Thieme

Störungen der Chemosensorik bei Covid-19: Pathomechanismen und klinische Relevanz

Chemosensory disorders in Covid-19: Pathomechanisms and clinical relevance

Autoren
Stefan Isenmann[1], Antje Haehner [2], Thomas Hummel[2]

Institute
1 Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, St. Josef Krankenhaus Moers
2 Interdisziplinäres Zentrum für Riechen und Schmecken, Klinik für HNO-Heilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden

Schlüsselwörter
Hyposmie, Ageusie, Epidemiologie, SARS-CoV-2, Anosmie

Key words
anosmia, hyposmia, ageusia, epidemiology, SARS-CoV-2

eingereicht 13.11.2020
akzeptiert 21.01.2021

Bibliografie
Fortschr Neurol Psychiatr 2021; 89: 281–288
DOI 10.1055/a-1375-0761
ISSN 0720-4299
© 2021. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Prof. Antje Hähner, Klinik für HNO-Heilkunde,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Fetscherstr. 74,
01307 Dresden
Germany
Tel.: +03514583835
Fax: +03514584326
E-Mail: antje.haehner@uniklinikum-dresden.de

Zusätzliches Material finden Sie unter https://doi.org/10.1055/a-1375-0761

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Übersichtsarbeit wurden aktuelle Angaben zu Häufigkeit und Relevanz chemosensorischer Störungen bei Covid-19 erfasst, pathophysiologisch zugeordnet und Aussagen zur prognostischen Bedeutung abgeleitet. Die Ergebnisse basieren auf einer umfassenden Literaturrecherche sämtlicher Literatur zu diesem Thema und eigenen Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Riech- und Schmeckstörungen seit dem Beginn der Pandemie.

Bisherige Studienergebnisse deuten darauf hin, dass klinisch gering betroffene Covid-19-Patienten ohne stationäre Behandlungs- und Beatmungspflicht häufig Störungen der Chemosensorik aufweisen. Insbesondere bei jungen Patienten und Frauen scheinen sie ein Indikator einer günstigen Prognose des Krankheitsverlaufs zu sein. Riechstörungen können früh, isoliert oder als eines von mehreren Symptomen einer Covid-19-Erkrankung auftreten. Ob eine Ageusie eigenständig auftreten kann oder aber im Rahmen der Anosmie mit empfunden wird, ist noch nicht geklärt. In der Pandemie ist das neue Auftreten einer Anosmie ohne Kongestion / Obstruktion/Schnupfen wahrscheinlich Ausdruck einer Infektion mit SARS-CoV-2 und sollte stets zu Quarantäne und Testung auf SARS-CoV-2 Anlass geben. Die Riechstörung bei Covid-19 scheint meist vorübergehend zu sein; ob es regelhaft zu einer vollständigen Restitution kommt, kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Die bereits bei anderen postviralen Riechstörungen etablierten Therapieansätze (z. B. Riechtraining) kommen auch hier zum Einsatz.

ABSTRACT

In this review article, current information on the frequency and relevance of chemosensory disorders in Covid-19 was recorded, assigned pathophysiologically and statements on prognostic significance were derived. The results are based on a comprehensive literature search of all literature on this topic and our own experience in the treatment of patients with smell and taste disorders since the beginning of the pandemic.

Current study results indicate that clinically less affected Covid-19 patients without inpatient treatment and who do not require ventilation often have disorders of the chemosensory system. In young patients and women in particular, they seem to be an indicator of a favorable prognosis for the course of the disease. Smell disorders can appear early, as the sole symptom or together with other symptoms of Covid-19 disease. It has not yet been clarified whether ageusia can occur independently or whether it is also felt in the context of anosmia. In the pandemic, the new occurrence of anosmia without congestion / obstruction/runny nose is

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

probably an expression of an infection with SARS-CoV-2 and should always give rise to quarantine and testing for SARS-CoV-2. The smell disorder in Covid-19 mostly seems to be temporary; It is not yet possible to conclusively assess whether there is usually a full restitution. The therapeutic approaches already established for other postviral olfactory disorders (e. g. olfactory training) are also used here.

Grundlagen: Anatomie und Physiologie der Chemosensorik

Unter dem Begriff der ***Chemosensorik*** oder auch ***chemische Sinne*** wird die Sinneswahrnehmung chemischer Substanzen aus der Umgebung zusammengefasst. Diese Wahrnehmung erfolgt in komplexer Vielfalt und Interaktion über den Riech- und Geschmackssinn. Dabei werden Substanzen an Rezeptoren gebunden und Signale über die entsprechenden Hirnnerven weitergeleitet.

Der Riechsinn erfüllt eine Reihe grundlegender Funktionen, die im Alltag häufig nur un- oder unterbewusst wahrgenommen werden [1]. Hierzu zählen insbesondere:

- Nahrungsaufnahme mit Appetitanregung durch Aroma – aber auch Warnfunktion (Verdorbenes, Gift)
- Wahrnehmung von Gefahren (z. B. Brandgeruch, Gestank)
- Interpersonelle und soziale Kommunikation (z. B. Wohlgeruch, Parfüm; Körpergerüche, Schweiß)

Bei der komplexen Geruchs- und Geschmackswahrnehmung beim Essen und Trinken wirken Eindrücke aus 3 Sinneskanälen zusammen:

- ***Olfaktorisches System*** (mehrere Millionen olfaktorische Rezeptorneurone, die jeweils einen von beim Menschen etwa 380 verschiedenen funktionellen Rezeptoren exprimieren [2]; N. olfactorius, Bulbus olfactorius)
- ***Gustatorisches System*** (N. facialis, N. glossopharyngeus, N. vagus), 5 Geschmacksqualitäten: süß, sauer, salzig, bitter, umami (z. B. Glutamat)
- ***N. trigeminus*** (Schärfe von z. B. Peperoni, Senf; Konsistenz, Prickeln von Kohlensäure; Temperatur)

