

HNO 2022 · 70:828–836
<https://doi.org/10.1007/s00106-022-01218-1>
 Angenommen: 3. August 2022
 Online publiziert: 30. August 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022



Funktionelle und morphologische Geschmacks- und Geruchsstörungen bei COVID-19-Patienten

Pavlos Pavlidis^{1,6} · Gregor Alexander Schitteck² · Evangelia Fouka³ · Efstathios Spyridonidis⁴ · Haralampos Gouveris⁵

¹ HNO-Klinik, Universitätsklinikum, Mainz, Deutschland

² Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsmedizin Graz, Graz, Österreich

³ Klinik für Pulmologie, Aristotle Universität Thessaloniki, Thessaloniki, Griechenland

⁴ Klinik für Innere Medizin, Klinikum Veria, Veria, Griechenland

⁵ HNO Klinik, Universitätsklinikum Mainz, Mainz, Deutschland

⁶ Veria, Griechenland

Zusammenfassung

Ziele: Testen der Prävalenz und Entwicklung akuter olfaktorischer und gustatorischer Funktionsstörungen und ihrer morphologischen Korrelate bei COVID-19-Patienten, die aufgrund von COVID-19-bedingten Atemwegserkrankungen einen Krankenhausaufenthalt benötigen.

Methoden: Eingeschlossen wurden 53 Krankenhauspatienten (23 Männer, 30 Frauen, Alter $42,54 \pm 10,95$ Jahre) mit RT-PCR-bestätigter COVID-19-Diagnose. Die Patienten wurden zweimal untersucht: direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus und 4–6 Wochen später. Elektrogustometrische (EGM-)Schwellen im von der Chorda tympani versorgten Zungenbereich, am weichen Gaumen und im Bereich der Papillae vallatae wurden beidseitig erfasst. Der Geruchssinn wurde mit Riechstäbchen untersucht (Sniffin' Sticks, Burghart GmbH, Wedel, Deutschland). Mittels Kontaktendoskopie wurden die Nasen- und Mundschleimhäute (fungiforme Papillen, fPap) der Patienten untersucht. Die Ergebnisse wurden mit denen von 53 gesunden Personen verglichen (23 Männer, 30 Frauen, Alter $42,90 \pm 10,64$ Jahre).

Ergebnisse: Die EGM-Schwellenwerte der Patienten waren in beiden Fällen signifikant höher als die der gesunden Probanden. Die EGM-Schwellenwerte bei der 2. Messung waren signifikant niedriger als bei der 1. Messung. Dementsprechend waren die vom Patienten berichteten gustatorischen Ergebnisse bei der 2. Messung verbessert. Dasselbe Muster wurde bei der Verwendung von Sniffin' Sticks gefunden. Signifikante Veränderungen in Form und Vaskularisierung von fPap wurden bei Patienten festgestellt, insbesondere beim 1. Mal. Bemerkenswert ist, dass keine signifikanten Unterschiede in der Vaskularisation der Nasenschleimhaut der Patienten beobachtet wurden.

Schlussfolgerung: COVID-19 beeinträchtigt sowohl die Geschmacks- als auch die Geruchsfunktion. Es beeinflusst auch parallel die Struktur und Vaskularisierung der Mundschleimhaut, wenn auch die Nasenschleimhaut in einem viel geringeren, nicht signifikanten Ausmaß. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass COVID-19 eine leichte bis schwere Neuropathie mehrerer Hirnnerven verursachen kann.

Schlüsselwörter

COVID-19 · Geschmack · Geruchssinn · Elektrogustometrie · Kontaktendoskopie



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) aufgrund von SARS-CoV-2 entwickelte sich zu einer Pandemie [8, 9]. Die häufigsten Symptome im Zusammenhang mit Nase und Rachen sind Husten, Halsschmerzen, Schnupfen, Riechstörungen und Nasenatmungsbehinderung. Es gibt auch Berichte über frühe Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen noch vor der molekularen Bestätigung einer SARS-CoV-2-Infektion [1–7]. Geruchs- und Geschmacksbeschwerden bei COVID-19 sind oft das erste Symptom bei leicht symptomatischen COVID-19-Patienten [8–10].

Obwohl Riechstörungen bei COVID-19-Patienten bereits ausgiebig untersucht wurden [14], gibt es viel weniger Hinweise auf Geschmacksstörungen, Veränderungen in Form und Vaskularisierung von Pilzpapillen (fPap) oder deren Korrelation(en) mit der Schwere der COVID-19-Erkrankung.

Unser Ziel war es daher, mögliche Veränderungen in allen oben genannten funktionellen und strukturellen Merkmalen parallel zu untersuchen und mit denen gesunder Probanden zu vergleichen. Die primäre Hypothese dieser Studie war, dass eine COVID-19-Infektion eine funktionelle Verschlechterung der Geschmacksfunktion, gemessen durch EGM, in den Regionen verursacht, die vom Trigeminus-, Fazialis- und Glossopharynxnerv versorgt werden. Sekundäre Hypothesen unserer Studie waren: a. dass die COVID-Infektion strukturelle Veränderungen der Geschmacksknospen verursacht, insbesondere der pilzförmigen Papillen, b. dass eine COVID-Infektion einen funktionellen Geruchsverlust induziert, c. dass eine COVID-Infektion strukturelle Veränderungen der Nasenschleimhaut verursacht, d. dass strukturelle und funktionelle Veränderungen bezüglich Geruch und Geschmack korrelieren und e. dass sich die oben genannten strukturellen und funktionellen Veränderungen mit der Zeit bessern, genauer gesagt 4–6 Wochen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus.

Material und Methoden

Dies war eine prospektive kontrollierte Längsschnittstudie, die in einem tertiären Allgemeinkrankenhaus durchgeführt wurde. Patienten, die im PCR-Test positiv auf

SARS-CoV-2 getestet und ins Krankenhaus eingeliefert wurden, wurden gebeten, an unserer Studie teilzunehmen. Alle Patienten wurden i.v. Azithromycin (Tagesdosis von 500 mg), Remdesivir (200 mg i.v. am 1. Tag, dann 100 mg i.v. alle 24 h) und hochdosierte Kortikosteroide (Dexamethason) behandelt. Bei den meisten Patienten war dies der Standardplan. Dennoch gab es je nach Situation des Patienten Modifikationen in diesem Behandlungsschema (z. B. bezüglich der Behandlung mit Kortikosteroiden). Die Studie wurde von Januar 2021 bis März 2022 durchgeführt.

