

## Analytik

# Das Virus und die Nase

Eine Eigenheit des derzeit grassierenden Coronavirus Sars-Cov-2 ist, dass Infizierte einige Gerüche nicht mehr wahrnehmen. Das lässt sich nutzen, um eine Infektion frühzeitig nachzuweisen.

**S**ars-Cov-2 ist infektiöser als zwei seiner engen Verwandten, Sars-Cov und Mers-Cov. Zwar sind beide ebenfalls in den letzten Jahren aufgetreten, haben aber unser Leben hier nicht in gleichem Maß beeinflusst.

Ein wichtiger Grund für die vergleichsweise hohe Infektiosität ist, dass Personen das Virus übertragen, die keine oder noch keine Symptome zeigen. Fallberichten zufolge befinden sich extrem viele Viruspartikel in der Nasenhöhle und im Nasenrachenraum; Sekrete daraus sind daher eine bedeutende Übertragungsquelle.

Es ist deshalb wichtig, Schnelltests zu entwickeln. Diese helfen sowohl niedergelassenen Ärzten als auch den Gesundheitsbehörden, bei Verdacht auf Sars-Cov-2-Infektion rasch Maßnahmen zu ergreifen.

Ein Ansatzpunkt für einen Schnelltest ist der Geruchs- und Geschmackssinn, den Betroffene bei einer sonst asymptomatisch verlaufenden Sars-Cov-2-Infektion verlieren.<sup>1-6)</sup> Ein solcher virus-

indizierter Riechverlust, die Anosmie, kann den Geruchssinn durch zwei Mechanismen beeinflussen: durch geschwollene Schleimhäute und verstärkten Nasenausfluss sowie eine Schädigung der Nerven in der Nase.

## Physikalisch bedingte Geruchsminderung

Durch die Entzündung schwillt das Gewebe der Nasengänge an, und die Schleimhaut wird von einem Film aus Nasenausfluss überdeckt. Dies hindert die Geruchsmoleküle daran, an die entsprechenden Rezeptoren zu binden, was die Geruchsfähigkeit mindert. Darüber hinaus reduziert sich aufgrund einer solchen Atemwegsverengung der Luftstrom, und Geruchsmoleküle gelangen nicht in einer Menge in die Nasenhöhle, die zum Wahrnehmen des Geruchs erforderlich wäre.<sup>7)</sup>

## Nervenschädigung

Ein weiterer Mechanismus beruht auf einer direkten Nervenschädigung durch Viren. Davon sind insbesondere Neuronen im Gewebe des Nasenraums betroffen, in denen die Geruchsrezeptoren sitzen.

Vor allem neurotrope Viren wie Masern-, Herpes- und HI-Viren schädigen Neuronen. Allerdings erreichen Viren der oberen Atemwege wie Corona- oder Influenzaviren erreichen ebenfalls das Zentralnervensystem und lösen neurologische

Symptome aus, darunter Störungen der Gehirnfunktion, Hirnentzündungen und Krampfanfälle.

Sars-Cov, das mit dem aktuellen Sars-Cov-2 am engsten verwandte Coronavirus, wurde in der Gehirnrückenmarksflüssigkeit von Patienten nachgewiesen, andere Coronaviren wurden im Gehirn Verstorbener gefunden.

Den Eintritt in das Gehirn ermöglicht eine beeinträchtigte Blut-Hirn-Schranke oder die Infektion peripherer Nerven oder solcher Neuronen in der Nase, die für das Riechen nötig sind. Über die Nase können Moleküle sowohl das Gehirn als auch das zentrale Nervensystem erreichen (Abbildung rechts unten). Außerdem können große Moleküle wie Viren von der Nase über die olfaktorischen Neuronen unabhängig von der Gehirnrückenmarksflüssigkeit direkt in das Gehirn gelangen.<sup>8,9)</sup>

Die Wahrscheinlichkeit, dass Sars-Cov-2 in das Nervensystem gelangt, ist also hoch, obwohl die Nasenhöhle und olfaktorische Neuronen die primären Ziele des Virus sind. Dies ist wichtig in Bezug auf Sars-Cov-2-verknüpfte Anosmie, die zeitlich vor allen anderen Symptomen auftreten kann. Da zu diesem Zeitpunkt der Nasenraum weder geschwollen noch verstopft ist, weist dies darauf hin, dass die direkte Schädigung olfaktorischer Neuronen zu der Anosmie führt.

