen Publikationsbias zu erfassen, wurden Funnel Plots erstellt, wobei diese getrennt wurden in aktuelle und frühere Raucher. Dabei handelt es sich um Streudiagramme, in denen die Genauigkeit von Studien und die Stärke des beobachteten Effekts abgebildet werden. Beobachtete Werte nähern sich mit steigender Genauigkeit dem wahren Wert, wodurch die Punkte die Form eines Dreiecks mit einer nach oben gerichteten Spitze annehmen („funnel“ ist Englisch für Trichter).

5. Resultate

Anhand der gegebenen Suchbegriffe konnten insgesamt 5627 Studien in den Datenbanken identifiziert werden (Pubmed: 2236 Studien, Web of Science: 3062 Studien, Cochrane Trial Register: 329 Studien).

Diese wurden anhand des Titels und/oder des Abstracts gescreent, und weiters überprüft ob alle Kriterien erfüllt wurden. Es wurden 5535 Studien entfernt, da sie für die Meta-Analyse nicht von Relevanz waren. Der Großteil der Untersuchungen wurde nicht am Menschen durchgeführt, beziehungsweise handelte es sich bei vielen um Übersichtsarbeiten, die für die Handsuche verwendet wurden.

Von den übrig gebliebenen 93 Studien wurden 26 aufgrund von Duplikaten entfernt. 67 Studien wurden in die Vorauswahl aufgenommen und im Detail angesehen. Dabei wurden 28 Studien ausgeschlossen, da sie einigen Einschlusskriterien nicht entsprachen. 39 Studien wurden danach im Volltext auf deren Eignung untersucht. Es wurden insgesamt nochmals 27 Artikel ausgeschlossen: sieben Studien wurden entfernt, weil die Anzahl an Rauchern bzw. Nichtrauchern unbekannt war, oder nicht in der Untersuchung angegeben wurde. Bei sechs Publikationen wurden keine Werte zur Berechnung der Odds Ratios angeführt. Bei drei Studien gab es keine Subgruppe der Nichtraucher. In drei Experimenten wurden keine olfaktorischen Tests durchgeführt, es gab jeweils nur subjektive Einschätzungen der Probanden. Bei drei Studien gab es keinen direkten Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern. In vier Publikationen wurde der gleiche Datensatz bzw. die gleiche Kohorte verwendet und bei einer Studie gab es keine verwertbaren Ergebnisse der Untersuchung (Abbildung 5).

Von den inkludierten Untersuchungen wurden drei Studien in Deutschland, drei in der USA und jeweils eine Studie wurde in Österreich, Japan, Australien, China, Türkei, Schweden und Griechenland durchgeführt. Das Probandenpanel reichte von 52 bis 3528 Studienteilnehmern und das Alter der Personen reichte von 14-92. Die Geschlechteraufteilung innerhalb der Studien war einigermaßen homogen.

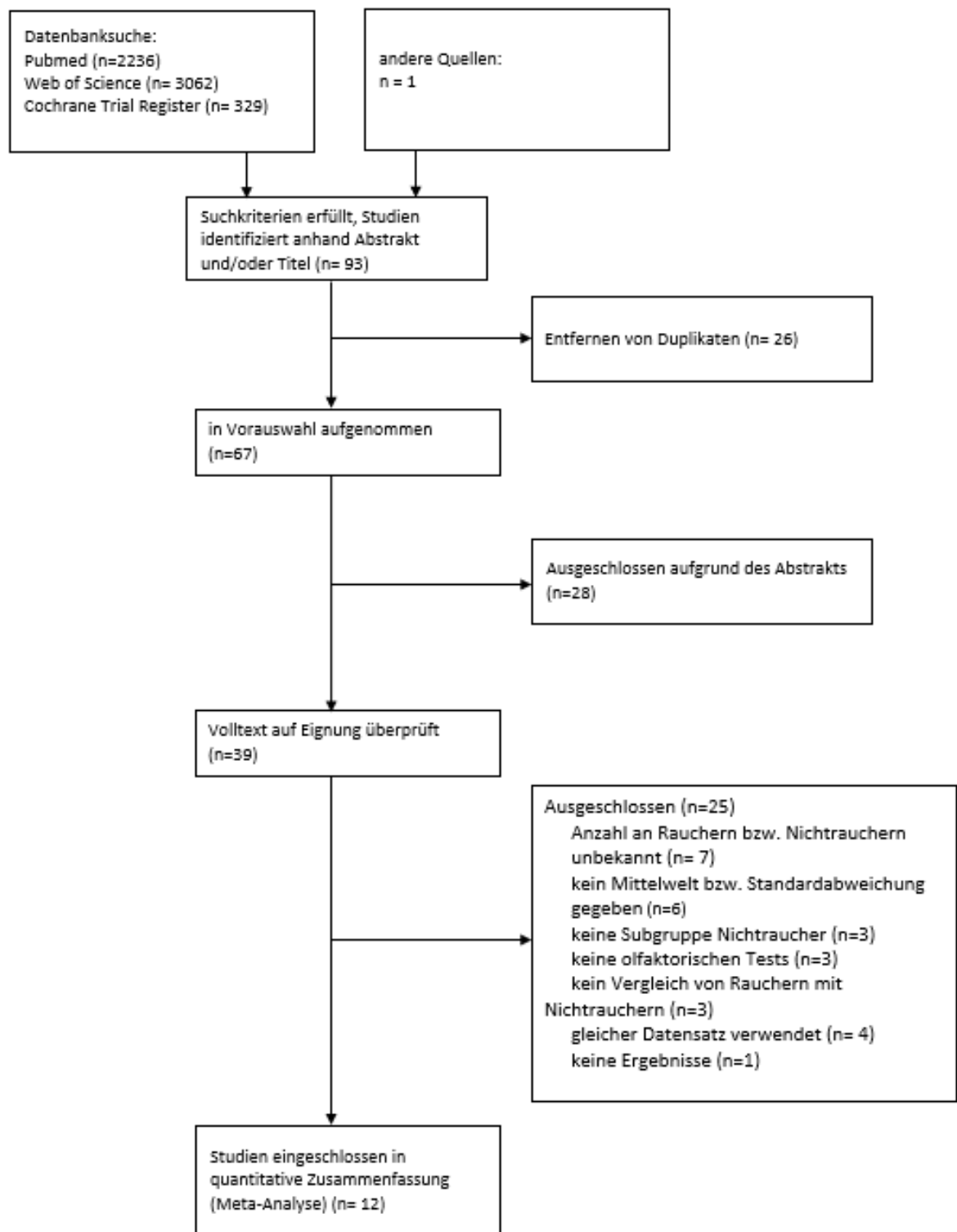


Abbildung 5: Flowchart

Tabelle 1: Charakteristika der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien

Autoren	N (Raucher/Nicht-raucher)	Alter (Range)	Geschlechterverteilung (Raucher/Nichtraucher)	Olfaktorische Tests	Pack years (Durchschnitt ± SD)	Raucher vs. Nichtraucher: Odds Ratios [KI]	Nichtraucher vs. frühere Raucher: Odds Ratios [KI]
Gudziol et al.	83 (40 Raucher/43 Nichtraucher)	18-35	Raucher: 23 Frauen, 20 Männer, Nichtraucher: 23 Frauen, 17 Männer	Sniffin' Sticks (TDI, Schwellentest, Diskriminierung der Gerüche, Geruchsidentifikation)	7,96 pack-years (19,6 Zigaretten/Tag)	OR = 0.41 [0.19; 0.90]	
Ahlström et al.	52 (26 Raucher/26 Nichtraucher)	19-43	Raucher: 12 Frauen, 14 Männer, Nichtraucher: 13 Frauen, 13 Männer	Pyridin, n-Butan (verschiedene Konzentrationen)	- (20.2 Zigaretten/Tag)	OR = 1.44 [0.53; 3.86]	
Khil et al.	843 (307 Raucher/536 Nichtraucher)	25-74	n.a.	Sniffin' Sticks (Geruchsidentifikation)	n.a.	OR = 0.61 [0.43; 0.87]	
Yildirim et al.	184 (57 Raucher/127 Nichtraucher)	18-65	89 Frauen, 95 Männer	Diskriminierung der Gerüche; (Essenzen entsprechend Turkish Standard Institute, ISO 9001 Standards) Schwellentest (Butanol)	n.a.	OR (Butanol) = 0.31 [0.18; 0.56], OR (Unterscheidung) = 0.25 [0.14; 0.44]	
Majchrzak et al.	136 (66 Raucher/70 Nichtraucher)	18-46	Raucher: 32 Frauen, 34 Männer, Nichtraucher: 40 Frauen, 30 Männer	Sniffin' Sticks (TDI, Geruchsidentifikation, Diskriminierung der Gerüche, Schwellentest)	8 pack-years (14 Zigaretten/Tag)	OR (Identifikation) = 0.18 [0.09; 0.34], OR (Unterscheidung) = 0.01 [0.01; 0.03], OR (Schwellentest) = 0.02 [0.01; 0.04], OR (TDI) = 0.00 [0.00; 0.01]	

Frye et al.	638 (179 Raucher/262 Nichtraucher/197 frühere Raucher)	17-69	85 Frauen, 553 Männer	UPSIT	n.a.	OR = 0.52 [0.34; 0.80]	OR = 0.85 [0.61; 1.19]
Ishimaru & Fujii	539 (197 Raucher/256 Nichtraucher/86 frühere Raucher)	18-75	Raucher: 23 Frauen, 174 Männer Nichtraucher: 154 Frauen, 102 Männer"	CC-SIT	n.a.	OR = 0.58 [0.42; 0.82]	OR = 0.53 [0.34; 0.83]
Siegel et al.	3528 (502 Raucher/1500 Nichtraucher/ 1526 frühere Raucher)	n.a.	n.a.	Sniffin' Sticks (Geruchsidentifikation)	- (48.6 ± 9.5 Jahre)	OR = 0.87 [0.66; 1.15]	OR = 0.97 [0.82;1.15]
Liu et al.	478 (198 Raucher/280 Nichtraucher)	50-92	271 Frauen, 239 Männer	MODSIT	n.a.	OR = 0.61 [0.44; 0.85]	
Schriever et al.	80 (21 Raucher/59 Nichtraucher)	19-32	Raucher: 12 Frauen, 9 Männer, Nichtraucher: 26 Frauen, 23 Männer	Sniffin' Sticks (Geruchsidentifikation, Schwellentest mittels Phenylethylalkohol)	- (>3 Zigaretten/Tag, 7.5 Jahre ± 3.8)	OR (Identifikation) = 0.45 [0.18; 1.12], OR (Schwellentest) = 1.37 [0.55; 3.39]	
Katotomiche- kis et al.	114 (65 Raucher/49 Nichtraucher)	14-72	52 Frauen, 62 Männer	Sniffin' Sticks (TDI, Geruchsidentifikation, Diskriminierung der Gerüche, Schwellentest mittels n-Butanol)	n.a.	OR (Schwellentest) = 0.09 [0.04; 0.19], OR (Unterscheidung) = 0.14 [0.07; 0.28], OR (Identifikation) = 0.25 [0.13; 0.50], OR (TDI) = 0.06 [0.03; 0.14]	
Schubert et al.	2836 (1312 Raucher/1524 Nichtraucher)	21-84	1545 Frauen, 1293 Männer	SDOIT	n.a.	OR = 0.90 [0.60; 1.35]	

N (Raucher/Nichtraucher): Anzahl an Rauchern bzw. Nichtrauchern der Studie

Alter (range): Altersgruppen der Probanden

Pack-years (Durchschnitt): Die sogenannten Pack-years wurden aus der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten dividiert durch 20 und multipliziert mit den Raucherjahren berechnet. Zusätzlich dazu wird der durchschnittliche Zigarettenkonsum pro Tag, bzw. die durchschnittliche Anzahl an Raucherjahren und die dazugehörigen Standardabweichungen angegeben.

Raucher vs. Nichtraucher: Odds Ratios [KI]: Die Odds Ratios der Raucher im Vergleich zu den Nichtrauchern und das dazugehörige Konfidenzintervall.

Nichtraucher vs. frühere Raucher: Odds Ratios [KI]: Die Odds Ratios der Nichtraucher im Vergleich zu den früheren Rauchern und das dazugehörige Konfidenzintervall.

5.1. Raucher vs. Nichtraucher

5.1.1. Geruchsidentifikation

Neun der insgesamt 14 inkludierten Studien untersuchten die Geruchsidentifikation, und wurden in die Analyse miteinbezogen. Es wurde mithilfe der extrahierten Daten im Review Manager ein Forest Plot (Abbildung 6) erstellt. Der Grafik lässt sich entnehmen, dass der Gesamteffektschätzer bei 0.54 [CI 0.41;0.71] liegt. Dieser Wert ist signifikant ($p < 0.0001$). Das Chancenverhältnis für Raucher eine bessere Geruchsempfindung als Nichtraucher zu haben liegt demnach über alle Studien gewichtet bei 0.54.

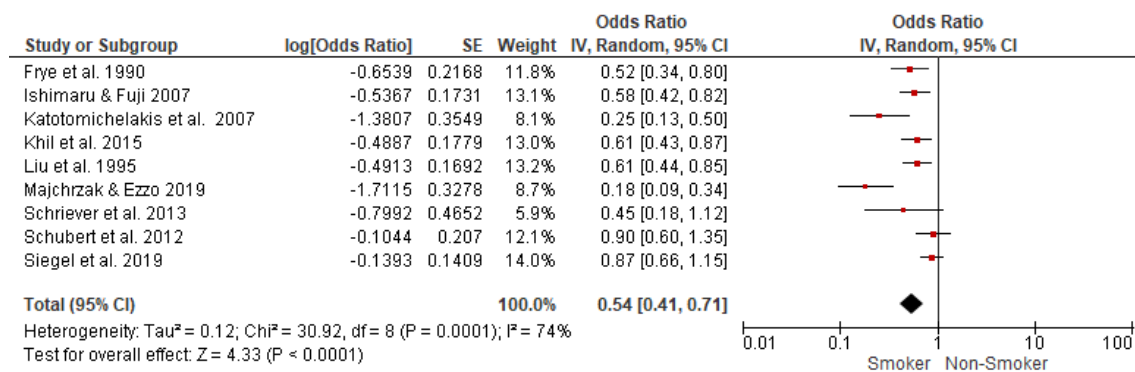


Abbildung 6: Forest plot der Log Odds Ratio (logOR) und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (CI) für den Vergleich von Rauchern versus Nichtrauchern im Hinblick auf den Parameter Geruchsidentifikation.

Die roten Quadrate geben die logOR der einzelnen Studien an, dessen Größe das Gewicht der Studie in der Meta-Analyse repräsentiert (die Gewichtung wurde per „random effects“ Modell ermittelt). Die horizontale Linie repräsentiert das dazugehörige 95% CI. Der schwarze Diamant gibt die zusammenfassende Effektschätzung über alle Einzelstudien an, seine Breite repräsentiert den 95% CI dieser zusammenfassenden logOR-Schätzung.