Riecheindrücke sind komplex, weil durch das Ansprechen verschiedener Rezeptoren eine beinahe unbegrenzte Vielzahl unterschiedlicher Erregungsmuster im Bulbus olfactorius entstehen können, die die Qualität von Düften kodieren. Riecheindrücke entstehen, indem Gerüche entweder beim Schnüffeln von außen zur Riechschleimhaut gelangen; beim Essen und Trinken jedoch über den Rachen (retronasal). Hierdurch kann gerade beim Essen und Trinken die Diskriminierung von Störungen des Riechens bzw. Schmeckens unscharf und schwierig sein [3].

Störungen der Chemosensorik

Zu z. T. erheblichen Beeinträchtigungen der Riechfunktion (und Schmeckfunktion) kommt es mit fortschreitendem Alter. Gerade bei neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere dem idiopathischen Parkinson-Syndrom und Demenzen, sowie bei fronto-orbitalen Schädel-Hirn-Traumata kommen Riechstörungen besonders häufig vor. Weiterhin sind virusvermittelte Infekte als Ursachen einer postviralen Anosmie bekannt. Schließlich können z. B. im Rahmen der chronischen Rhinosinusitis entzündliche Veränderungen oder mechanische Verlegungen im Bereich der Nase und ihrer Nebenhöhlen zu Riechstörungen führen [3].

Postvirale Anosmien

Riechstörungen in der Folge viraler (grippaler) Infekte der oberen Atemwege sind als **postvirale Anosmien** seit langem bekannt. Bednar 1930 beschrieb eine Anosmie nach Influenza [4]. Schaupp vertiefte die Thematik später [5]. Postvirale Anosmien wurden in der Folge nach Infektionen mit einer Reihe von Erkältungsviren, u.a. Adeno- und Rhinoviren, beschrieben [6, 7].

Häufig sind postvirale Anosmien mit nasalen Symptomen vergesellschaftet: Schnupfen, Niesen, Rhinorrhoe, Kongestion, Obstruktion. Eine Riechstörung bis zur Anosmie im Rahmen von viralen Atemwegsinfekten kann insofern eine reine Begleiterscheinung des Infekts mit einer mechanischen Verlegung der Atemwege sein. Pathophysiologisch kommen auch ein direkter Virus-Befall der Sinneszellen mit resultierender Funktionsstörung und Apoptose sowie mögliche Folgen einer Immunreaktion in Frage. Bei SARS-CoV-2 geht die Riechstörung – anders als bei den meisten respiratorischen Viren – überwiegend nicht mit Symptomen einer Rhinitis einher, sodass vor allem direkte schädigende Effekte des Virus auf olfaktorische Rezeptorneurone diskutiert werden.

Neurotropismus von Coronaviren

Coronaviren sind neurotrop und können neuroinvasiv sein [8]. ACE2 ist ein Rezeptor für SARS-CoV-1 [9]. In ACE2-transgenen Mäusen (Expression von humanem ACE2) gelangt SARS-CoV-1 über den Riechnerv in das Gehirn und führt dort zu neuronalem Zelltod ohne relevante Entzündungsreaktion sowie zum Tod der Tiere [10]. Allerdings gibt es nur einen einzigen Fallbericht einer anhaltenden Anosmie bei einer jungen Frau nach SARS durch SARS-CoV-1 [11].

Auch SARS-CoV-2 gelangt über den Oberflächenrezeptor ACE2 in Zellen und benötigt zur Membranfusion die Wirtsprotease TMPRSS2 (Transmembrane Protease Serine Subtype 2) [12]. Daneben scheint nach vorläufigen Daten auch ein Eintritt des Virus über Neuropilin 1 (NRP-1) in olfaktorische Epithelzellen und in das Gehirn möglich [13]. So kann eine Riechstörung bei Covid-19 Ausdruck einer direkten Schädigung durch SARS-CoV-2 auf Ebene des Riechepithels oder der Riechbahn sein [14] – oder aber eine weiterreichende Invasion des ZNS über die Riechbahn in das ZNS anzeigen, wie das für andere Viren bereits gezeigt wurde [15]. SARS-CoV-2 wurde in Autopsien im menschlichen Gehirn nachgewiesen [16]. Daten über eine mögliche längerfristige Persistenz im ZNS und ggf. längerfristige Folgen beim Menschen liegen bislang nicht vor.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Isenmann S et al. Störungen der Chemosensorik … Fortschr Neurol Psychiatr 2021; 89: 281–288 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

Störungen der Chemosensorik bei Covid-19

Die ersten Berichte von Covid-Patienten beschrieben ab Anfang 2020 zunächst schwer betroffene, meist intensiv- und beatmungspflichtigen Patienten aus China [17, 18], später Italien [19] und Deutschland [20]. Erstmals führten Mao et al. neurologische Symptome bei stationären Covid-19-Patienten an, darunter bei 11 von 214 Patienten (5 %) Riechstörungen [21]. Kurz darauf beschrieb die Straßburger Gruppe ausführlich neurologische Symptome bei 84 % der intensivpflichtigen Covid-19-Patienten [22]. Das Spektrum neurologischer Erkrankungen und Komplikationen von Covid-19-Patienten sowie neurologische Aspekte von SARS-CoV-2 wurden mittlerweile in einer S1-Leitlinie zusammengefasst [23]. Erste neuropathologische Untersuchungen von Patienten, die an Covid-19 verstorben sind, zeigen bei einem Großteil Veränderungen wie Astrogliose (86 %) und entzündliche T-Zell-Infiltrate (79 %). Bei der Hälfte der Fälle wurde SARS-CoV-2 in Hirnnerven sowie im kaudalen Hirnstamm nachgewiesen [24].