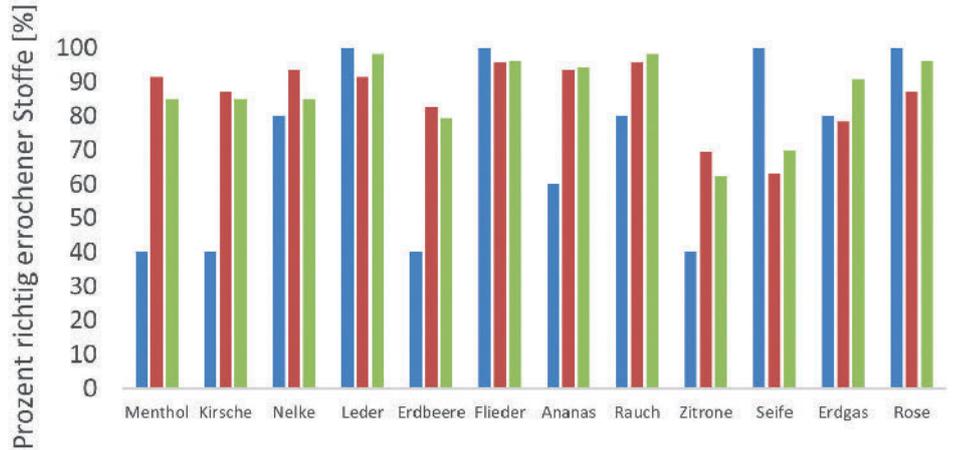
Möglicherweise sind bestimmte olfaktorische Neuronen, die Geruchsrezeptoren exprimieren, anfälliger für einen Virusangriff als andere.

Diesen Beitrag verfassten Christoph Kleber, Achim Walter Hassel und Heike Rebholz. Kleber hat seit 2020 den Lehrstuhl für Medizinische Chemie an der Danube Private University (DPU) in Krems inne. Hassel ist seit 2009 Institutsvorstand am Institut für Chemische Technologie Anorganischer Materialien der Universität Linz. Rebholz leitet seit 2019 eine Arbeitsgruppe am Institut für Psychiatrie und Neurowissenschaften in Paris und ist assoziierte Professorin an der DPU. christoph.kleber@dp-uni.ac.at