I^2 = Heterogenitätsmaß

τ^2 = Schätzung der Varianz zwischen den Studien

5.1.2. Diskriminierung der Gerüche

Nur bei drei Publikationen wurde im Zuge der Untersuchung auch die Diskriminierung der Gerüche gemessen. Anhand des Forest Plots (Abbildung 7) lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse signifikant sind ($p=0.003$). Die Odds Ratio der Raucher über eine bessere Diskriminierung der Gerüche als Nichtraucher zu verfügen beträgt 0.07 [CI 0.01; 0.42].

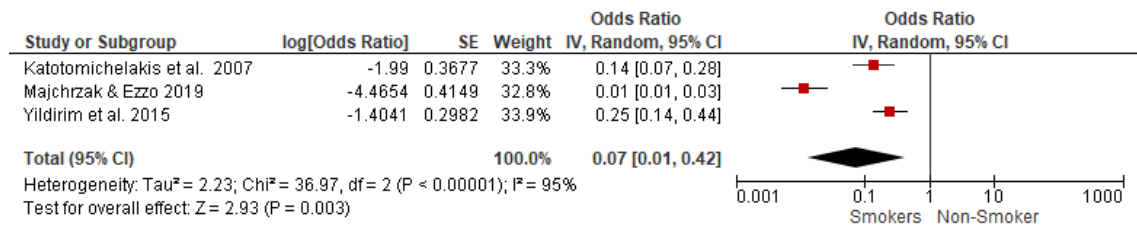


Abbildung 7: Forest plot der Log Odds Ratio (logOR) und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (CI) für den Vergleich von Rauchern versus Nichtrauchern im Hinblick auf den Parameter Diskriminierung der Gerüche.

Die roten Quadrate geben die logOR der einzelnen Studien an, dessen Größe das Gewicht der Studie in der Meta-Analyse repräsentiert (die Gewichtung wurde per „random effects“ Modell ermittelt). Die horizontale Linie repräsentiert das dazugehörige 95% CI. Der schwarze Diamant gibt die zusammenfassende Effektschätzung über alle Einzelstudien an, seine Breite repräsentiert den 95% CI dieser zusammenfassenden logOR-Schätzung.

I^2 = Heterogenitätsmaß

τ^2 = Schätzung der Varianz zwischen den Studien

5.1.3. Schwellentest

Es wurden fünf Studien in die Bewertung miteingeschlossen und mittels Forest Plot dargestellt (Abbildung 8). Der Gesamteffektschätzer liegt bei 0.24 [CI 0.05; 1.13]. Es konnte somit kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Erkennen des Schwellentests festgestellt werden ($p=0.07$). Die Odds Ratio für Raucher den Schwellentest von Substanzen zu erkennen liegt nach Gewichtung der inkludierten Studien bei 0.24 im Vergleich zu Nichtrauchern.

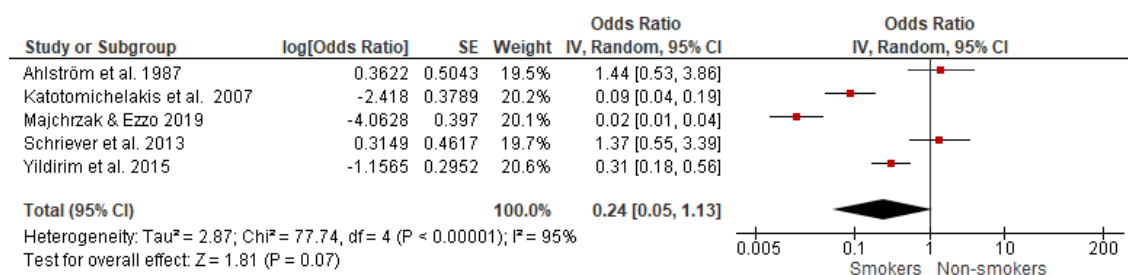


Abbildung 8: Forest plot der Log Odds Ratio (logOR) und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (CI) für den Vergleich von Rauchern versus Nichtrauchern im Hinblick auf den Parameter Schwellentest.

Die roten Quadrate geben die logOR der einzelnen Studien an, dessen Größe das Gewicht der Studie in der Meta-Analyse repräsentiert (die Gewichtung wurde per „random effects“ Modell ermittelt). Die horizontale Linie repräsentiert das dazugehörige 95% CI. Der schwarze Diamant gibt die zusammenfassende Effektschätzung über alle Einzelstudien an, seine Breite repräsentiert den 95% CI dieser zusammenfassenden logOR-Schätzung.

I^2 = Heterogenitätsmaß

τ^2 = Schätzung der Varianz zwischen den Studien

5.1.4. TDI-Score

Auch beim TDI-Score wurden nur drei Studien in die Analyse miteinbezogen. Der Gesamteffektschätzer für alle drei Studien zeigt, dass Raucher signifikant schlechter abgeschnitten haben als Nichtraucher ($p=0.02$). Die Odds Ratio für Raucher, einen besseren Score als Nichtraucher zu erzielen, liegt bei 0.05 [CI 0.00; 0.57].

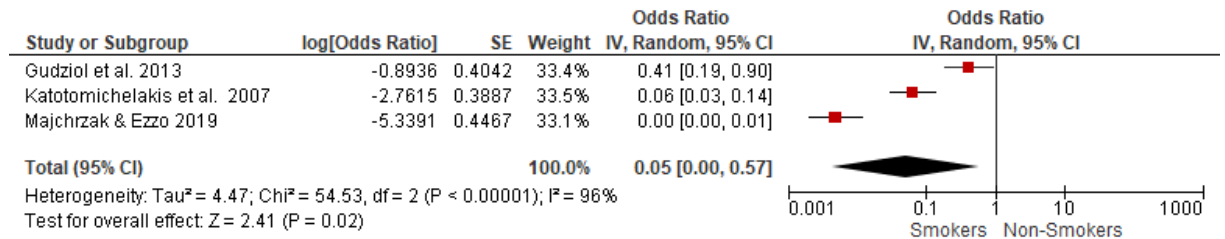


Abbildung 9: Forest plot der Log Odds Ratio (logOR) und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (CI) für den Vergleich von Rauchern versus Nichtrauchern im Hinblick auf den Parameter TDI-Score.

Die roten Quadrate geben die logOR der einzelnen Studien an, dessen Größe das Gewicht der Studie in der Meta-Analyse repräsentiert (die Gewichtung wurde per „random effects“ Modell ermittelt). Die horizontale Linie repräsentiert das dazugehörige 95% CI. Der schwarze Diamant gibt die zusammenfassende Effektschätzung über alle Einzelstudien an, seine Breite repräsentiert den 95% CI dieser zusammenfassenden logOR-Schätzung.

I^2 = Heterogenitätsmaß

τ^2 = Schätzung der Varianz zwischen den Studien

5.2. Nichtraucher vs. Frühere Raucher

Bei der zweiten Vergleichsgruppe wurde die Geruchsidentifikation von früheren Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern untersucht.

Frühere Raucher wurden nur in wenigen Studien inkludiert, da es schwer einzugrenzen ist ab wann jemand, der mit dem Rauchen aufhört zu den früheren Rauchern gehört und wie viel Zeit seit der letzten Zigarette vergangen ist.

Bei drei untersuchten Publikationen wurden frühere Raucher inkludiert. Die Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen früheren Rauchern und Nichtrauchern (OR = 0.89, [CI 0.77; 1.03], $p=0.11$).