Mildere Erkrankungsverläufe rückten erst im März 2020 vermehrt in den Blickpunkt. Nach zunehmend häufigeren anekdotischen Berichten über Riechstörungen in der ersten Märzhälfte brachte ein Interview mit dem Virologen Streeck, Institut für Virologie des Universitätsklinikums Bonn, in der FAZ vom 16.03.2020 [25] das Thema an die breite Öffentlichkeit: Bei zwei Drittel seiner Heinsberger Patienten bestehe eine Riechstörung. Die kurze wissenschaftliche Originalmitteilung hierzu folgte erst deutlich später [26]. Kurz nach der ersten deutschen Pressemitteilung folgte ein Bericht aus Südkorea [27], mit der Angabe von 15 % Riech- und Schmeckstörungen bei 3191 Patienten. Binnen weniger Tage reagierten v.a. die HNO-Fachgesellschaften weltweit mit Empfehlungen (z. B. in Großbritannien [28]: 21.03.2020). Aus dem Iran wurde ebenfalls noch im März eine Serie mit 10069 ambulanten Patienten berichtet, von denen 48,2 % eine Anosmie angaben, davon 76,2 % mit plötzlichem Beginn. Bei 83,4 % der Patienten mit Anosmie wurde auch eine Ageusie angegeben [29].

Die erste Arbeit, die ein Peer-Review-Verfahren durchlief, wurde Ende März aus Mailand vorab online publiziert. Mit 31 von 59 berichteten gut die Hälfte der retrospektiv befragten, inzwischen aus der stationären Behandlung entlassenen Patienten über Riech- und / oder Schmeckstörungen [30]. Wesentliche Befunde, die sich in späteren Serien und Studien erhärteten, wurden bereits erkannt: Besonders häufig erleben jüngere Patienten und Frauen Störungen der Chemosensorik. Eine multizentrische Befragung in Europa fand bei beinahe 90 % von 417 überwiegend leicht betroffenen Patienten Riech- und Schmeckstörungen [31]. In beiden Arbeiten wurde beschrieben, dass bei etwa 12 % der Patienten diese Veränderungen weiteren Erkrankungssymptomen vorangingen. Dabei ist durchaus bemerkenswert, dass selbst erkrankte Ärzte die Riechstörung als solche nicht unmittelbar zuordnen konnten und dann als äußerst eindrucksvoll erlebten [32]. Aus dem Iran wurden in einer kleineren Serie bei fast 100 % der Patienten Störungen der Chemosensorik berichtet [33]. Ab Anfang April folgte eine Vielzahl von Berichten über chemosensorische Störungen bei Covid-19. Die Arbeiten sind ausgesprochen heterogen, in der Pandemie wurden z. T. noch vorläufige und widersprüchliche Daten sehr rasch publiziert.

Eine Übersicht – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – findet sich im **Zusatzmaterial**, ▶**Tabelle 1**. Auch wenn Details aktuell noch nicht als abschließend geklärt angesehen werden können, zeichnen sich einige wesentliche Punkte ab:

- **Riech- und Schmeckstörungen** sind bei Covid-19 häufig. Bei klinisch gering betroffenen Patienten ohne stationäre Behandlungs- und Beatmungspflicht kommen sie bei ca. 60–70 % der Patienten vor.
- **Riech- und Schmeckstörungen** bei Covid-19 kommen insbesondere bei leichteren Verlaufsformen vor; häufiger bei vormals Gesunden, bei jungen Menschen; bei Frauen häufiger als bei Männern.
- **Weitere (fakultative) häufige Symptome** bei leichten Verlaufsformen der Covid-19-Erkrankung mit Störung der Chemosensorik können sein: (trockener) Reizhusten, Myalgien, Abgeschlagenheit, Temperatur / Fieber/erhöhter Ruhepuls
- **Riech- und Schmeckstörungen** können erstes (und seltener einziges) Symptom einer Covid-19-Erkrankung sein.
- Ob eine pathophysiologisch **eigenständige gustatorische Störung** zusätzlich zu einer **Riechstörung** oder sogar unabhängig davon auftreten kann, ist noch ungeklärt; einige Autoren vertreten die Ansicht, dass es sich vielmehr um den subjektiven Eindruck einer (zusätzlichen) Schmeckstörung handeln dürfte, da bei einer Anosmie neben dem Riechen durch Schnüffeln auch die retronasale Olfaktion bei der Nahrungsaufnahme beeinträchtigt bzw. ausgefallen ist [34].
- **Riechstörungen** bei Covid-19 sind häufig nicht mit Symptomen einer Rhinitis (Schnupfen, Niesen, Rhinorrhoe, Kongestion, Obstruktion) vergesellschaftet und unterscheiden sich insofern phänomenologisch und wahrscheinlich auch pathophysiologisch von anderen postviralen Riechstörungen.
- **Riechstörungen** bei Covid-19 sind häufig deutlich ausgeprägt. **Parosmien** können initial bzw. im Krankheitsverlauf und der Regenerationsphase vorkommen; Phantosmien sind seltener.

Klinische Diagnostik

In der Pandemie hat ein selbst berichteter plötzlicher Riechverlust bei Patienten ohne nasale Obstruktion eine Spezifität von 97 % und eine Sensitivität von 65 % für Covid-19 [35].