Personen, die die Studienverfahren nicht verstehen und durchführen konnten, Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen, wie Parkinson-Krankheit, oder anderen neurologischen motorischen Störungen wurden ausgeschlossen [11, 12]. Zusätzlich war eine vorherige Impfung gegen COVID-19 mit einem zugelassenen Impfstoff ein Kriterium für den Ausschluss aus der Studie. Ein weiteres Kriterium war das Fehlen kürzlich erfolgter Hospitalisierungen oder schwerer Vorerkrankungen wie Epilepsie, Retinopathie, Nephropathie, Polyneuropathie, Makroangiopathie, Hepatitis, Herzgeräusche, Strahlentherapie des Kopfs und Halses und Chemotherapie.

Vierundachtzig COVID-Patienten, die wegen schwerem COVID-19 (Lungenentzündung und Atemversagen, keine mechanische Beatmung erforderlich) ins Krankenhaus eingeliefert wurden, wurden zunächst auf die Aufnahme in dieser Studie untersucht. Für die Bewertung und Rekrutierung der Teilnehmer war eine enge Zusammenarbeit zwischen den Lungen- und den HNO-Ärzten erforderlich. Nach Anwendung der oben genannten Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden 53 (23 Männer, 30 Frauen, $42,54 \pm 10,95$ Jahre; Patientengruppe) für geeignet befunden, an dieser Studie teilzunehmen. Die Teilnehmer wurden gründlich über den Zweck und die Verfahren im Zusammenhang mit dieser Studie unterrichtet, und wenn sie der Teilnahme zustimmten, wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Klinikums (Nr. 21-06022021) überprüft und genehmigt. Die Verfahren standen im Einklang mit den lokalen Da-

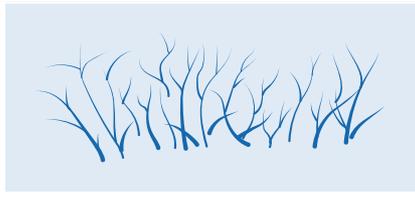
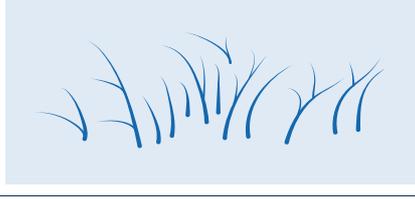
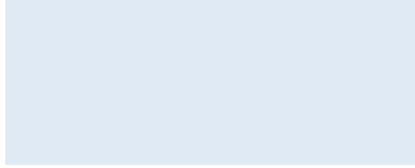
tenschutzrichtlinien und -gesetzen und gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki für Studien am Menschen.

Alle Teilnehmer gaben hohes Fieber, Husten, Geschmacks- und/oder Geruchsstörungen sowie Atemnot als ihre Symptome an. Die Patienten wurden zweimal untersucht: 7–10 Tage nach der Entlassung und erneut 4–6 Wochen später. Die Ergebnisse der Patienten wurden auch mit denen von 53 gesunden Freiwilligen (23 Männer, 30 Frauen, $42,90 \pm 10,64$ Jahre; gesunde Probandengruppe) verglichen, die als Kontrollen dienten.

Elektrogustometrie

Wir haben die Geschmacksschärfe mit Elektrogustometrie (EGM) bewertet. Elektrische Stimuli wurden unter Verwendung eines Elektrogustometers (TR-06, Fa. Rion Co, Tokio, Japan) mit einer einzelnen, flachen, kreisförmigen Stimulussonde aus rostfreiem Stahl (5 mm Durchmesser) abgegeben. Das Gerät erzeugt Stimuli mit niedriger Amplitude und vorbestimmter Dauer (0,5; 1; 1,5 und 2 s). Ein Rückkopplungskreis regelt den Ausgangsstrom mit einem Fehler von $< 1\%$ [15–19].

Alle Probanden wurden angewiesen, mindestens eine Stunde vor Beginn der Testsitzung nichts zu trinken oder zu essen. Zuerst wurde ein 30-dB-Stimulus verabreicht, um zu testen, ob die Testperson in der Lage war, EGM-Stimuli zu erkennen. Die Stimulation begann mit der niedrigsten Stimulusamplitude (-6 dB), und zunehmend stärkere Stimuli wurden dargeboten, bis die Testperson den Stimulus erkannte. Ein elektrischer Stimulus von 1 s Dauer wurde angelegt, beginnend bei -6 dB und ansteigend bis zu $+34$ dB ($3-400 \mu\text{A}$) in 2-dB-Schritten [16, 17]. Die Schwellenwerte wurden verblindet auf beiden Seiten der Zunge gemessen, um mögliche Verzerrungen zu vermeiden. Alle 6 Bereiche wurden mit der gleichen Stimulusdauer getestet. Die Probanden wurden angewiesen, zwischen der Wahrnehmung eines sauren/metallischen Geschmacks (was auf eine Geschmacksfunktion hindeutet – Geschmacksschwelle) und der Wahrnehmung einer elektrischen Empfindung (was auf eine Trigeminusstimulation hindeutet) zu unterscheiden. Im 2. Fall (Stimulation des Trigeminusnervs) wurde die

| Tab. 1 Die modifizierte Negoro-Klassifikation, es gibt 5 morphologische Typen der Vaskularisierung der Nasenschleimhaut, die bereits ausführlich im Text beschrieben wurden [20] | | |
|--|---|-----------------------------------|
| Typ A |  | Holzzweigform |
| Typ B |  | Holzzweigform |
| Typ C |  | Elongierte Blutgefäße |
| Typ D |  | Körnige Form oder gepunktete Form |
| Typ E |  | Unklare, verschwundene Blutgefäße |

Antwort des Patienten nicht dokumentiert. Die Testperson antwortete mit „Ja“ oder „Nein“, wenn sie/er eine Geschmacksempfindung wahrnahm. Die Testperson wurde nicht darüber informiert, ob der Strom angelegt wurde (Blindtest), wie zuvor berichtet [11, 12]. Anfänglich wurde eine aufsteigende Einzeltreppenerkennung unter Verwendung einer Zwei-unten-eins-oben-Regel eingesetzt [17–19].

Kontaktendoskopie

Kontaktendoskopische Untersuchungen (zur Beurteilung der Nasen- und Mundschleimhaut) wurden alle ambulant mit einem Kontaktendoskop 7215AA (0°, 23 cm lang, 4 mm Durchmesser; Fa. Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) durchgeführt. Die gleiche Technik wurde bei

jedem Patienten angewendet. Ein Kontaktendoskop (KE) wurde mit einer 150-W-Xenon-Lichtquelle, einer Videokamera und einem SVHS-Videorekorder (nCare Medical Recorder, Fa. Olympus) verbunden. Anschließend wurde die Spitze des Endoskops vorsichtig in Kontakt mit der Schleimhaut (nasaler Locus Kiesselbachi oder oral) gebracht und die Schleimhaut wurde unter 60facher und 150facher Vergrößerung untersucht, indem der Zoomschalter am Endoskop eingestellt wurde. Alle Befunde wurden digital erfasst. Der Prüfarzt führte alle Endoskopien und Aufzeichnungen durch, während er für den Zustand der Patienten noch verblindet war. Die Beurteilung der Mukosa wurde gleich während der Kontaktendoskopie durchgeführt. Ein zweiter Beobachter (E.S.) kam in allen Fällen zum gleichen Ergebnis. Die

digitalen Bilder wurden auf Blutflussdynamik, allgemeine Schleimhautmorphologie und Dichte der subepithelialen Gefäße ausgewertet [16–19].