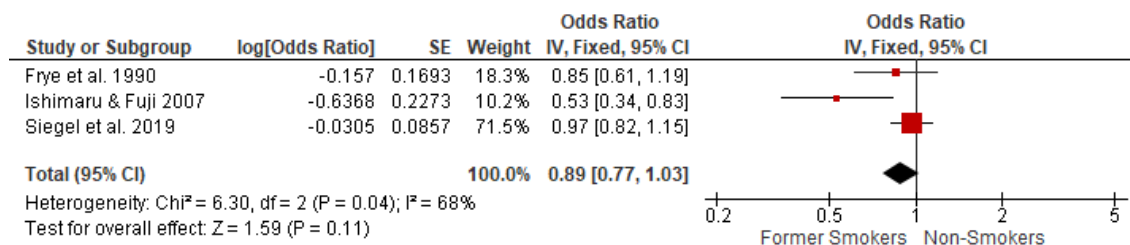


Abbildung 10: Forest plot der Log Odds Ratio (logOR) und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (CI) für den Vergleich von früheren Rauchern versus Nichtrauchern im Hinblick auf den Parameter Geruchsidentifikation.

Die roten Quadrate geben die logOR der einzelnen Studien an, dessen Größe das Gewicht der Studie in der Meta-Analyse repräsentiert (die Gewichtung wurde per „random effects“ Modell ermittelt). Die horizontale Linie repräsentiert das dazugehörige 95% CI. Der schwarze Diamant gibt die zusammenfassende Effektschätzung über alle Einzelstudien an, seine Breite repräsentiert den 95% CI dieser zusammenfassenden logOR-Schätzung.

I^2 = Heterogenitätsmaß

τ^2 = Schätzung der Varianz zwischen den Studien

5.3. Heterogenität

Die Daten hatten allesamt eine hohe Heterogenität.

Die Ergebnisse der Raucher beziehungsweise Nichtraucher im Hinblick auf die Geruchsidentifikation von Stoffen wies eine Heterogenität von $I^2=74\%$ auf.

Auch bei der Untersuchung der Diskriminierung der Gerüche und des Schwellentests von Duftstoffen konnte eine hohe Heterogenität von $I^2=95\%$ festgestellt werden.

Ebenso eine hohe Heterogenität zeigten die Ergebnisse des TDI-Scores mit $I^2=96\%$ und der Vergleich von früheren Rauchern versus Nichtrauchern im Hinblick auf die Geruchsidentifikation mit einer Heterogenität von 68%.

5.4. Funnel Plot

Um einen möglichen Publikationsbias zu identifizieren, wurde für die Geruchsidentifikation von Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern ein Funnel Plot erstellt. Für die anderen Vergleiche der Geruchswahrnehmung wurde keine Analysen zu möglichen Publikationsbias erstellt, aufgrund der geringen Anzahl an inkludierten Studien (< sechs Studien). Anhand Abbildung 11 lässt sich eine geringe Asymmetrie erkennen, die auf einen geringen Publikationsbias hindeutet.

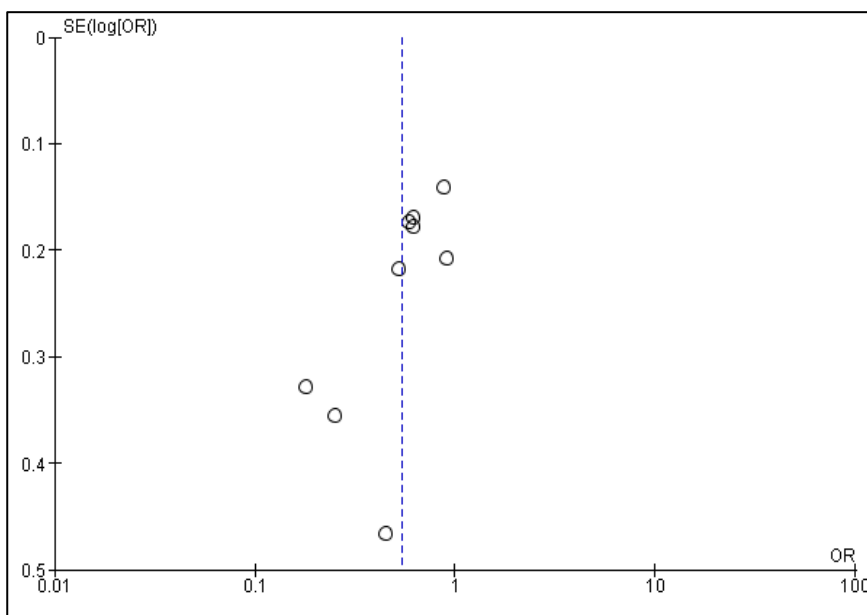


Abbildung 11: Funnel Plot um einen möglichen Publikationsbias, bei Studien die die Geruchsidentifikation von Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern untersuchen, darzustellen.

Die einzelnen Punkte geben die Genauigkeit der Studie und die Stärke des beobachteten Effekts an. Mit steigender Genauigkeit nähern sich die Punkte dem wahren Wert, und nehmen die Form eines Dreiecks an. Die Streuung der Punkte ist auf die Stichprobenvariation zurückzuführen.

Wenn die Punkte um die vertikale Hilfslinie symmetrisch liegen, liegt keine Verzerrung vor.

x-Achse: Stärke des Effekts, angegeben als (logOR)

y-Achse: Standardfehler der Einzelstudien

6. Diskussion

6.1. Limitationen des systematischen Reviews

Bei einzelnen Studien konnten teilweise keine eindeutigen Resultate dargestellt werden, die Ergebnisse waren nicht signifikant oder die Resultate deuteten auf keinen Unterschied zwischen Nichtrauchern und Rauchern hin.

Bei der Geruchsidentifikation ließ sich feststellen, dass es bei der Untersuchung von Schriever et al. (2013) zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen den Rauchern und Nichtrauchern gekommen ist. Gründe dafür können die geringe Probandenzahl oder auch das junge Alter und die relativ kurze Zeit des Rauchens der Teilnehmenden sein.

An der Studie nahmen 21 Raucher und 59 Nichtraucher teil. Das Alter der Raucher war im Durchschnitt 22.5 und das der Nichtraucher 23.9. Im Durchschnitt rauchten die Probanden 7.5 Jahre oder weniger. Die Geschlechterverteilung wurde in der Analyse angepasst. Die Studienleiter verwendeten bei dem olfaktorischen Test die Sniffin' Sticks der Firma Burghardt (35).

Schubert et al. (2012) benutzte den SDOIT um mithilfe dessen Gerüche zu identifizieren. Die Studie untersuchte dem Alter bedingte sensorische Krankheiten. Es nahmen insgesamt 2838 Probanden an der Studie teil. Davon waren 45.6% Männer und 54.4% Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 49 Jahren; wobei 87.7% der Teilnehmer zwischen 35 und 64 Jahre alt waren. Also deutlich höher als dies z.B. bei Schriever et al. der Fall war.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass das Alter die Odds Ratio für eine verminderte Geruchsidentifikation beeinflusst. Gleichfalls gab es eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Geschlecht und dem Rauchen, wobei eine lange Raucherhistorie die Odds Ratio nur bei Frauen erhöhte (44).