Damit sollte eine während der Pandemie neu auftretende Riechstörung / Anosmie (mit oder ohne subjektivem Eindruck einer zusätzlichen gustatorischen Störung) unmittelbar Anlass geben zu:

- Selbst-Isolation/Quarantäne
- Testung auf SARS-CoV-2 (über telefonische Kontaktaufnahme mit Hausarzt / Gesundheitsamt)
- Verwendung persönlicher Schutzausrüstung bei professionellem Kontakt mit Betroffenen

Aufgrund der epidemiologischen Bedeutung für die Kontrolle der Ausbreitung von SARS-CoV-2 während der Pandemie sind Anamnese, Kontaktverfolgung, Schutzmaßnahmen für Kontaktpersonen von besonderer Bedeutung.

Eine ausschließliche Selbstauskunft hinsichtlich Riech- oder Schmeckstörung korreliert nur eingeschränkt mit objektiven Befunden [36]. Standardisierte Fragebögen können die Diagnosesicherheit erhöhen [37]. Gold-Standard ist die psychophysische

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Testung, bei der für die Riechfunktion getestet werden: Riechschwelle (z. B. mit Rosenduft-Verdünnungsreihe), Geruchs-Diskrimination und Riechstoff-Identifikation (z. B. mit Sniffin` Sticks). Für das Geschmacksempfinden werden die Qualitäten süß, sauer, salzig, bitter getestet. Einschlägige Arbeiten hierzu sind in (**Online-Supplement, Tabelle 2)** zusammengestellt.

Aufgrund des Expositionsrisikos für den Untersucher einerseits und eher geringer individueller Relevanz für die Patienten andererseits wird man allerdings in der Akutsituation in der Regel auf die psychophysische chemosensorische Testung verzichten bzw. selbstständig durchführbare Wegwerf-Testsysteme einsetzen, wie z. B. einen Duftidentifikationstest (UPSIT Test [38]). Sofern dies (z. B. aus epidemiologischen Gründen und in Situationen, in denen nicht unmittelbar mittels Rachenabstrich und RT-PCR auf SARS-CoV-2 getestet werden kann) erforderlich scheint, ist eine Selbst-Testung der Patienten in häuslicher Quarantäne mit haushaltsüblichen Riechstoffen und nach Anleitung selbst hergestellten Schmecklösungen möglich [39, 40] (▶**Abb. 1**).

Bildgebung

Erste Fallberichte haben mittels konventioneller MRT-Diagnostik zunächst keine spezifische Pathologie des olfaktorischen Systems bei Covid-19-Patienten mit Riechstörungen nachgewiesen [41, 42]. Zwischenzeitlich häufen sich Berichte, die entweder eine Schleimhautschwellung mit Sekret in der Olfactoriusrinne (cCT, cMRT) oder (reversible) Signalveränderungen in Bulbus und / oder N. olfactorius (MRT) nachweisen [43, 44]. In einer größeren Serie aus New York wurden bei lediglich 4 von 278 Patienten mit zerebraler Bildgebung Veränderungen im N. / Bulbus olfactorius gesehen [45]. In Einzelfällen wurden auch strukturelle bzw. funktionelle Veränderungen im orbitofrontalen Kortex beschrieben [46, 47], deren Signifikanz derzeit nicht verlässlich beurteilt werden kann. Arbeiten zu bildgebenden Befunden sind in (**Online-Supplement, Tabelle 3**) zusammengestellt. Insgesamt scheinen die – noch sehr heterogenen – bildgebenden Befunde Hinweise zu geben auf eine mögliche strukturelle Pathologie der Riechbahn, zumindest bei einem Teil der Covid-19-Patienten mit Riechstörungen. Die Relevanz dieser Befunde kann derzeit allerdings noch nicht abschließend bewertet werden.

Bei individuellen Covid-19-Patienten mit im Vordergrund stehender Störung der Chemosensorik ohne weitere fokal-neurologische Symptome wird zerebrale Bildgebung in der Regel nicht erforderlich sein. Ihren Platz hat sie ggf. im Rahmen der Differential- oder Ausschlussdiagnostik bzw. zu wissenschaftlichen Zwecken.

Verlauf und Therapie

Der Verlauf von Riech- und Schmeckstörungen bei Covid-19 wird grundsätzlich als günstig angesehen: Ein Großteil der Patienten berichtet eine vollständige bzw. weitgehende Besserung binnen 2–3 Wochen. Nach aktueller Datenlage bleiben bei ca. 10–20 % der Betroffenen relevante Einschränkungen zurück [31, 48–50]. Gegenwärtig ist nicht beurteilbar, inwieweit bei diesen Patienten nach Monaten oder auch Jahren mit einer Erholung zu rechnen ist.

Eine Übersicht über aktuelle Arbeiten zum Verlauf chemosensorischer Störungen bei bzw. nach Covid-19 findet sich im **Online-Supplement (Tabelle 4)**.

Sofern eine Riechstörung im Rahmen einer Covid-19-Erkrankung sich nicht innerhalb von 3–4 Wochen wieder weitgehend zurückgebildet hat, sollte diesbezüglich ggf. eine neurologische und HNO-ärztliche Vorstellung erfolgen, mit Anamnese (u.a. auch hinsichtlich möglicher konkurrierender / alternativer Ursachen) und Untersuchung, i. d. R. nach negativem Rachenabstrich. In diesem Rahmen soll eine psychophysische Riech- und Schmecktestung erfolgen, weiterhin ggf. weitere Diagnostik (ggf. Endoskopie, ggf. Bildgebung, Labor [51]) (▶**Abb. 1**).