Die Identifizierung von fPap wurde zuerst unter Verwendung einer berührungslosen Technik durchgeführt. Die Probanden wurden angewiesen, vor der Kontaktendoskopie ihren Mund mit Wasser auszuspülen. Zunächst wurde eine Kontakttechnik ohne Färbung zur Darstellung subepithelialer Gefäße verwendet. Nach sorgfältigem Absaugen des Speichels wurde 1%ige Methylenblaulösung verwendet, um Epithelien anzufärben und Poren zu schmecken. Ein Filterpapierstreifen, der eine Fläche von 1 cm² abgrenzte, wurde in paramedianer Position auf der Zungenspitze platziert, wie in früheren Studien vorgeschlagen [17, 18]. Um das Problem der Zungeninstabilität während der Endoskopie anzugehen, wurde den Probanden geraten, die Zungenspitze sanft zwischen den oberen und unteren Zähnen zu halten, um eine venöse Stauung und Hyperämie zu vermeiden, die schließlich die kontaktendoskopischen Befunde verfälschen könnten. Die Probanden wurden gebeten, sich auf den Untersuchungsstuhl zu setzen, wobei Kopf und Nacken von einem Kissen gestützt wurden. Die Patienten wurden gebeten, die Zunge so weit wie möglich in einer festen Position zu halten. Die Untersuchungszeit per KE betrug ca. 30 s. Eine Anästhesie war nicht erforderlich. Eine Kaltlichtquelle wurde verwendet, um jegliche Wärme an der Spitze des Endoskops zu minimieren. Während der KE-Untersuchung wurde keine Veränderung (Zunahme oder Abnahme) der Vaskularisierung beobachtet.

Die Form der pilzförmigen Papillen wurde in aufsteigender Reihenfolge der Schäden wie folgt in einen von vier Typen eingeteilt: Typ 1 (eiförmiger oder lang ellipsenförmiger Typ – ohne Oberflächendicke), Typ 2 (leicht dickere Oberfläche im Vergleich zu Typ 1), Typ 3 (dicke und unregelmäßige Oberfläche) und Typ 4 (auffallend flache und atrophische Oberfläche). Hervorzuheben ist, dass die pilzförmigen Papillen mit Hornspitzen zu den filiformen (und nicht zu den fungiformen) Papillen gezählt wurden [16]. Aufgrund ihrer sehr hellen Färbung konnten fungiforme Papillen gut von filiformen Papillen unter-

Tab. 2 Die Mittelwerte der EGM-Schwellenwerte für beide Gruppen sind in dieser Tabelle dargestellt. Die Schwelle der rechten Seite des weichen Gaumens ist Schwelle A (A in Tabelle), die der Wallpapillen ist Schwelle B (B in Tabelle) und die rechte Seite der Zungenspitze Schwelle C (C in Tabelle). Die entsprechenden Schwellen der linken Seite der Zunge sind Schwelle D (D in Tabelle), Schwelle E (E in Tabelle) und Schwelle F (F für die linke Seite des weichen Gaumens in Tabelle). Der Leser kann auch Informationen über Geruchsstörungen und deren Wiederherstellung finden. Bei „Geruch“ muss erkenntlich sein, dass die Werte die Ergebnisse der psychophysischen Tests sich beziehen

| Befunde von Geschmacks- und Geruchstests bei Patienten und Gesunden | | | | | | |
|---|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Geschmack | | | | | | |
| Messung in dB | A | B | C | D | E | F |
| Patienten (n = 53) (1. Messung) | 23 Männer, 30 Frauen, 42,54 ± 10,95 Jahre | | | | | |
| | 32,98 ± 2,32 | 30,00 ± 2,11 | 25,77 ± 1,89 | 24,08 ± 2,11 | 32,64 ± 2,35 | 33,04 ± 1,92 |
| Subjektiver Geschmack | Ageusie | Hypogeusie | Phantogeusie | Normogeusie | | |
| n = 53 | 18 | 22 | 3 | 10 | | |
| Patienten (n = 53) (2. Messung) | 31,09 ± 2,01 | | | | | |
| | 26,98 ± 1,65 | 22,68 ± 1,86 | 20,57 ± 2,11 | 28,42 ± 2,17 | 32,64 ± 1,92 | |
| Subjektiver Geschmack | Hypogeusie | Dysgeusie | Ageusie | Allogeusie | Normogeusie | |
| n = 53 | 22 | 4 | 8 | 6 | 13 | |
| Gesunde Probanden (n = 53) | 23 Männer, 30 Frauen, 42,90 ± 10,64 Jahre | | | | | |
| Gesunde Probanden (n = 53) | 21,92 ± 2,11 | 18,33 ± 2,03 | 10,07 ± 1,75 | 10,37 ± 1,23 | 16,33 ± 1,74 | 25,43 ± 2,12 |
| Geruch | | | | | | |
| Patienten | | | | | | |
| 1. Messung | Anosmie | Hyposmie | Parosmie | Normosmie | | |
| | 30 | 23 | – | – | | |
| 2. Messung | Anosmie | Hyposmie | Parosmie | Normosmie | | |
| | 7 | 32 | – | 14 | | |
| Gesunde Probanden | – | – | – | 53 | | |

schieden werden, die sich dunkel färbten [17–19].

Die Klassifikation der Blutgefäßmorphologie an der Spitze der vorderen Zungenspitze erfolgte nach einer Klassifikation von Negoro et al. Es wurden 5 Arten von Gefäßmorphologie gefunden, die in aufsteigender Reihenfolge der morphologischen Veränderungen klassifiziert wurden, nämlich *Typ A* (klare Schleife und Holzzweigform), *Typ B* (unklare Schleife und Holzzweigform), *Typ C* (längliche Blutgefäße), *Typ D* (körnige Form oder gepunktete Form) und *Typ E* (unklare Blutgefäße).