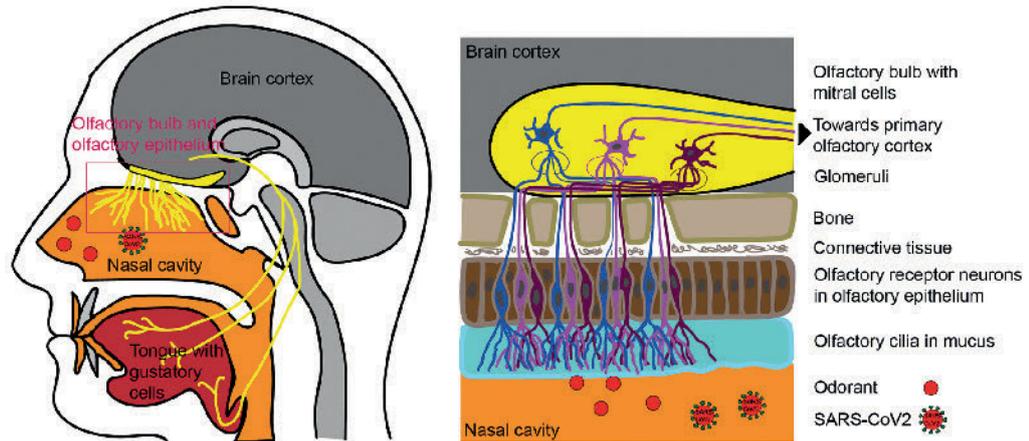
**Aromen**

Studien der Danube Private University (DPU) in Krems gemeinsam mit der Universität Linz und dem Austrian Institute of Technology wollten jene Stoffklassen zu identifizieren, die Menschen mit durchlaufener Sars-Cov-2-Infektion nicht mehr wahrnehmen. Diese Untersuchungen lassen Rückschlüsse auf die Substanzklassen zu, die sich am besten für die Entwicklung eines Schnelltests eignen. Derzeit entwickeln die DPU Krems und das Unternehmen Genius5 einen Geruchstestapparat, der eine Clusterbildung – also das gehäufte Auftreten lokal abgrenzbarer Infektionsherde – rasch und sicher erkennen soll. Die Tests werden im Rahmen einer Studie in Kürze beginnen.

Um dies zu ermöglichen, wurde festgestellt, ob eine Anosmie vorliegt, womit sich ein prä- oder asymptomatischer Patientenpool identifizieren ließ. Unter den als Geruchsstoffen getesteten Verbindungen waren Alkohole, Aldehyde, Ketone, Carbonsäuren, Thiole, Sulfide, Terpene und Steroide.



Vergleich des Geruchsvermögens der von Sars-Cov-2 genesenen Probanden sowie von saisonal Erkrankten und Gesunden. Die gesunden Sars-Cov-2-Studienteilnehmer können Menthol, Kirsche, Erdbeere und Zitrone nur eingeschränkt riechen.

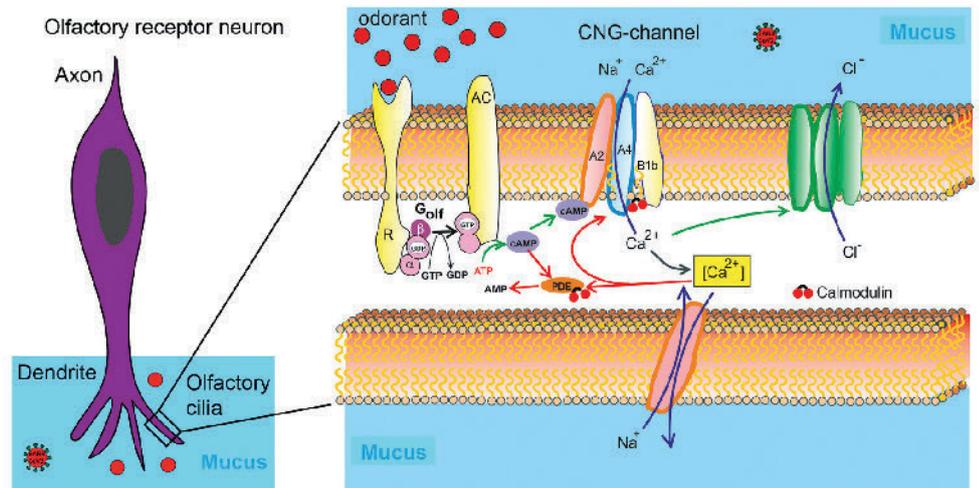


**Ein Dutzend Gerüche**

Einen einfach durchführbaren Geruchstest, den Brief Smell Identification Test (B-Sit) haben im Jahr 1984 Richard Doty und die Firma Sensonics entwickelt. Probanden können ihn zuhause durchführen und sollen zwölf Geruchsstoffe wahrnehmen: Menthol, Kirsche, Nelke, Leder, Erdbeere, Flieder, Ananas, Rauch, Zitrone, Seife, Erdgas und Rose.

Auch die ebenfalls zertifizierten und zugelassenen Sniffin-Sticks der Firma Sense trading (Vertrieb Burgart Messtechnik) enthalten Geruchsstoffe, nämlich Orange, Leder, Zimt, Pfefferminz, Banane, Zitrone, Lakritz, Kaffee, Gewürznelke, Ananas, Rose und Fisch (Tabelle S. 48).