Sofern eine Riechstörung länger anhält, kann ein regelmäßiges „Riechtraining“ mit Duftstoffen versucht werden (zweimal täglich fokussiertes Riechen an 4 Düften für jeweils 30 Sekunden: Rose, Eukalyptus, Zitrone, Gewürznelke) [51, 52] (▶**Abb. 1**). Daneben kommt evtl. – mit allerdings geringer Evidenz aus einzelnen Studien – ein Therapieversuch mit lokalem Vitamin A [53] bzw. oraler Omega-3-Säure in Frage [54]. Im englischsprachigen Raum kommen auch Kortikosteroide, systemisch und / oder topisch appliziert, zum Einsatz [55].

Stellenwert chemosensorischer Störungen in der Covid-19-Pandemie

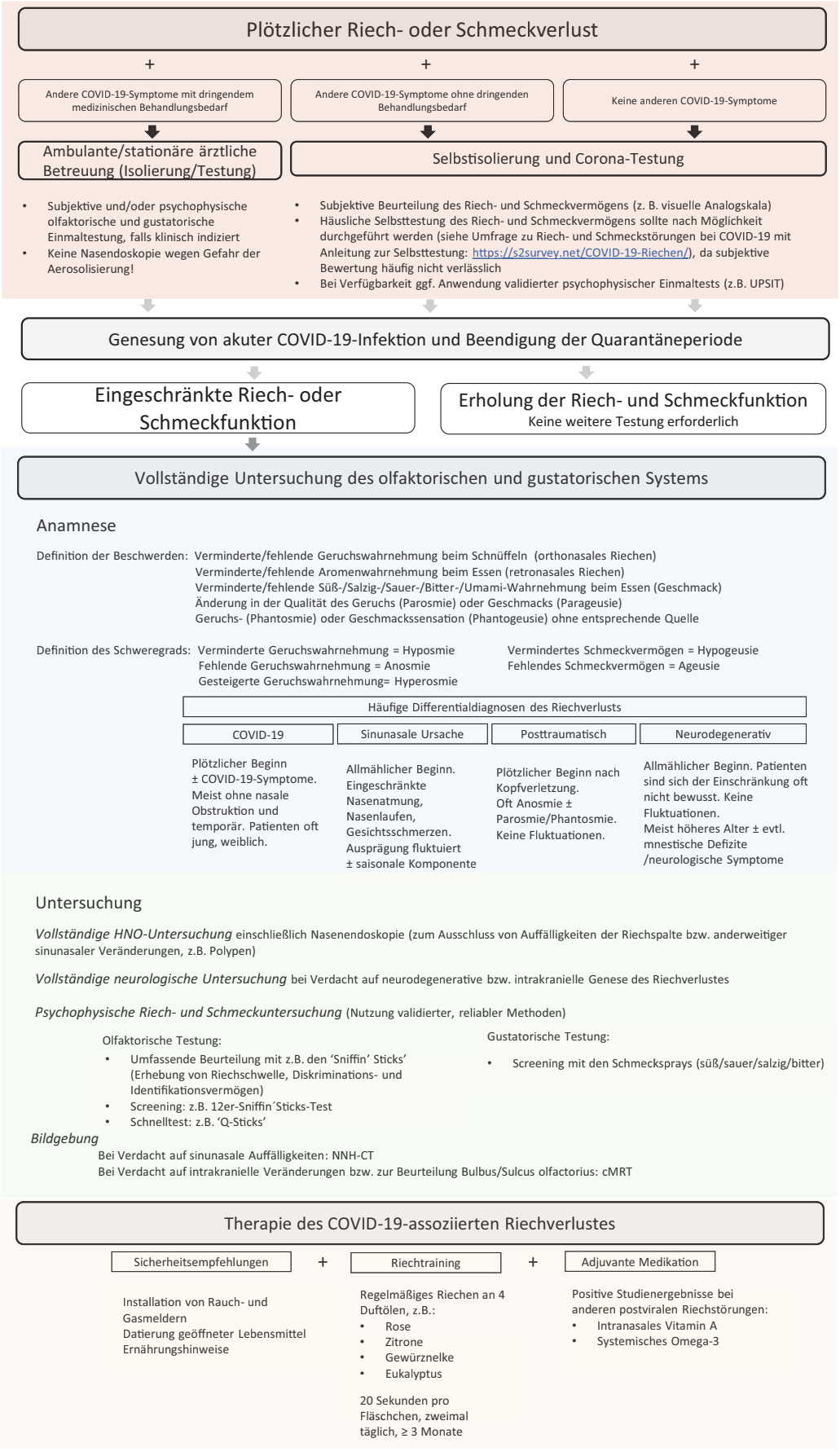
Weitere Diagnostik oder Therapie der Riech- und / oder Schmeckstörung ist in der Pandemie in der Akutphase in der Regel nicht erforderlich. Bei Bedarf kann eine neurologische und / oder HNO-ärztliche Mitbehandlung erfolgen. Stationär behandlungsbedürftige Patienten sollten ggf. niedrigschwellig neurologisch vorgestellt werden, auch mit Blick auf andere neurologische Symptome, Manifestationsformen und Komplikationen der Covid-19-Erkrankung [23] in

- ZNS (insbesondere Enzephalopathie, Meningo- / Enzephalitis, zerebrovaskuläre Erkrankungen),
- PNS (v.a. Guillain-Barré-Syndrom, Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis) und der
- Muskulatur (häufig: Trias aus Myalgien, Fatigue, Hyper-CK-ämie; bei beatmeten Intensivpatienten *ICU-acquired weakness*, ein Mischbild aus CIP [*critical illness polyneuropathy*] und CIM [*critical illness myopathy*]).