Bei Siegel et al. (2019) nahmen insgesamt 3528 Probanden teil. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass keine signifikanten Unterschiede in der Performance zwischen Rauchern und Nichtrauchern festgestellt werden konnte. Es nahmen 502 Raucher und 1500 Nichtraucher an der Studie teil; also nur etwa ein Drittel der Raucher im Vergleich zu den Nichtrauchern, was eine Erklärung für das Ergebnis der Studie sein kann. Die Odds Ratio für Raucher eine schlechtere Geruchsidentifikation im Vergleich zu Nichtrauchern zu besitzen liegt bei 0.87 (CI 0.66-1.15). Das Ergebnis ist also nicht signifikant. Was aber festgestellt werden konnte ist, dass ältere Personen schlechtere Geruchsidentifikations-Scores hatten (OR per Dekade 0.57), und Frauen besser abschnitten als Männer (OR 1.50) (45).

Auch bei der Unterscheidung der Gerüche konnten bei den inkludierten Studien einige Limitationen festgestellt werden, die Einfluss auf den Gesamteffektschätzer nehmen könnten.

Bei Katotomichelakis et al. (2007) gab es in der Rauchergruppe eine größere Anzahl an Männern als Frauen, und die Raucher waren signifikant älter als die Nichtraucher (6). Sowohl bei der Studie von Katotomichelakis et al. als auch bei der Studie von Majchrzak et al. (2020) waren die Studienpopulation klein gehalten. Bei Majchrzak et al. wurde zudem ein relativ junges Kollektiv untersucht (Alter 25.2 ± 5.4 bei Nichtrauchern bzw., 27.2 ± 5.7 bei Rauchern; Angabe jeweils als Mittelwert und Standardabweichung) (4, 6).

Bei Ahlström et al. (1987) zeigten die Ergebnisse des Schwellentests, dass Raucher weniger empfindlich auf die Substanzen Pyridin und Butanol reagieren als Nichtraucher. Gründe dafür können sein, dass Pyridin eine Substanz ist, die im Zigarettenrauch vorkommt, und der Raucher weniger sensitiv darauf reagiert. Möglicherweise kommt es auch zu einer Habituation, da der Raucher an die Substanz gewöhnt ist.

Wenn die Konzentration der gegebenen Probe an Pyridin vermindert wurde, fiel die Wahrnehmung der Raucher stark ab. Dieses Phänomen wurde auch bei Nichtrauchern festgestellt, jedoch in einem viel geringeren Ausmaß (9).

Auch bei der Studie von Katotomichelakis et al. (2007) konnte dieses Phänomen beobachtet werden; Raucher nahmen im Vergleich zu Nichtrauchern die gegebenen Substanzen in höheren Konzentrationen wahr, als tatsächlich appliziert (6).

Die Art der verabreichten Duftstoffe könnte neben der oben erwähnten Verteilung der Probanden in Raucher und Nichtraucher eine weitere Erklärung der Ergebnisse der Studie von Schriever et al. (2013) darstellen. Im Unterschied zu den bereits geschilderten Studien wurde Phenylethylalkohol (PEA) in verschiedenen Konzentrationen verwendet. PEA besitzt einen Rosen-ähnlichen Duft. Da sowohl Pyridin, als auch Butanol in geringen Maßen im Zigarettenrauch vorkommen, und es dadurch bei den Rauchern zur Habituation und zu den schlechteren Ergebnissen bei der Beurteilung des Schwellentests kommen kann, könnte das ein Grund dafür sein, dass zwischen Rauchern und Nichtrauchern kein Unterschied im Hinblick auf die Sensitivität bei der Darreichung von PEA festgestellt werden konnte (35).

Bei der Untersuchung des TDI-Scores konnte bei der Studie von Majchrzak et al. (2020) weiters festgestellt werden, dass es zu einer signifikanten negativen Korrelation zwischen dem TDI-Score und den „pack-years“ kommt ($r = -0.420$, $p < 0.001$). Je länger die Probanden rauchten, desto niedriger war der TDI-Score. Das lässt darauf schließen, dass die olfaktorische Wahrnehmungsfähigkeit der Menschen umso stärker abnimmt, je länger jemand raucht (4).

Zusammengefasst können also die Größe des Probandenpanels, das Alter der Studienteilnehmer oder die verwendeten Tests können viele Unterschiede in einzelnen Studienergebnissen erklären. Auch die Erfassung der Raucherhistorie der teilnehmenden Personen spielt eine wichtige Rolle. Durch Inkludieren der sogenannten „pack-years“; der durchschnittlichen Anzahl der Jahre seitdem geraucht wird, können genauere Aussagen getroffen werden, z.B. ab welchem Zeitpunkt die verminderte Geruchswahrnehmung erstmals eintritt. Das könnte ein Grund sein, warum viele Studien, die den Effekt von Rauchen untersucht haben, keinen oder nur einen marginalen Effekt des Rauchens auf den Geruchssinn feststellen konnten (9, 46, 47).

Eine weitere Erklärung könnte sein, dass bei manchen Studien frühere Raucher als Nichtraucher kategorisiert wurden. Dabei wurde oft nicht weiter klassifiziert wann das Rauchen aufgegeben wurde, bzw. welche Dosen die ehemaligen Raucher täglich zu sich nahmen.

6.2. Mögliche Wirkmechanismen

Die Ergebnisse des vorliegenden systematischen Reviews mit anschließender Metaanalyse liefern deutliche Hinweise darauf, dass das Riechvermögen von Rauchern schlechter ist als das von Nichtrauchern bzw. Ex-Rauchern.

Die Mechanismen, die zu einem verringerten Geruchssinn bei Rauchern führen, sind trotz zahlreicher Untersuchungen nicht vollständig belegt. Es gibt einige Vorgänge, die im menschlichen Körper, ausgelöst durch das Rauchen und die im Zigarettenrauch enthaltenen Stoffe, zu einer Verminderung der olfaktorischen Wahrnehmungsfähigkeit der Menschen beitragen könnten.

Ein Beispiel dafür sind Veränderungen am olfaktorischen Epithel. Da die Riechsinneszellen, eingebettet im Riechepithel, im direkten Kontakt mit Reizen aus der Umwelt stehen, macht sie das anfällig für Verletzungen durch entzündliche, infektiöse und chemische Noxen (48).

Der Riechnerv und die olfaktorischen Neuronen unterliegen einem ständigen Gleichgewicht von Apoptose und Neuroneogenese. Eine Störung dieser Balance kann zu einer Hyposmie, und in schweren Fällen bis hin zu einer Anosmie führen.

In Studien, an Ratten, wurde gezeigt, dass die Toxinbelastung, die durch das Rauchen verursacht wird, zu einer leichten Abnahme der Dicke des Epithels in der Nase führte, wenn auch nur geringfügige Veränderungen festgestellt werden konnten (49).

Eine weitere Tierstudie kam es zu dem Ergebnis, dass Rauchen zu einer verstärkten Apoptose der Riechsinneszellen führte. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass der Geruchsverlust bei Rauchern durch einen erhöhte Zelltod ausgelöst wird, der schließlich die Regenerationsfähigkeit des Epithels überfordert (50).

Zigarettenrauch triggert die Caspase-3 Aktivität im olfaktorischen Epithel. Caspase-3 ist das wichtigste Effektor-Enzym bei der neuronalen Apoptose, und die Aktivierung dieses Enzyms am Ende der apoptotischen Kaskade vermittelt den Tod der Zelle.

Zur Untermauerung dieser Hypothese tragen auch Studien bei, die einen Anstieg der Apoptose der Riechzellen bei Nasennebenhöhlenentzündungen und der Alterung gezeigt haben (51–53). In beiden Fällen wurde im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine deutliche Erhöhung der Caspase-3-Aktivität nachgewiesen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die erhöhte Apoptose der Riechsinneszellen, ausgelöst durch eine Nasennebenhöhlenentzündung bzw. der natürlichen Alterung von Menschen, für die damit verbundene Hyposmie verantwortlich ist. Die gesteigerte Apoptose der Zellen überwindet die regenerative Kapazität des Epithels, und es kommt zu keiner ausreichenden Neubildung der Sinneszellen (50).