Alle Bilder, die von der Nasenschleimhaut aufgenommen wurden, stammen aus der gleichen Region (Region II) der Nasenscheidewand. Dies lieferte homogene Befunde. Es gibt keine standardisierte Skala, die die Morphologie der Blutgefäße der Nasenschleimhaut beschreibt. Nichtsdestotrotz, basierend auf früheren veröffentlichten Erfahrungen und Studien zur Beschreibung der Morphologie und Vaskularisierung der Mundschleimhaut, zeigte eine Modifikation der Negoro-Klassifikation für den Umriss der Vaskularisierung der Nasenschleimhaut ziemlich reproduzierbare

Befunde und wurde daher verwendet [16, 17]. Die Negoro-Klassifikation beschreibt mit großer Genauigkeit die verschiedenen Gefäßmuster und liefert nützliche Informationen über die Form und Gestalt der mikrovaskulären Muster [16, 17]. Nach dieser modifizierten Klassifikation gibt es 5 morphologische Typen der Vaskularisierung der Nasenschleimhaut, die oben bereits ausführlich beschrieben wurden (■ Tab. 1).

Sniffin' Sticks

Für die Untersuchung des Geruchssinns haben wir Sniffin' Sticks verwendet (16-Itemtest). Zur Geruchspräsentation wurde die Spitze des Stifts vor die Nase des Patienten gebracht und gründlich vom linken zum rechten Nasenloch und zurück bewegt. Ein Wert unter 8 wurde als Anosmie definiert, ein Wert zwischen 8 und 11 als Hyposmie und ein Wert über 11 als Normosmie.

Statistische Analyse

Die Parameter wurden mit dem Jamovi-Projekt (2021; Jamovi, Softwareversion 1.6, Sydney, Australien. Abgerufen von www.jamovi.org) evaluiert. Ein *p*-Wert von we-

niger als 0,05 wurde für alle Analysen als statistisch signifikant angesehen. Der t-Test, der Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat-Test unabhängiger Stichproben wurden für den Vergleich grundlegender Merkmale zwischen Patienten und gesunden Probanden verwendet.

Ergebnisse

Die Patienten wurden gebeten, vor dem Sniffin'-Sticks-Test über ihre subjektiven geruchsbezogenen Beschwerden oder Erfahrungen zu berichten. Bei der 1. Untersuchung, am Tag der Krankenhausentlassung, gaben 30 Patienten Anosmie und 23 Hyposmie an (ohne überhaupt einen bestimmten Geruchsstoff angeben zu können). In Bezug auf die von den Patienten angegebenen gustatorischen Ergebnisse berichteten 18 Patienten über Ageusie, 22 von Hypogeusie und 3 von ihnen über Phantogeusie, ohne Ageusie oder Hypogeusie (ein oft metallischer oder salziger Geschmack im Mund, für den kein äußerer Stimulus gefunden werden kann). Die restlichen 10 berichteten über Normogeusie. Bei der 2. Untersuchung, 4–6 Wochen später, berichteten 14 Teilnehmer von Nor-

Tab. 3 Die statistischen Unterschiede zwischen der 1. und 2. Messung in der Patientengruppe. Die statistische Differenz zwischen den Werten der 1. Messung und denen der Gesunden beträgt $p=0,001$ für alle 6 Loci

Statistische Unterschiede zwischen den EGM-Schwellwerten bei 1. und 2. Messung

| | A | B | C | D | E | F |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| p-value | 0,038 | 0,001 | 0,003 | 0,024 | 0,001 | 0,001 |

Tab. 4 Die p-Werte, geschätzt zwischen den EGM-Schwellwerten, die in der Patientengruppe bei der 2. Messung und in der Kontrollgruppe (Gruppe gesunder Probanden) aufgezeichnet wurden. Es gibt eine Verbesserung der Geschmacksschärfe bei den COVID-Patienten

Statistische Unterschiede zwischen den EGM-Schwellwerten bei der 2. Messung und gesunden Probanden

| | A | B | C | D | E | F |
|--------|------|-------|------|------|------|------|
| p-Wert | 0,02 | 0,002 | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,01 |

Tab. 5 Die Tabelle liefert Daten zur Morphologie und Vaskularisation bei Patienten (1. und 2. Untersuchung) und gesunden Probanden. Interessant ist, dass die Parameter von fPap (Vaskularisierung und Form) bei einigen Patienten nach Behandlungsende eine abnehmende Spannung zu haben scheinen (2 Männer, von 3/D auf 4/A und 4/B). Trotz der bemerkenswerten Verbesserung der EGM-Schwellwerte in allen 6 anatomischen Bereichen verlaufen Form und Vaskularisierung von fPap nicht parallel

Morphologie (m) und Vaskularisation (v) von fPap bei Patienten und bei gesunden Probanden

| Patienten | | | | | | | | |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1. Untersuchung | | | | | | | | |
| m/v | 3/C | 3/D | 3/E | 4/A | 4/B | 4/C | 4/D | 4/E |
| Anzahl der Patienten | 4 | 8 | 6 | 4 | 11 | 8 | 6 | 6 |
| 2. Untersuchung | | | | | | | | |
| m/v | 3/A | 3/B | 3/C | 3/D | 3/E | 4/A | 4/B | 4/C |
| Anzahl der Patienten | 3 | 4 | 13 | 13 | 5 | 4 | 7 | 4 |
| Gesunde Probanden | | | | | | | | |
| m/v | 2/A | 2/B | 2/C | 3/A | 3/B | 1/B | 1/C | – |
| Anzahl der Probanden | 6 | 13 | 8 | 8 | 3 | 8 | 7 | – |

mosmie, 7 von Anosmie und 32 von Hyposmie. Zusätzlich berichteten 22 von ihnen über Hypogeusie, 4 Patienten über Kagoesie und 8 über Ageusie. Interessanterweise berichteten 6 von ihnen über Alloesie. Die restlichen 13 berichteten über keine Geschmacksveränderungen. Die Ergebnisse sind in **Tab. 2** dargestellt.

EGM-Schwellen

Wir haben einen signifikanten Unterschied zwischen den Messungen der EGM-Schwellenwerte (sowohl 1. als auch 2. Messung) und denen der gesunden Probanden festgestellt. Die Werte bei der 2. Messung waren deutlich niedriger (also besser) als bei der 1. Messung.

Die mittleren numerischen Werte der EGM-Schwellenwerte für beide Gruppen sind in **Tab. 2** dargestellt. Die mittleren numerischen Werte der EGM-Schwellenwerte für beide Gruppen sind in **Tab. 2** dargestellt. Die Schwellenwerte der Patienten bei der 1. Messung lagen bei $32,98 \pm 3,29$ dB für den *Locus A*, $30,00 \pm 2,64$ dB (*Locus B*), $25,77 \pm 4,29$ dB (*Locus C*), $24,08 \pm 3,56$ dB (*Locus D*), $32,64 \pm 2,44$ dB (*Locus E*) und $33,94 \pm 3,68$ dB (*Locus F*). Die Schwellenwerte der Patienten bei der 2. Messung lagen bei $31,09 \pm 2,58$ dB für den *Locus A*, $26,98 \pm 3,61$ dB (*Locus B*), $22,68 \pm 2,82$ dB (*Locus C*), $20,57 \pm 1,95$ dB (*Locus D*), $28,42 \pm 2,98$ dB (*Locus E*) und $30,8 \pm 3,56$ dB (*Locus F*). Die entsprechenden Schwellenwerte der Kontrollgruppe lagen bei

$24,82 \pm 2,12$ dB für den *Locus A*, $20,45 \pm 2,83$ dB (*Locus B*), $14,82 \pm 2,72$ dB (*Locus C*), $15,15 \pm 2,40$ dB (*Locus D*), $21,72 \pm 2,18$ dB (*Locus E*) und $25,43 \pm 2,42$ dB (*Locus F*). Die statistischen Unterschiede zwischen ihnen sind in **Tab. 3** dargestellt.