Bei schwer erkrankten, ggf. intensiv- bzw. beatmungspflichtigen Patienten werden Störungen der Chemosensorik zunächst nicht im Vordergrund stehen und ggf. erst im späteren Verlauf weitere Aufmerksamkeit erlangen. Bei anhaltenden Riech- und / oder Schmeckstörungen sollte eine Vorstellung zu weiterer Diagnostik und Therapie im Verlauf erfolgen (▶**Abb. 1**).

Bereits früh war in mehreren Studien der Eindruck entstanden, dass Riechstörungen bei Covid-19 vor allem jüngere Patienten und Frauen betreffen [30]. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte jedoch beachtet werden, dass Ältere häufig einen Riechverlust nicht bemerken und Frauen dem Riechvermögen generell mehr Beachtung schenken. Tatsache ist, dass im Vergleich zu anderen Viruserkrankungen bei Covid-19 deutlich mehr jüngere Patienten vom Riechverlust betroffen sind. In der Vergangenheit wurden postvirale Riechstörungen vorrangig bei über 50-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 1** Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie bei Verdacht auf COVID-19-assoziierten Riechverlust.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Jährigen beobachtet [7]. Die olfaktorische Betroffenheit jüngerer SARS-CoV-2-Infizierter wurde kürzlich in einer größeren Studie mit 949 Patienten bestätigt; hier hatten auch Patienten mit allergischer Rhinitis oder chronischer Rhinosinusitis ein erhöhtes Risiko, im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion eine Anosmie zu entwickeln [50]. Diese Arbeit unterstützt auch bisherige Hinweise, dass eine Riechstörung einen prognostischen Indikator für einen milderen Verlauf darstellt. Patienten mit einer Riechstörung wurden seltener stationär behandelt; sie waren seltener intensiv- und intubationspflichtig und hatten ein geringeres Risiko für ein akutes Lungenversagen [50].

Es besteht weiterhin Unklarheit über die Ursache ausgeprägter geographischer Unterschiede in der berichteten Häufigkeit von Riechstörungen bei Covid-19: Der erste Bericht aus China führte bei 5 % der Patienten Riechstörungen an [21]; aus dem Iran wurden bis zu 100 % berichtet [33]. Die meisten Arbeiten aus Europa und den USA sowie auch Mittel- und Südamerika berichten um 50 % Riechstörungen (Tabelle 1). Mögliche Gründe für diese Unterschiede können sein: Die ersten (chinesischen und internationalen) Arbeiten konzentrierten sich auf schwer betroffene, stationär und intensiv behandlungspflichtige Patienten, die Riechstörung wurde möglicherweise von Patienten nicht wahrgenommen oder berichtet, von den Ärzten nicht erfragt; auch kulturelle Aspekte mögen hier eine Rolle spielen. Ob und ggf. inwiefern daneben echte biologische Aspekte (genetische Varianten auf Seiten des Virus wie auch der Population) eine Rolle spielen, wird noch zu klären sein (siehe hierzu [56]).

Eine aktuelle, hochrangig publizierte Studie aus Frankreich mit zusätzlichen Daten aus Italien und Großbritannien befasste sich mit dem möglichen Zusammenhang zwischen neu aufgetretenen, subjektiv bemerkten Riech- und Schmeckstörungen und der epidemiologischen Ausbreitung der Covid-19-Pandemie [57]. Das auf einem Online-Fragebogen basierende Projekt wurde insbesondere in Frankreich über soziale wie auch klassische Medien beworben. Die Daten des „Global Consortium for Chemosensory Research survey (GCCR)“ (https://gcchemosensr.org/Projekts) gehen in ihrer Aussagekraft und Deutlichkeit bei über 6500 Teilnehmern z. T. weit über das hinaus, was sich in einer Reihe der hier angeführten Arbeiten (s. Tabellen 1–4) abzeichnet:

- Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Anzahl selbst berichteter Riech- / Schmeckstörungen einerseits und stationären Aufnahmen in Krankenhäusern und auf Intensivstationen sowie Todesfällen andererseits (letztere sind „die Spitze des Eisbergs“, deren Basis eine Vielzahl milder Fälle sind, mit Riech- / Schmeckstörungen als häufige und relativ spezifische Symptomatik).
- Die Korrelation ist besser als die mit offiziellen (Regierungs-) Zahlen zur Virus-Ausbreitung, selbst wenn lediglich selbst berichtete (nicht ärztlich objektivierte) chemosensorische Störungen berücksichtigt werden.
- Bereits 5 Tage nach Lockdown-Maßnahmen nimmt die Anzahl selbst berichteter Riechstörungen in der entsprechenden Region ab.
- In Ländern mit strikteren Lockdown-Maßnahmen (F, I) nahm die Anzahl selbst berichteter Riechstörungen schneller ab als in Ländern mit weniger stringenten Maßnahmen (GB). [N.B.: Dies trifft empirisch auch für Deutschland zu, was aber nicht Gegenstand der Untersuchung war.]

Daraus schließen die Autoren, dass ein Anstieg der Inzidenz plötzlicher Riech- und Schmeckstörungen in der Bevölkerung ein guter (möglicherweise der beste verfügbare) Indikator der Ausbreitung von Covid-19 ist. Auch wenn dies Tests im Einzelfall nicht ersetzen kann, steht hier offenbar ein gutes ergänzendes Werkzeug zur epidemiologischen Früherkennung zur Verfügung.