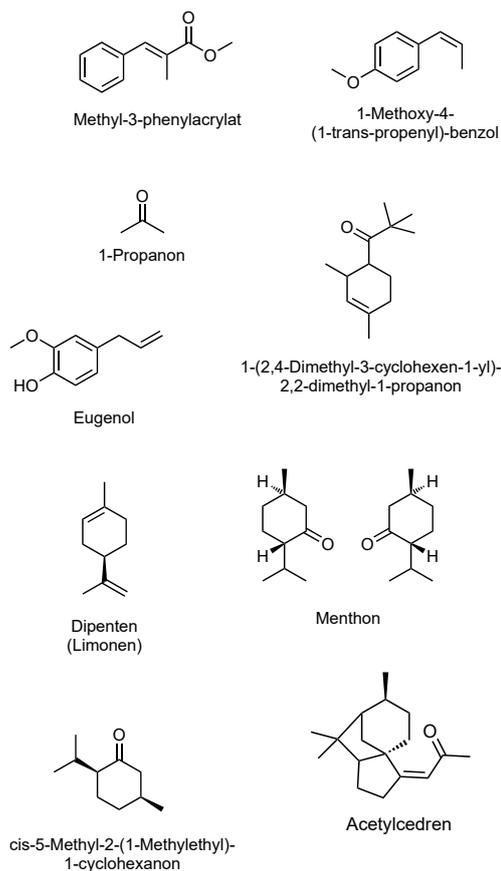
Die Testteilnehmer füllten einen Anamnesebogen aus, der Vorer-



Geruchsempfinden in der Nase.<sup>1)</sup> Riechapparat und Gehirn sind miteinander verbunden. Riechzellen sind bipolare Neuronen, deren Dendrit sensorische Zilien auf der Oberfläche des Epithels trägt.

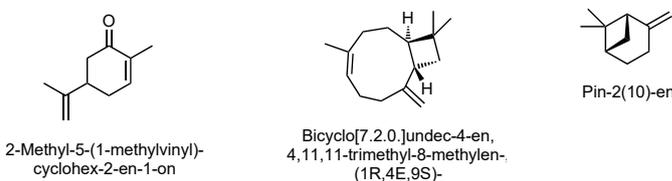
Unten links: Teil einer isolierten Riechzelle.

Unten rechts: Prozesse, die stattfinden, wenn die Zelle einen Geruchsstoff erkennt. Grüne und rote Pfeile: aktivierende beziehungsweise Anpassungsprozesse. AC: Typ-III-Adenylatcyclase; AMP: Adenosinmonophosphat; cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat; [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>: intrazelluläre Ca<sup>2+</sup>-Konzentration; Golf: olfaktorisches G-Protein; PDE: Phosphodiesterase; R: Geruchsrezeptor.



Bezeichnung	Geruch	Inhaltsstoffe
Ananas Pur	Ananas	Methyl 3-phenylacrylat, Pin-2(10)-en
Anethol	Anis	1-Methoxy-4-(1-trans-propenyl)-benzol
Banana Flip	Banane	1-Propanon, 1-(2,4-Dimethyl-3-cyclohexen-1-yl)-2,2-dimethyl-1-propanon
Cuir	Schuhleder	Benzylbenzoat, Acetylcedren, Thymol, Carvacrol, Eugenol, b-Caryphyllen
Fischaroma Typ Hering	Hering	Trimethylamin
Kaffee-Aromaöl	Kaffee	Gemisch aus Inhaltsstoffen
Nelkenblätteröl, hell	Nelken	Bicyclo[7.2.0.]undec-4-ene, 4,11,11-trimethyl-8-methylen-, (1R,4E,9S)-
Orange Oil	Orange	Gemisch aus Inhaltsstoffen
Pfefferminzöl dopp. rekt.	Pfefferminze	Menthon, 1,8-Cineol, cis-5-Methyl-2-(1-Methylethyl)-1-cyclohexanon, Dipenten (Limonen), 3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol, 2-Methyl-5-(1-methylvinyl)cyclohex-2-en-1-on, Pinen
trans-Zimtaldehyd zur Synthese	Zimt	Zimtaldehyd
Zitronenaroma	Zitrone	Citronellal und andere