Die statistische Differenz zwischen den Werten bei der 1. Messung und denen der Gesunden betrug $p=0,001$ für alle 6 Loci.

Die p-Werte, geschätzt zwischen den bei der 2. Messung aufgezeichneten EGM-Schwellenwerten und der Kontrollpatientengruppe, sind in **Tab. 4** dargestellt.

Korrelation zwischen EGM-Schwellenwerten und Morphologie und Vaskularisierung von fPap

Wir haben den Spearman-Test verwendet, um jegliche Korrelation zwischen den EGM-Schwellenwerten und der Morphologie und Vaskularisierung von fPap zu berechnen. Die Nullhypothese war, dass es für alle Messungen der Studie keine Korrelation zwischen den oben genannten Parametern gibt. Man beschreibt Korrelationen mit einem einheitslosen Maß namens Korrelationseffizient, der von -1 bis $+1$ reicht. Positive r-Werte zeigen eine positive Korrelation an und negative r-Werte eine negative Korrelation.

Bei der 1. Messung haben wir einen Korrelationskoeffizienten (r) zwischen den EGM-Schwellenwerten und der Morphologie von 0,31 gefunden. Diese Korrelation war bei der 2. Untersuchung signifikant erhöht ($r=0,5$). Unsere Ergebnisse zeigen, dass die funktionelle Verbesserung des Geschmacks nicht direkt mit der Morphologie (einschließlich der Vaskularisation) von fPap korreliert. In Bezug auf die Vaskularisierung und die EGM-Schwellenwerte haben wir einen Korrelationskoeffizienten (r) bei der 1. Messung gleich 0 gefunden. Diese Korrelation wurde durch die 2. Messung erhöht ($r=0,74$). Dies zeigt an, dass die Vaskularisierung von fPap direkt mit der Morphologie des fPap korreliert ist. Die Befunde bezüglich der Morphologie und der Vaskularisierung sowohl der Patienten als auch der gesunden Personen sind in **Tab. 5** dargestellt. Exemplarisch wird in **Abb. 1a, b** eine fPap eines gesunden Probanden (Typ 2/A) und die eines Patienten bei der 2. Untersuchung gezeigt. Der Unterschied in der Vaskularisierung ist of-

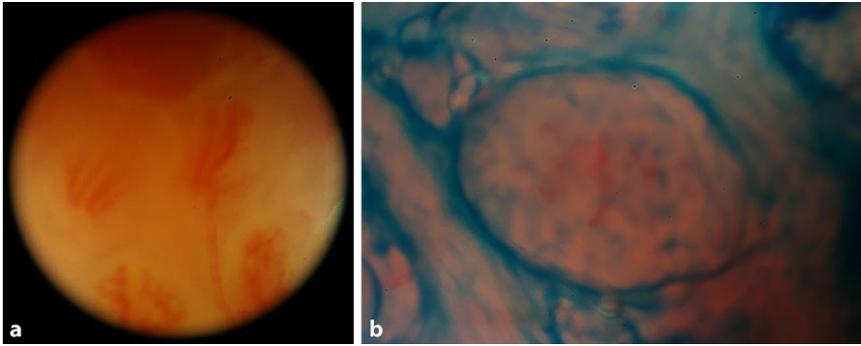


Abb. 1 ▲ Die Bilder zeigen einen fPap **a** eines gesunden Probanden (Typ 2/A) und **b** eines Patienten bei der 2. Untersuchung. Der Unterschied in der Vaskularisierung ist offensichtlich (Typ 3/C beim Patienten). Zum Zeitpunkt der Untersuchung gab der Patient eine leichte Hyposmie an

fensichtlich (Typ 3/C beim Patienten). Zum Zeitpunkt der Untersuchung gab der Patient eine leichte Hyposmie an.

Sniffin' Sticks und von Patienten berichtete olfaktorische Ergebnisse

Die Verwendung der Sniffin' Sticks zeigte bei der 1. Untersuchung bei der Mehrzahl der Patienten ($n = 39$, 14 Männer, 25 Frauen) eine Anosmie. Der Durchschnitt der richtigen Antworten betrug 2,84. Bei den restlichen 14 Patienten (6 Männer, 8 Frauen) wurde bei der 1. Untersuchung eine Hyposmie festgestellt (Durchschnitt der richtigen Antworten = 9,24). Bei der 2. Untersuchung haben wir festgestellt, dass 4 Patienten Normosmie (3 Männer, 1 Frau), 17 Patienten Hyposmie (6 Männer, 11 Frauen) hatten, aber 32 immer noch Anosmie (12 Männer, 20 Frauen). Der Durchschnitt der richtigen Antworten bei den anosmischen Patienten betrug 6,62. Die Patientenbefunde der Erstuntersuchung haben ergeben, dass alle (100%) eine Geruchsstörung aufwiesen. Dies ist einer der Punkte, der diese Forschung von früheren unterscheidet, bei denen der Prozentsatz der Geruchsstörungen geringer erscheint [10, 13].

Vergleicht man die Ergebnisse der 1. Messung in der Patientengruppe mit denen der Gesunden, zeigt sich ein signifikanter statistischer Unterschied ($p = 0,0024$). Der Unterschied zwischen den Ergebnissen der 2. Messung und denen gesunder Kontrollen war geringer, auf dem $p = 0,02$ -Niveau.

Kontaktendoskopie und Nasenschleimhaut

Die Kontaktendoskopie ermöglichte die direkte Visualisierung der oberflächlichen Zellschichten des zuvor mit Methylenblau gefärbten Epithels. Dies war bei beiden Untersuchungen in der Patientengruppe und in der Gruppe der gesunden Probanden der Fall. Methylenblau wird nicht geschmeckt.