Kernaussagen zu Störungen der Chemosensorik bei SARS-CoV-2-Infektion

- Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann zu **Störungen der Chemosensorik** führen, mit **Par-, Phant-, Hyp-** und häufig **Anosmie** sowie möglicherweise entsprechenden Störungen des Geschmackssinns; ob eine eigenständige, von der Beeinträchtigung der Riechfunktion unabhängige Störung des Geschmackssinns auftritt, ist noch ungeklärt.
- Während der Pandemie ist eine **plötzlich neu aufgetretene Riechstörung**/Anosmie ohne Kongestion / Obstruktion/ Schnupfen sehr wahrscheinlich Ausdruck einer Infektion mit SARS-CoV-2, insbesondere bei jungen und ansonsten gesunden Menschen.
- Eine während der Pandemie neu auftretende Riechstörung / **Anosmie** sollte Anlass geben zu:
  - Selbst-Isolation/Quarantäne,
  - Testung auf SARS-CoV-2 (über telefonische Kontaktaufnahme mit Hausarzt / Gesundheitsamt),
  - Verwendung persönlicher Schutzausrüstung bei professionellem Kontakt mit Betroffenen.
- Häufige **Begleitsymptome** (ca. 30–60 %) sind (auch ohne stationären Behandlungsbedarf): (trockener) Husten, Kopfschmerzen, Myalgien, Abgeschlagenheit.
- Riechstörungen können anderen Erkrankungssymptomen vorangehen und insofern epidemiologisch relevant sein (Frühidentifikation neuer „hotspots“).
- **Selbst berichtete** Störungen vom Riechen und Schmecken reichen – trotz eingeschränkter Korrelation mit objektiven Befunden bei psychophysischer Testung – in der Pandemie als Hinweis aus; falls erforderlich, können Sniffin‘Sticks eingesetzt werden; Patienten in Quarantäne können sich ggf. selbst nach Anleitung mit im Haushalt vorhandenen Riech- / Duftstoffen testen.
- Die Riechstörung bei Covid-19 scheint meist **vorübergehend** zu sein; ob es regelhaft zu einer vollständigen Restitution kommt, kann noch nicht abschließend beurteilt werden; die Langzeit-Prognose (auch hinsichtlich einer möglichen Persistenz des Virus in Riechbahn / ZNS) ist noch ungeklärt.
- Sollte sich die Riechfunktion nicht binnen **3–4 Wochen** wieder normalisieren, wird eine neurologische und ggf. HNO-ärztliche

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Vorstellung mit weiterer Diagnostik empfohlen; ggf. kann Riechtraining versucht werden.

INFO-KASTEN: BEGRIFFE UND DEFINITIONEN [58]

Bei den Riechstörungen werden ***Hyposmie*** (verminderte Riechvermögen) und ***Anosmie*** differenziert, wobei die ***komplette Anosmie*** den vollständigen Verlust des Riechvermögens bezeichnet, wohingegen eine ***funktionelle Anosmie*** eine ausgeprägte Einschränkung des Riechvermögens bezeichnet, bei der eine geringe, allerdings nicht alltagsrelevante Restwahrnehmung noch bestehen kann. Als ***Parosmien*** (früher: „***Kakosmien***“, seltener: „***Dysosmien***“) werden veränderte Wahrnehmungen von Gerüchen bezeichnet, als ***Phantosmien*** die Wahrnehmung von Gerüchen ohne adäquate Reizquelle („*Geruchs-Halluzinationen*“). Als ***Ageusie*** wird ein völliger Verlust des Schmecksinns bezeichnet, ***Hypogeusie*** bezeichnet eine Minderung desselben. Analog zu den Riechstörungen werden die Begriffe ***Parageusie*** (früher z. T. auch „***Kakogeusie***“; seltener: „***Dysgeusie***“) für veränderte Schmeckwahrnehmung sowie ***Phantogeusie*** für Schmeckwahrnehmung ohne adäquate Reizquelle („*Geschmacks-Halluzinationen*“) verwendet.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. Chem Senses 2010; 35 (1): 3–20

[2] Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 1991; 65 (1): 175–187

[3] Hüttenbrink KB, Hummel T, Berg D et al. Riechstörungen: Häufig im Alter und wichtiges Frühsymptom. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(1-2): 1–7

[4] Bednár M. (1930). Anosmie und Influenza (Ein rhinologischer Beitrag zur Differentialdiagnose der Erkältungskrankheiten). Medizinische Klinik, 48, 1787–1789.

[5] Schaupp H. Probleme der objektiven Gustometrie. Z Laryng Rhinol 1971; 50: 208–213

[6] Konstantinidis I, Haehner A, Frasnelli J et al. Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. Rhinology 2006; 44 (2): 135–139

[7] Sugiura M, Aiba T, Mori J et al. An epidemiological study of postviral olfactory disorder. Acta Otolaryngol Suppl 1998; 538: 191–196

[8] Arbour N, Day R, Newcombe J et al. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. J Virol 2000; 74 (19): 8913–8921

[9] Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003; 426(6965): 450–454

[10] Netland J, Meyerholz DK, Moore S et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. J Virol 2008 Aug; 82 (15): 7264–7275

[11] Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. Acta Neurol Taiwan 2006; 15 (1): 26–28

[12] Sungnak W, Huang N, Bécavin C et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med 2020; 26 (5): 681–687

[13] Matheson NJ, Lehner PJ. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? Science 2020; 369: 510–511

[14] Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. Lancet 2020; 396(10245): 166

[15] van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. Nat Mater 2020; 19 (8): 810–812

[16] Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020; 383 (6): 590–592

[17] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382 (18): 1708–1720

[18] Huang X, Wei F, Hu L et al. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. Arch Iran Med 2020; 23 (4): 268–271

[19] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA 2020; 323 (16): 1574–1581