Ein weiterer Grund für die schlechtere Geruchssensitivität können im Rauch enthaltene chemische Verbindungen sein, die zu einer Expression von Interleukin (IL)-6 und Tumornekrosefaktor (TNF), in den Atemwegen führen (54, 55).

Diese Mediatoren schädigen das Epithelgewebe und induzieren Entzündungsreaktionen. Diese Entzündungen erhöhen, abhängig von der Dauer des Rauchens (Monate, Jahre), das Risiko für verschiedene Atemwegserkrankungen signifikant (56, 35).

In einer Tierstudie konnte beobachtet werden, dass sich bei Mäusen, denen über 24 Tage 20 Dosen einer intranasalen Zigarettenlösung verabreicht wurden, olfaktorische Beeinträchtigungen entwickelten. Die Zigarettenlösung führte zu einer Verringerung der Anzahl an Rezeptorzellen und einer olfaktorischen Dysfunktion (57). Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass die Lösung die Regeneration von Rezeptorzellen beeinträchtigt (58). Das Riechvermögen konnte sich nach Beendigung der Exposition jedoch wieder erholen (57).

Bezüglich der Rolle von TNF im olfaktorischen Epithel wurde berichtet, dass TNF Entzündungen und die Apoptose von Zellen induziert, während es auch den normalen regenerativen Mechanismus unterdrückt und die Vorläuferzellen der Riechsinneszellen hemmt, was zu einer Ausdünnung der olfaktorischen Neuronenschicht und einem fortschreitenden Verlust der Riechfunktion führt (59–61).

Die Rolle von IL-6 im olfaktorischen Epithel ist noch nicht vollständig geklärt. Einerseits kann IL-6 über die Hemmung der Apoptose Zellen vor schädigenden Reizen schützen (62), ist an der Gewebereparatur beteiligt und unterstützt die Zellproliferation (63). Andererseits wird angenommen, dass IL-6 die Regeneration des Epithels nach einer Verletzung unterdrückt und dass es eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer Hyposmie spielt (64).

In Anbetracht der gleichzeitigen Abnahme der IL-6-Expression und des Anstiegs der apoptotischen Zellen nach Exposition mit Zigarettenlösung bei gealterten Mäusen spielt IL-6 möglicherweise eine schützende Rolle bei gealterten Mäusen, die mit Zigarettenlösung behandelt wurden.

Eine Reduktion der olfaktorischen Sensitivität durch das Rauchen führt bei Konsumenten auch zu einer erhöhten Toleranz von Rauch und führt dadurch auch dazu, dass immer mehr geraucht wird.

Weiters wird auch die Wahrnehmung von angenehmen Gerüchen reduziert, was wiederum zu einem verminderten Appetit und nahrungsbedingten Defiziten führen kann (65).

Ein Kurzzeiteffekt des Rauchens auf den Riechsinn beschrieben Ahlström et al. (1987) in ihrer Studie. Wenn der Zigarettenrauch durch die Nase eingeatmet wird, führt das zur Irritation der olfaktorischen Rezeptoren, und es kommt zu einer trigeminalen Stimulation und einer Habituation der Neuronen an die Bestandteile des Zigarettenrauchs. All dies führt zu einer kurzzeitigen Verminderung der Geruchswahrnehmung (9).

Das Niveau der Geruchsidentifikation von Personen, die früher rauchten, lässt sich mit dem von Nichtrauchern vergleichen, was darauf schließen lässt, dass olfaktorische Schädigungen reversibel sind. Wichtig ist hierbei, wie lange es her ist, seitdem die letzte Zigarette geraucht wurde.

Es gibt jedoch nur wenig Hinweise darauf, nach welcher Zeitspanne sich die olfaktorische Funktion wieder komplett erholt hat. Siegel et al. (2019) berichteten, dass eine olfaktorische Beeinträchtigung bei Rauchern noch 15 Jahre nach der

Raucherentwöhnung bestehen kann (45). Zudem beobachteten Frye et al. (1990) schon vor längerer Zeit, dass bei früheren Rauchern eine Beeinträchtigung der Geruchsfunktion mit der seit der Raucherentwöhnung verstrichenen Zeit zusammenhing (3). Zusätzliche Informationen wären wichtig, um genauere Aussagen in Bezug auf die Behandlung und die Wiederherstellung der olfaktorischen Wahrnehmungsfähigkeit der Menschen zu treffen.

7. Zusammenfassung

In der Liste der vermeidbaren Risiken durch ungünstigen Lebensstil nimmt Rauchen weltweit eine führende Position ein. Allein in Österreich geben über ein Viertel der erwachsenen Bevölkerung an täglich Zigaretten zu rauchen. Neben zahlreichen weiteren Folgekomplikationen ist auch die verminderte Geruchssensitivität bei Rauchern verbunden mit einer schlechteren physischen und psychischen Gesundheit und einer erhöhten Mortalität. Ebenso könnte eine Einschränkung des Tabakkonsums vor vielen Folgeerkrankungen schützen.

In der vorliegenden Meta-Analyse wurden Studien zusammengefasst, die untersuchten ob Rauchen einen negativen Effekt auf die olfaktorische Wahrnehmungsfähigkeit der Menschen besitzt. Dafür wurde eine Literaturrecherche der Datenbanken PubMed, Web of Science und Cochrane Trial Register durchgeführt. Weiters wurde die Datenbank der Universitätsbibliothek verwendet. Miteingeschlossen in die Analyse wurden randomisierte kontrollierte Studien, Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien in englischer und deutscher Sprache, die zwischen den Jahren 1960 und 2020 veröffentlicht wurden.

Ausgeschlossen wurden Meta-Analysen, Reviews, Case Studies und Studien, die an Tieren ausgeübt wurden. Ebenfalls nicht miteinbezogen wurden Publikationen, die nur subjektive Messungen des Riechvermögens durchgeführt haben. Studien mit Kindern und Personen, die an einer Vorerkrankung litten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung zeigen, dass es bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern bei der Geruchsidentifikation (OR 0.54, CI [0.41;0.71], $p < 0,0001$), der Diskriminierung der Gerüche (OR 0.07, CI [0.01;0.42], $p = 0.003$) und dem TDI-Score (OR 0.05, CI [0.00;0.57], $p = 0.02$) zu signifikanten Unterschieden gekommen ist. Beim Schwellentest (OR 0.24, CI [0.05;1.13], $p = 0.07$) konnte kein Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern beobachtet werden.

Ebenfalls in die Analyse miteinbezogen wurden ehemalige Raucher. Dabei wurde die Geruchsidentifikation (OR 0.89, CI [0.77;1.03], $p = 0.11$) untersucht, wobei kein Unterschied zwischen früheren Rauchern und Nichtrauchern festgestellt werden konnte. Zahlreiche Studien haben bereits den Effekt von Rauchen auf die olfaktorische

Wahrnehmungsfähigkeit der Menschen untersucht, der Mechanismus, der dafür verantwortlich ist, konnte aber noch nicht vollständig geklärt werden.