Mittels Kontaktendoskopie ist es gelungen, den Zustand des mikrovaskulären Netzes in Korrelation zu einer möglichen Schädigung der Nasenschleimhaut zu beobachten. Bei der 1. Bewertung der Patientengruppe hatten 6 Patienten ein mikrovaskuläres Netzwerkmuster vom Typ A, 35 hatten ein Muster vom Typ B (körnige oder gepunktete Form) und 12 Patienten ein Muster vom Typ C. Bei der 2. Untersuchung der Patientengruppe hatten 15 Patienten einen A-Typ, 32 einen B-Typ und 6 von ihnen einen C-Typ. In der Kontrollgruppe zeigten 38 gesunde Probanden ein Typ-B-Muster, 10 von ihnen hatten ein A-Typ-Muster und die restlichen 5 hatten ein Typ-C-Muster. Bei keiner Person der Studiengruppen wurde ein Septumdefekt beobachtet.

Obwohl nicht klar ist, ob das SARS-Coronavirus die Form der Gefäße in der Nasenschleimhaut direkt beeinflusst, ist es erwähnenswert, dass die Gefäße der Patienten bei der 2. Untersuchung und denen der gesunden Probanden in absoluten Zahlen tendenziell ähnliche Muster aufwiesen.

Diskussion

In dieser Studie haben wir eine tiefgreifende und anhaltende Beeinträchtigung des Geruchssinns während der akuten Phase nach einem Krankenhausaufenthalt bei stationären COVID-19-Patienten festgestellt. Wir zeigen, dass COVID-19 die Epithelstruktur und Vaskularisierung sowohl der Nasen- als auch der Mundschleimhaut beeinträchtigt, obwohl die Nasenschleimhaut weniger stark verändert zu sein scheint als die Mundschleimhaut. Wir schlagen vor, dass COVID-19 mehrere kraniale Neuropathien von sehr unterschiedlichem Ausmaß (d.h. leicht bis schwer) verursachen kann, die die Nerven betreffen, die für die Innervation von fPap und die Übertragung der chemischen Reize verantwortlich sind. Die meisten Patienten berichteten über einen begleitenden Geruchs- und Geschmacksverlust, und weniger Patienten berichteten nur über Geruchs- oder Geschmacksverlust [12, 13, 25]. 65,71% der Patienten berichteten von einer vollständigen Wiederherstellung sowohl des Geschmacks als auch des Geruchssinns innerhalb von 4 Wochen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus. 74,29% hatten sich innerhalb von 6 Wochen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erholt (sowohl die olfaktorische als auch die gustatorische Funktion). Die berichtete Genesungszeit (Median: 17 Tage) war jedoch nicht so kurz wie in früheren Studien berichtet, wahrscheinlich weil die in unsere Studie eingeschlossenen Krankenhauspatienten eine schwerere Erkrankung hatten [20, 21]. Es wurde bereits angedeutet, dass Neuropathien peripherer Nerven bei Patienten mit COVID-19 häufig sind und größtenteils auf Immunmechanismen zurückzuführen sind [21, 26]. Unsere Ergebnisse unterstützen die Ergebnisse früherer Studien. Es betont werden, dass es sich überwiegend als demyelinisierende Neuropathie und seltener als Axonopathie darstellt und viele Merkmale des Nicht-COVID-Guillain-Barré-Syndroms in elektrophysiologischen Studien teilt. Der höhere Anteil an Patienten mit Paraparese und Enzephalopathie unterscheidet sie von der nicht-COVID-verursachten akuten Neuropathie [21–24].

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die parallel morpholo-

gische Veränderungen der Nasen- und Mundschleimhaut und funktionelle Geruchs- und Geschmacksveränderungen bei dieser Patientengruppe untersucht.

Diese Studie hat mehrere Stärken. Eine davon ist die Kombination von morphologischen Untersuchungen mit funktionellen wie Elektrogustometrie und Riechstäbchen bei gleichzeitiger Prüfung sowohl des Geruchs- als auch des Geschmackssystems. Weitere Stärken sind das prospektive, kontrollierte und längsschnittliche Studiendesign.

Eine wesentliche Einschränkung der Studie ist das Fehlen objektiver Daten zu Geschmack und Geruch bei den Studienteilnehmern vor dem Krankenhausaufenthalt und sogar vor der Infektion. Obwohl alle Teilnehmer in der Vergangenheit keine gustatorischen oder olfaktorischen Störungen in der Vorgeschichte berichteten, fehlen objektive Vergleichswerte. Eine weitere Einschränkung ist das Fehlen subjektiver Methoden zur Bewertung der Geschmacksfunktion. In unserer Studie wurde die Elektrogustometrie aufgrund ihrer Zuverlässigkeit und der Fähigkeit, wiederholte Ergebnisse an denselben Loci zu erhalten, bevorzugt. Es sollte auch beachtet werden, dass, obwohl der Test mit Sniffin' Sticks ein halbquantitativer psychophysischer Test ist, die Durchführung eines vollständigen Tests (Schwellenwert, Unterscheidung, Identifizierung) besser wäre. Es sollte erwähnt werden, dass die Kontrollgruppe nicht zweimal gemessen wurde, da diese Probanden während der gesamten Studie gesund blieben, ohne entsprechende Lungenentzündung oder andere Medikamente.

Eine weitere Schwäche unserer Studie, die mit der vollständigen Untersuchung und Beobachtung des Nasenepithels zu tun hat, hat mit der Größe des Endoskops zu tun. Wir müssen zugeben, dass wir keine weitere Beobachtung der Nasenschleimhaut im Bereich der Rima olfactoria machen konnten, nicht weil wir es ignoriert haben, aber es war unmöglich, diesen Bereich zu erreichen. Die Nasenhöhle spielt eine wichtige Rolle bei der COVID-19-Infektion; es ist wahrscheinlich der Haupteintrittspunkt für SARS-CoV-2 und der Ort intensiver viraler Replikation [17, 18]. SARS-CoV-2 scheint seine eigenen Aggressionsmechanismen auf das olfaktorische Neu-

roepithel zu haben, mit einer größeren Vorliebe für die Beteiligung neuraler Strukturen über der Nasenschleimhaut [21]. In einer Reihe von Studien wurde ausführlich über subjektive Riechstörungen bei COVID-19-Patienten berichtet [20–22].

Die genauen Mechanismen, die Geruchs- und Geschmacksstörungen bei Patienten mit einer COVID-19-Infektion zugrunde liegen, bleiben unklar. SARS-CoV-2 scheint über den olfaktorischen oder trigeminalen Weg in das zentrale Nervensystem (ZNS) einzudringen. Anfänglich kann die ZNS-Infektion oder -Entzündung mild sein und olfaktorische Schäden verursachen [23–26]. Die Pathophysiologie der mit COVID-19 assoziierten Anosmie wird noch diskutiert, und es wurden mehrere Mechanismen vorgeschlagen. Eine Hypothese ist, dass es aus der Behinderung des nasalen Luftstroms zu den Riechspalten resultieren kann, wodurch die Aktivierung sensorischer Neuronen im Riechepithel verhindert wird [22–24]. Riechstörungen nach Infektionen der oberen Atemwege sind jedoch ein häufiges Vorkommen in klinischen Umgebungen [21–24]. Es wurde festgestellt, dass andere Atemwegsviren wie Influenza A und Parainfluenza die Riechnerven nutzen, um Zugang zum zentralen Nervensystem zu erhalten [25]. In Mausmodellen wurde festgestellt, dass das SARS-Coronavirus einen ähnlichen ZNS-Zugang über den Riechkolben verwendet [23, 25]. Eine andere Hypothese ist, dass die COVID-19-Infektion mit der Beteiligung des Riechkolbens oder mit einer peripheren Schädigung der Riechrezeptorzellen im nasalen Neuroepithel zusammenhängen könnte. Diese Annahme basiert auf den potenziellen neurotrophen Merkmalen von SARS-CoV-2 [7, 8].