[20] Dreher M, Kersten A, Bickenbach J et al. The characteristics of 50 hospitalized COVID-19 patients with and without ARDS. Dtsch Arztebl Int 2020; 117 (16): 271–278

[21] Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020; 77 (6): 683–690

[22] Helms J, Kremer S, Merdji H et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020; 382 (23): 2268–2270

[23] Berlit P, Bösel J, Gahn G et al. Neurologische Manifestationen, S1-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, eds. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 09.11.2020)

[24] Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. Lancet Neurol 2020; 19 (11): 919–929

[25] https://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheit/coronavirus/neue-corona-symptome-entdeckt-virologe-hendrik-streeck-zum-virus-16681450.html

[26] Schmithausen RM, Döhla M, Schöβler H et al. Characteristic temporary loss of taste and olfactory senses in SARS-CoV-2-positive-individuals with mild symptoms. Pathog Immun 2020; 5 (1): 117–120

[27] https://news.joins.com/article/23738003?cloc=joongang-mhome-group6&fbclid=IwAR33__i-aKtLN2MzCs5AE-

[28] https://www.entuk.org/loss-sense-smell-marker-covid-19-infection-0

[29] Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. Med J Islam Repub Iran 2020; 34: 62

[30] Giacomelli A, Pezzati L, Conti F et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. Clin Infect Dis 2020; 71 (15): 889–890

[31] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2020; 277 (8): 2251–2261

[32] Mermelstein S. Acute anosmia from COVID-19 infection. Pract Neurol 2020; 20 (4): 343–344

[33] Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. Int Forum Allergy Rhinol 2020; 10 (8): 944–950

[34] Hintschich CA, Wenzel JJ, Hummel T et al. Psychophysical tests reveal impaired olfaction but preserved gustation in COVID-19 patients. Int Forum Allergy Rhinol 2020; 10 (9): 1105–1107

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[35] Haehner A, Draf J, Dräger S et al. Predictive value of sudden olfactory loss in the diagnosis of COVID-19. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2020; 82 (4): 175–180

[36] Whitcroft K. Clinical diagnosis ht and current management strategies for olfactory dysfunction: a review. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019 Jul 18. doi:10.1001/jamaoto.2019.1728

[37] Zou LQ, Linden L, Cuevas M et al. Self-reported mini olfactory questionnaire (Self-MOQ): a simple and useful measurement for the screening of olfactory dysfunction. Laryngoscope 2019 Nov 20. doi:10.1002/lary.28419

[38] Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the university of Pennsylvania smell identification test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiol Behav 1984; 32: 489–502

[39] Vaira LA, Deiana G, Fois AG et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases. Head Neck 2020; 42 (6): 1252–1258.

[40] Petrocelli M, Ruggiero F, Baietti AM et al. Remote psychophysical evaluation of olfactory and gustatory functions in early-stage coronavirus disease 2019 patients: the Bologna experience of 300 cases. J Laryngol Otol 2020; 134 (7): 571–576

[41] Galougahi KG, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia: the first repor. Acad Radiol 2020; 27 (6): 892–893

[42] Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL et al. Sudden and complete olfactory loss of function as a possible symptom of COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 146 (7): 674–675

[43] Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. Neurology 2020; 95 (5): 224–225

[44] Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. JAMA Neurol 2020; 77 (8): 1028–1029

[45] Lin E, Lantos JE, Strauss SB et al. Brain imaging of patients with COVID-19: findings at an academic institution during the height of the outbreak in New York City [published online ahead of print, 2020 Aug 20]. AJNR Am J Neuroradiol 2020. doi:10.3174/ajnr.A6793).

[46] Le Guennec L, Devianne J, Jalin L et al. Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient. Epilepsia 2020 Jun 26. doi:10.1111/epi.16612

[47] Karimi-Galougahi M, Yousefi-Koma A, Bakhshayeshkaram M et al. 18 FDG PET / CT scan reveals hypoactive orbitofrontal cortex in anosmia of COVID-19. Acad Radiol 2020 Jul; 27 (7): 1042–1043. doi:10.1016/j.acra.2020.04.030

[48] Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. Eur J Neurol 2020. doi:10.1111/ene.14273.

[49] Isenmann A, Isenmann S. COVID-19: variable symptoms in mild course: olfactory loss and increased resting hert rate. Dtsch Med Wochenschr 2020; 145 (15): 1095–1099

[50] Foster KJ, Jauregui E, Tajudeen B et al. Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Jul 24]. Ann Allergy Asthma Immunol 2020; S1081-1206 (20)30514-7. doi:10.1016/j.anai.2020.07.023

[51] AWMF. Riechstörungen – Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. AWMF online 2016. URL: / / http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2017-03.pdf

[52] Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management. JAMA 2020; 323 (24): 2512–2514

[53] Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G et al. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017; 274: 2819–2825

[54] Yan CH, Rathor A, Krook K et al. Effect of omega-3 supplementation in patients with smell dysfunction following endoscopic sellar and parasellar tumor resection: a multicenter prospective randomized controlled trial. Neurosurgery 2020; 87 (2): E91-E98

[55] Brookes NRG, Fairley JW, Brookes GB. acute olfactory dysfunction – a primary presentation of COVID-19 infection. Ear Nose Throat J 2020; 99 (9): 94–98

[56] von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of chemosensory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis reveals significant ethnic differences. ACS Chem Neurosci 2020; 11 (19): 2944–2961

[57] Pierron D, Pereda-Loth V, Mantel M et al. Smell and taste changes are early indicators of the COVID-19 pandemic and political decision effectiveness. Nat Commun 2020; 11 (1): 5152

[58] Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P et al. Position paper on olfactory dysfunction. Rhinology Suppl 2017; 25: 1–30

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.