In diesem systematischen Review werden einige mögliche Mechanismen besprochen, die für die verminderte olfaktorische Wahrnehmungsfähigkeit der Menschen verantwortlich sein könnten. Eine neuere Erkenntnis ist, dass die Anzahl der Jahre in denen geraucht wurde, die sogenannten „pack-years“ von großer Bedeutung für die Entwicklung einer verminderten Geruchssensitivität sein kann. Die möglichen Ursachen des reduzierten Geruchvermögens von Rauchern bedürfen weiterer Untersuchungen, - dies gilt auch für die Beobachtung des offenbar wiederhergestellten Geruchssinns bei ehemaligen Rauchern.

8. Summary

Smoking represents one of the major avoidable risk factors associated with an unfavorable lifestyle. In Austria, over a quarter of the adult population report smoking cigarettes on a daily basis. In addition to numerous other complications, the reduced odor sensitivity of smokers is also associated with poorer physical and mental health and increased mortality.

The present meta-analysis synthesizes the results of investigating whether smoking has a negative effect on olfactory perception on humans. For this purpose, a literature search of the databases PubMed, Web of Science and Cochrane Trial Register was performed. Furthermore, the database of the university library was used. Included in the analysis were randomized controlled trials, case-control studies, and cohort studies published between the years 1960 and 2020, with languages restricted to English and German.

Meta-analyses, reviews, case studies, and studies conducted on animals were excluded as well as trials that performed only subjective measures of olfactory perception. Studies involving children and individuals who suffered from a pre-existing condition were also excluded.

The result of this meta-analysis shows that there are significant differences in smokers compared to non-smokers for odor identification (OR 0.54, CI [0.41;0.71], $p<0.0001$), odor discrimination (OR 0.07, CI [0.01;0.42], $p=0.003$), and TDI score (OR 0.05, CI [0.00;0.57], $p=0.02$). No difference was observed between smokers and non-smokers for the threshold value (OR 0.24, CI [0.05;1.13], $p=0.07$).

In a different subset of studies, former smokers were compared to non-smokers. Only odor identification was feasible for meta-analysis (OR 0.89, CI [0.77;1.03], $p=0.11$), and no difference was observed between previous smokers and non-smokers.

In the past, numerous studies have investigated the effect of smoking on olfactory perception, but the underlying mechanism has not been fully established.

In this systematic review, some potential mechanisms that could be responsible for the decreased olfactory perception in smokers are discussed. A recent finding is that the

number of years smoked, the so-called "pack-years", may be of great importance in the development of decreased olfactory sensitivity.

The possible causes of the reduced olfactory perception of smokers require further investigation, this also applies to the observation of the apparently restored olfactory capabilities observed in former smokers.

9. Literaturverzeichnis

1. Health at a Glance: Europe 2020. OECD, 2020.
2. Statistik Austria. Rauchen.
3. Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function . JAMA 1990; 263:1233–6.
4. Majchrzak D, Ezzo M-C, Kiumarsi M. The effect of tobacco- and electronic cigarettes use on the olfactory function in humans. Food Quality and Preference 2020; doi:10.1016/j.foodqual.2020.103995.
5. Gudziol H, Graul J, Bitter T, Guntinas-Lichius O. Riechsinn wird durch akutes Rauchen reversibel und durch chronisches Rauchen dauerhaft geschädigt. [Ability of smelling is reduced reversibly by acute smoking and permanently by chronic smoking]. Laryngorhinootologie 2013; doi:10.1055/s-0033-1349082.
6. Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Davris S, Maroudias N, Danielides V, Simopoulos C. The effect of smoking on the olfactory function. Rhinology 2007; 45:273–80.
7. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. J Neurol 2008; doi:10.1007/s00415-008-0807-9.
8. JOYNER RE. EFFECT OF CIGARETTE SMOKING ON OLFACTORY ACUITY. Arch Otolaryngol 1964; doi:10.1001/archotol.1964.00750040590013.
9. Ahlström R, Berglund B, Berglund U, Engen T, Lindvall T. A comparison of odor perception in smokers, nonsmokers, and passive smokers. American Journal of Otolaryngology 1987; doi:10.1016/s0196-0709(87)80011-x.
10. Manzini I, Frasnelli J, Croy I. Wie wir riechen und was es für uns bedeutet : Grundlagen des Geruchssinns. [How we smell and what it means to us: basic principles of the sense of smell]. HNO 2014; doi:10.1007/s00106-014-2925-2.
11. Birbaumer N, Schmidt RF. Biologische Psychologie. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010.
12. Frings S, Müller F. Riechen. In: Frings S, Müller F, eds. Biologie der Sinne. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2019:101–23.

13. Albrecht J, Wiesmann M. Das olfaktorische System des Menschen. Anatomie und Physiologie. [The human olfactory system. Anatomy and physiology]. Nervenarzt 2006; doi:10.1007/s00115-006-2121-z.
14. Hatt. Molekulare Mechanismen des Riechens. Internet: <http://www.cphys.ruhr-unibochum.de/mechanismen.html> [cited 2021 Mar 7].
15. Prinz zu Waldeck C, Frings S. Wie wir riechen, was wir riechen: Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung. Biologie in unserer Zeit 2005; doi:10.1002/biuz.200410290.
16. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, et al. Position paper on olfactory dysfunction. Rhinology 2016; doi:10.4193/Rhin16.248.
17. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. Science 1984; doi:10.1126/science.6505700.
18. Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. Laryngoscope 2004; doi:10.1097/00005537-200404000-00026.
19. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. JAMA 2002; doi:10.1001/jama.288.18.2307.
20. Damm M, Schmitl L, Müller CA, Welge-Lüssen A, Hummel T. Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. [Diagnostics and treatment of olfactory dysfunction]. HNO 2019; doi:10.1007/s00106-019-0614-x.
21. AWMF. Leitlinie Riech- und Schmeckstörungen; 2016.
22. Gaines AD. Anosmia and hyposmia. Allergy Asthma Proc 2010; doi:10.2500/aap.2010.31.3357.
23. Kühn M, Abolmaali N, Smitka M, Podlesek D, Hummel T. Riechstörungen : Update zur Diagnostik und Therapie. [Olfactory dysfunction : Update on diagnosis and treatment]. HNO 2016; doi:10.1007/s00106-016-0175-1.
24. Doty RL. Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. American Journal of Rhinology 2007; doi:10.2500/ajr.2007.21.3043.

25. Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, Vainius AA, Klock CT, Rosen D, Feng P, McLean J, Hahn C-G, Rawson NE. Neuropathology of the olfactory mucosa in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010; doi:10.2500/ajra.2010.24.3435.
26. Gaines A. Chapter 13: Olfactory disorders. *Am J Rhinol Allergy* 2013; doi:10.2500/ajra.2013.27.3898.
27. Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; doi:10.1001/archotol.132.3.265.
28. Atighechi S, Salari H, Baradarantar MH, Jafari R, Karimi G, Mirjali M. A comparative study of brain perfusion single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with post-traumatic anosmia. *Am J Rhinol Allergy* 2009; doi:10.2500/ajra.2009.23.3345.
29. Wu AP, Davidson T. Posttraumatic anosmia secondary to central nervous system injury. *American Journal of Rhinology* 2008; doi:10.2500/ajr.2008.22.3238.
30. Hüttenbrink K-B, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013; doi:10.3238/arztebl.2013.0001.
31. Smith WM, Davidson TM, Murphy C. Toxin-induced chemosensory dysfunction: a case series and review. *Am J Rhinol Allergy* 2009; doi:10.2500/ajra.2009.23.3368.
32. Harris R, Davidson TM, Murphy C, Gilbert PE, Chen M. Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: one thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego. *American Journal of Rhinology* 2006; 20:101–8.
33. Fleiner F, Dahlslett SB, Schmidt F, Harms L, Goektas O. Olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *Am J Rhinol Allergy* 2010; doi:10.2500/ajra.2010.24.3506.
34. Moscovitch S-D, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Autoimmune pathology accounts for common manifestations in a wide range of neuro-psychiatric disorders: the olfactory