Inhaltsstoffe des Screeningtests gemäß Herstellerangaben (Sense Trading) und einige der Inhaltsstoffe als Strukturformeln (Schreibweisen laut Chemikalienkatalog).



krankungen, Lebensgewohnheiten und vorhandene Symptome erfasste. Die Geruchsstoffe sollten möglichst unterschiedlich sein, um die Neigungen zu bestimmten Gerüchen herauszumitteln sowie Alter, Geschlecht und geruchsspezifische Unempfindlichkeiten oder frühere olfaktorische Erfahrungen.

Hauptaussage der Untersuchungen: Die Teilnehmer mit durchlau-

fener Sars-Cov-2-Infektion erkennen die Gerüche Menthol, Kirsche, Erdbeere, Ananas und Zitrone deutlich schlechter als andere Gerüche (Abbildung S, 47, oben). Bei den hier getesteten und wieder genesenen Probanden mit durchlaufener oder asymptomatischer Sars-Cov-2-Infektion war die Fähigkeit eingeschränkt, (monocyclische) Monoterpenalkohole wie Menthol, Aldehyde wie Citronellal im Zitronenaroma; Benzaldehyd, Hexanal, (E)-2-Hexenal, Phenylacetaldehyd, (E,Z)-Nona-2,6-dien-1-al in Kirscharoma sowie die Aldehyde und Alkohole aus Erdbeeraroma wie Hexenal, 2-Hexen-1-ol und Linalool wahrzunehmen.

Diese Stoffklassen liefern Hinweise darauf, welche Geruchsrezeptoren bei einer Sars-Cov-2-Infektion betroffen sind. Die Ergebnisse sind daher ein Ansatzpunkt für die Entwicklung geruchsbasierender Tests, mit denen sich auch asymptomatische Sars-Cov-2-Infizierte ermitteln lassen.

- 1) H. Rebholz, R.J. Braun, D. Ladage, W. Knoll, C. Kleber, A. W. Hassel, *Front. Neurol.* 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.569333
- 2) J.-F. Gautier, Y. Ravussin, *Obesity* 2020, 28, 5
- 3) C. H. Yan, F. Faraji, D. P. Prajapati, C. E. Boone, A.S. DeConde, *Int. Forum Allergy Rh.* 2020, 10, 7
- 4) C. Menni, A. M Valdes, M. B Freidin et al., *Nat. Med.* 2020, 26, 1037–1040
- 5) S. T. Moein, S.M.R. Hashemian, B. Mansourafshar, A. Khorram-Tousi, P. Tabarsi, R. L. Doty, *Int. Forum Allergy Rh.* 2020, 10, 8
- 6) A.M. Baig, *CNS Neurosc. Ther.* 2020, 26, 5
- 7) A. Akerlund, M. Bende, C. Murphy, *Acta Otolaryngol.* 1995, 115, 88–92
- 8) K. Bohmwald, N. M. S. Galvez, M. Rios, A. M. Kalergis, *Front Cell Neurosci.* 2018, 12, 386
- 9) J. J. Lochhead, R. G. Thorne, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012, 64, 614–628

## AUF EINEN BLICK

Sars-Cov-2-Viren schädigen die Nerven in der Nase.

Infizierte nehmen einige Gerüche nur noch schlecht oder gar nicht wahr, darunter Menthol und Citronellal sowie andere Aldehyde und Alkohole in Kirsch-, Erdbeer- und Zitronenaroma.

Die Danube Private University in Krems entwickelt zusammen mit einem Industriepartner auf Basis dieser Ergebnisse einen Coronatest.