Bemerkenswert ist, dass wir keine signifikanten Veränderungen der Vaskularisation in der Nasenschleimhaut von COVID-Patienten beobachtet haben. Dennoch wurde die 1. Untersuchung in unserer Studie 1–10 Tage nach der Krankenhausentlassung und damit weit nach der akuten Anfangsphase des Viruseintritts in die Nase durchgeführt. Es scheint, dass die Nasenschleimhaut morphologisch weniger betroffen ist als die Mundschleimhaut. Interessanterweise haben wir gezeigt, dass die Veränderungen der Nasenschleimhaut weniger ausgeprägt als die der Mund-

schleimhaut sind. Soweit die einschlägige Literaturrecherche gezeigt hat, gibt es keine eindeutigen Berichte und Vergleiche, die sich mit dem oben genannten Punkt befassen. Auch diese Erkenntnis ist eine der Stärken dieser Arbeit.

Andere Mechanismen wurden vorgeschlagen, um den durch SARS-CoV-2 verursachten Geschmacksverlust zu erklären, wie die Besetzung von Sialinsäurerezeptoren durch das Virus, was zum Abbau von Geschmackspartikeln führt [25]. Eine andere Hypothese basiert auf der Fähigkeit des SARS-CoV-2-Virus, die Blut-Hirnschranke zu überwinden und auf hämatogenem Weg in das Gehirn einzudringen [26]. Alternativ könnte der Eintrittsweg des Coronavirus in das Gehirn 1. die Nervenfasern der Riechnerven, 2. die Lamina cribrosa oder 3. der periphere Trigemiusnerv sein. Letzteres kann den Trigemiusnerv beeinträchtigen, was zu Kakosmie und Kakogeusie führt [7, 8]. Es ist auch allgemein anerkannt, dass Veränderungen in der Menge und Zusammensetzung des Speichels die Geschmacksempfindung stören können [27–29], aber bei COVID-Patienten wurde dieses Phänomen noch nicht gründlich untersucht.

Die Rolle der Innervation bei der Regeneration der pilzförmigen Papillen wurde ausführlich untersucht. Das am gründlichsten untersuchte Paradigma für Studien der Geschmacksknospenmorphologie ist das Denervationsmodell. Der Einfluss der Denervation auf pilzförmige Geschmacksknospen scheint weniger schwerwiegend zu sein als auf Papillae vallatae („circumvallate papillae“) [20, 25]. Im Gegensatz dazu verschwinden die Papillae vallatae, in den ersten Wochen nach der Denervation [19, 20], regenerieren sich jedoch nach dem Nachwachsen der Nerven, wenn die Nervenhülle ihre Kontinuität behält. Differenzierte Geschmacksknospen verschwinden oder sind im denervierten Geschmacksepithel in ihrer Dichte reduziert. Geschmacksvorläuferzellen benötigen auch die trophischen und/oder elektrischen Signale, die von den afferenten Geschmacksnervenfasern bereitgestellt werden, um weiterhin unreife Geschmackszellen an die Geschmacksknospen zu liefern [8, 11, 12].

Diese Hypothese wird durch neuere Artikel gestützt, die sich auf die Wirkung von SARS-CoV-2 auf die Infektion von

Geschmackspapillen konzentriert haben. Doyle et al. haben die Möglichkeit aufgezeigt, dass neuartige und plötzliche Geschmacksveränderungen das Ergebnis einer direkten Infektion der Geschmackspapillen sein können [30]. Yamamoto et al. untersuchten, ob die verursachte Geschmacksstörungen durch direkte Auswirkungen auf Geschmacksknospenzellen verursacht wurden [31]. Rekombinante SARS-CoV-2-Spike- und Nukleokapsidproteine wurden auf Papillae circumvallatae von Sprague-Dawley-Ratten aufgetragen. Eine Abnahme der Anzahl der Geschmacksknospen, der Geschmacksknospenzellen und ihrer Fläche wurde 12 Tage nach der Anwendung von rekombinanten SARS-CoV-2-Spike- und Nukleokapsidproteinen beobachtet. Diese Daten deuten darauf hin, dass SARS-CoV-2-Proteine eine Degeneration der Geschmacksknospen induzieren [31].

Fazit für die Praxis

- Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass das SARS-Coronavirus mehr als einen Hirnnerv befällt, nämlich die Chorda tympani, den Glossopharynx- und den Trigemminusnerv.
- Es scheint auch nicht nur die mit den chemischen Sinnen verbundenen peripheren Rezeptoren zu stören, sondern auch die Regeneration ihrer peripheren Nervenfasern.
- Unsere Ergebnisse stimmen mit denen früherer Studien überein, wie es in der Diskussion angedeutet wurde.
- Unsere Hauptempfehlungen sind die bilaterale Untersuchung der gustatorischen Beteiligung und die therapeutische Überwachung dieses Merkmals in der klinischen Praxis sowie ausreichend aussagekräftige morphologische Vergleiche beider Seiten und die Berücksichtigung gustatorischer Endpunkte in weiteren Studien bei COVID-19-Patienten.

Korrespondenzadresse

Pavlos Pavlidis

Badralexstr. 3, 59132 Veria, Griechenland
pavpavid@googlemail.com

Danksagung. Die Autoren danken Frau A. Tsiproulou für ihre Hilfe bei der Vorbereitung dieses Manuskripts.