- and immune system interrelationship. Clin Immunol 2009; doi:10.1016/j.clim.2008.10.010.
35. Schriever VA, Reither N, Gerber J, Iannilli E, Hummel T. Olfactory bulb volume in smokers. Exp Brain Res 2013; doi:10.1007/s00221-012-3356-5.
 36. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 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 2007; doi:10.1007/s00405-006-0173-0.
 37. Lötsch J, Lange C, Hummel T. A simple and reliable method for clinical assessment of odor thresholds. Chem Senses 2004; doi:10.1093/chemse/bjh034.
 38. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Murphy C, Huang G-H, Klein BEK, Klein R, Nieto FJ, Pankow JS, Tweed TS. Olfactory impairment in adults. Ann N Y Acad Sci 2009; doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04102.x.
 39. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiology & Behavior 1984; doi:10.1016/0031-9384(84)90269-5.
 40. LIU H. Performance on a smell screening test (The MODSIT): A study of 510 predominantly illiterate Chinese subjects. Physiology & Behavior 1995; doi:10.1016/0031-9384(95)02042-x.
 41. VEYSELLER B, Ozucer B, Karaaltin AB, Yildirim Y, Degirmenci N, AKSOY F, OZTURAN O. Connecticut (CCCRC) Olfactory Test: Normative Values in 426 Healthy Volunteers. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2014; doi:10.1007/s12070-013-0632-z.
 42. Kobayashi M, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. A new clinical olfactory function test: cross-cultural influence. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; doi:10.1001/archotol.133.4.331.
 43. Higgins C, Smith BH, Matthews K. Comparison of psychiatric comorbidity in treatment-seeking, opioid-dependent patients with versus without chronic pain. Addiction 2020; doi:10.1111/add.14768.

44. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang G-H, Klein BEK, Klein R, Pankow JS, Nondahl DM. Olfactory impairment in an adult population: the Beaver Dam Offspring Study. *Chem Senses* 2012; doi:10.1093/chemse/bjr102.
45. Siegel JK, Wroblewski KE, McClintock MK, Pinto JM. Olfactory dysfunction persists after smoking cessation and signals increased cardiovascular risk. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; doi:10.1002/alr.22357.
46. VENSTROM D, AMOORE JE. Olfactory Threshold, in Relation to Age, Sex or Smoking. *J Food Science* 1968; doi:10.1111/j.1365-2621.1968.tb01364.x.
47. Hubert HB, Fabsitz RR, Feinleib M, Brown KS. Olfactory sensitivity in humans: genetic versus environmental control. *Science* 1980; doi:10.1126/science.7189296.
48. Kern RC, Conley DB, Haines GK, Robinson AM. Pathology of the olfactory mucosa: implications for the treatment of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004; doi:10.1097/00005537-200402000-00018.
49. Vent J, Bartels S, Haynatzki G, Gentry-Nielsen MJ, Leopold DA, Hallworth R. The Impact of Ethanol and Tobacco Smoke on Intranasal Epithelium in the Rat. *American Journal of Rhinology* 2003; doi:10.1177/194589240301700411.
50. Vent J, Robinson AM, Gentry-Nielsen MJ, Conley DB, Hallworth R, Leopold DA, Kern RC. Pathology of the olfactory epithelium: smoking and ethanol exposure. *Laryngoscope* 2004; doi:10.1097/00005537-200408000-00012.
51. Conley DB, Robinson AM, Shinnars MJ, Kern RC. Age-Related Olfactory Dysfunction: Cellular and Molecular Characterization in the Rat. *American Journal of Rhinology* 2003; doi:10.1177/194589240301700311.
52. Robinson AM, Conley DB, Shinnars MJ, Kern RC. Apoptosis in the aging olfactory epithelium. *Laryngoscope* 2002; doi:10.1097/00005537-200208000-00019.
53. Ge Y, Tsukatani T, Nishimura T, Furukawa M, Miwa T. Cell death of olfactory receptor neurons in a rat with nasosinusitis infected artificially with *Staphylococcus*. *Chem Senses* 2002; doi:10.1093/chemse/27.6.521.
54. Nyunoya T, Mebratu Y, Contreras A, Delgado M, Chand HS, Tesfaigzi Y. Molecular processes that drive cigarette smoke-induced epithelial cell fate of the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; doi:10.1165/rcmb.2013-0348TR.

55. Ueha R, Ueha S, Kondo K, Nito T, Fujimaki Y, Nishijima H, Tsunoda K, Shand FHW, Matsushima K, Yamasoba T. Laryngeal mucus hypersecretion is exacerbated after smoking cessation and ameliorated by glucocorticoid administration. *Toxicol Lett* 2017; doi:10.1016/j.toxlet.2016.11.023.
56. Hellermann GR, Nagy SB, Kong X, Lockey RF, Mohapatra SS. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2002; doi:10.1186/rr172.
57. Ueha R, Ueha S, Kondo K, Sakamoto T, Kikuta S, Kanaya K, Nishijima H, Matsushima K, Yamasoba T. Damage to Olfactory Progenitor Cells Is Involved in Cigarette Smoke-Induced Olfactory Dysfunction in Mice. *Am J Pathol* 2016; doi:10.1016/j.ajpath.2015.11.009.
58. Ueha R, Ueha S, Sakamoto T, Kanaya K, Suzukawa K, Nishijima H, Kikuta S, Kondo K, Matsushima K, Yamasoba T. Cigarette Smoke Delays Regeneration of the Olfactory Epithelium in Mice. *Neurotox Res* 2016; doi:10.1007/s12640-016-9617-5.
59. Suzuki Y, Farbman AI. Tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in olfactory epithelium in vitro: possible roles of caspase 1 (ICE), caspase 2 (ICH-1), and caspase 3 (CPP32). *Exp Neurol* 2000; doi:10.1006/exnr.2000.7465.
60. Turner JH, Liang KL, May L, Lane AP. Tumor necrosis factor alpha inhibits olfactory regeneration in a transgenic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory loss. *Am J Rhinol Allergy* 2010; doi:10.2500/ajra.2010.24.3498.
61. Turner JH, May L, Reed RR, Lane AP. Reversible loss of neuronal marker protein expression in a transgenic mouse model for sinusitis-associated olfactory dysfunction. *Am J Rhinol Allergy* 2010; doi:10.2500/ajra.2010.24.3460.
62. Teague TK, Marrack P, Kappler JW, Vella AT. IL-6 rescues resting mouse T cells from apoptosis. *J Immunol* 1997; 158:5791–6.
63. Liechty KW, Adzick NS, Crombleholme TM. Diminished interleukin 6 (IL-6) production during scarless human fetal wound repair. *Cytokine* 2000; doi:10.1006/cyto.1999.0598.
64. Xie F, Fang C, Schnittke N, Schwob JE, Ding X. Mechanisms of permanent loss of olfactory receptor neurons induced by the herbicide 2,6-dichlorobenzonitrile: effects

- on stem cells and noninvolvement of acute induction of the inflammatory cytokine IL-6. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; doi:10.1016/j.taap.2013.07.020.
65. Bauer LO, Mott AE. Differential effects of cocaine, alcohol, and nicotine dependence on olfactory evoked potentials. *Drug and Alcohol Dependence* 1996; doi:10.1016/0376-8716(96)01258-6.
64. Hatt H. (1995) Geruch. In: Schmidt R.F. (eds) *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-22217-1_14