Förderung. Die Autoren erhielten keine finanzielle Unterstützung.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Pavlidis, G.A. Schitteck, E. Fouka, E. Spyridonidis und H. Gouveris geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Akhvediani T, Jelcic I, Taba P et al (2020) What did we learn from the previous coronavirus epidemics and what can we do better: a neuroinfectiological point of view. *Eur J Neurol* 27:e69–e72. <https://doi.org/10.1111/ene.14395>
2. Beghi E, Feigin V, Caso V et al (2020) COVID-19 infection and neurological complications: present findings and future predictions. *Neuroepidemiology* 54:1–6. <https://doi.org/10.1159/000508991>
3. Beltran-Corbellini A, Chico-García JL, Martínez-Poles J et al (2020) 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* 27:1738–1741. <https://doi.org/10.1111/ene.14273>
4. Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC et al (2020) Neurological manifestations in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 48:1–11. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.146>
5. Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al (2020) Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 19:767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
6. Gane SB, Kelly C, Hopkins C (2020) Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 58:299–301. <https://doi.org/10.4193/Rhin.20.114>
7. Garg R, Jain R, Sodani A et al (2020) Neurological symptoms as initial symptoms as initial manifestation of covid-19—an observational study. *Ann Indian Acad Neurol* 23:482–486. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_560_20
8. Herman C, Mayer K, Sarwal A (2020) Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology* 95:77–84. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009673>
9. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P et al (2017) Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology* 54:1–30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>
10. Landis BN, Frasnelli J, Reden J, Lacroix JS, Hummel T (2005) Differences between orthonasal and retronasal olfactory functions in patients with loss of the sense of smell. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131:977–981
11. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC (2020) Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *J Neurol* 267:1573–1576. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09896-z>
12. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C et al (2020) Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series.

Lancet Neurol 19:919–929. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)

13. Mehraeen E, Behrezhad F, Salehi MA et al (2020) Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 17:1–6. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06120>
14. Muñoz-Price LS, Nattinger AB, Rivera F et al (2020) Racial disparities in incidence and outcomes among patients with COVID-19. *Jama Netw Open* 3:e2021892. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.21892>
15. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia LF, Pisani A (2020) Does SARS-CoV-2 invade the brain? Translational lessons from the animal models. *Eur J Neurol* 27:1764–1773. <https://doi.org/10.1111/ene.14277>
16. Pavlidis P, Gouveris H, Anogeianaki A, Koutsounikolas D, Anogianakis G, Kekes G (2013) Age-related changes in electrogustometry thresholds, tongue tip vascularization, density, and form of the fungiform papillae in humans. *Chem Senses* 38:35–43
17. Pavlidis P, Gouveris H, Gorgulla H, Hast HJ, Maurer J (2015) Electrogustometry and contact endoscopy findings in patients with head and neck malignancies treated with chemotherapy, radiotherapy, or radiochemotherapy. *Chem Senses* 40:165–171
18. Pavlidis P, Gouveris H, Kekes G (2017) Electrogustometry thresholds, tongue tip vascularization, density, and form of the fungiform papillae following smoking cessation. *Chem Senses* 42:419–423
19. Pavlidis P, Cámara RJA, Kekes G, Gouveris H (2018) Bilateral taste disorders in patients with Ramsay Hunt syndrome and Bell palsy. *Ann Neurol* 83:807–815. <https://doi.org/10.1002/ana.25210>
20. Pavlidis P, Fouka E, Katsilis G, Gouveris H, Papakosta D (2022) Morphological changes in nasal mucosa in patients with sarcoidosis. *Clin Otolaryngol* 47:212–217
21. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini CA (2021) Peripheral neuropathy in COVID-19 is due to immune-mechanisms, pre-existing risk factors, anti-viral drugs, or bedding in the intensive care unit. *Arq Neuropsiquiatr* 79:924–928
22. Yaranagula SD, Koduri VKC (2021) Spectrum of acute neuropathy associated with Covid-19: a clinical and electrophysiological study of 13 patients from a single center. *Int J Infect Dis* 110:314–319
23. Pezzini A, Padovani A (2020) Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol* 16:1–9. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3>
24. Romoli M, Jelcic I, Bernard-Valnet R et al (2020) A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details. *Eur J Neurol* 27:1712–1726. <https://doi.org/10.1111/ene.14382>
25. Samimi SH, Mohammadi M, Rabbani A et al (2020) The coronavirus disease 2019: the prevalence, prognosis, and recovery from olfactory dysfunction (OD). *Acta Otolaryngol* 11:1–10. <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1836397>
26. Van Riel D, Verdijk R, Kuiken T (2015) The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol* 235:277–287. <https://doi.org/10.1002/path.4461>
27. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA et al (2020) Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 7:875–882. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)

28. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao H (2020) Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol* 267:2179–2184. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>
29. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T et al (2020) Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol* 77:1018–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
30. Doyle ME, Appleton A, Liu Q-R, Yao QQ et al (2021) Type II taste cells express angiotensin-converting enzyme 2 and are infected by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Am J Pathol* 191:1511–1519. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.05.010>
31. Yamamoto T, Koyama Y, Emi Y et al (2022) SARS-CoV-2 recombinant proteins-induced degeneration of taste buds in rat circumvallate papillae. *J Dent Sci* 17:1450–1453. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.03.009>

Functional and morphological disorders of taste and olfaction in COVID-19 patients

Objective: This study aimed to test the prevalence and evolution of acute olfactory and gustatory functional impairment and their morphologic correlates in COVID-19 patients who require hospitalization due to COVID-19-related respiratory conditions.

Methods: Included were 53 consecutive hospitalized patients (23 males, 30 females; age 42.54 ± 10.95 years) with an RT-PCR-confirmed COVID-19 diagnosis. Patients were examined twice: just after hospital discharge and 4–6 weeks later. Electrogustometric (EGM) thresholds at the tongue area supplied by the chorda tympani, at the soft palate, and in the region of the vallate papillae were recorded bilaterally. Olfaction was examined by Sniffin' sticks (Burghardt GmbH, Wedel, Germany). The patients' nasal and oral mucosa (fungiform papillae, fPap) were examined by contact endoscopy. Findings were compared to those of 53 healthy individuals matched for sex and age (23 males, 30 females; age 42.90 ± 10.64 years).

Results: EGM thresholds in patients were significantly higher than those of healthy subjects at both timepoints. EGM thresholds at the second measurement were significantly lower than those at the first measurement. Accordingly, patient-reported gustatory outcomes were improved at the second measurement. The same pattern was found using Sniffin' sticks. Significant alterations in form and vascularization of fPap were detected in patients, especially at the first instance. Interestingly we did not observe any significant changes in the morphology and vascularization of nasal mucosa.

Conclusion: COVID-19 affects both gustatory and olfactory functions. In parallel, it also affects the structure and vascularization of both nasal and oral mucosa, albeit the nasal mucosa to a much lesser, non-significant extent. Our findings suggest that COVID-19 may cause a mild to profound neuropathy of multiple cranial nerves.

Keywords

COVID-19 · Taste · Olfaction · Electrogustometry · Contact endoscopy



Facharzt-Training Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Ihre Vorbereitung zur Facharztprüfung mit 51 Fällen!

- Lernen online und in der App *Facharzt Training*
- Zusätzliches Vertiefungswissen
- Persönliche Lernstandsanzeige

Von erfahrenen Prüferinnen und Prüfern empfohlen!

➔ QR-Code scannen und ausprobieren!

SpringerMedizin.de/FacharztTraining

