Zur Differenzialdiagnose des quälenden psychogenen chronischen Hustens: neuropathischer Larynx irritable – Gabapentin als Antitussivum

On the Differential Diagnosis of Intractable Psychogenic Chronic Cough: Neuropathic Larynx Irritable – Gabapentin's Antitussive Action

Autoren U. Bonnet[1], A. Ossowski[1], M. Schubert[2], H. Gall[2], I. Steinkamp[2], L. E. Richter[1], Y. Khalil-Boutros[1], A. Nefedev[3], R. Kuhlmann[3]

Institute Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter
- irritables Larynxsyndrom
- laryngeale Neuropathie
- Gabapentin

Key words
- irritable larynx syndrome
- laryngeal neuropathy
- gabapentin

Zusammenfassung

Vorgestellt wird der Fall einer 76 jährigen Patientin, die parallel zu einer schweren depressiven Episode im Anschluss an eine starke psychische Belastung erstmals in ihrem Leben chronisch quälende Hustenattacken entwickelte, die nach umfassendem und leitliniengerechtem Ausschluss alternativer Ursachen zunächst für psychogen gehalten wurden. Mehrere Faktoren ließen jedoch an der rein psychischen Genese des chronischen Hustens zweifeln: i) direktes Auftreten im Anschluss an eine hartnäckige Erkältung, ii) Einbettung in weitere Symptome der laryngealen Hyperreagibilität (Larynx irritable) wie ständiger Globus pharyngeus, Räusperzwang sowie episodische Dysphonie, iii) erstmaliges Auftreten im höheren Alter, iv) Hustenattacken auch aus dem Schlaf heraus, v) Persistenz trotz Remission der schweren depressiven Episode, vi) keine nachhaltige Besserung trotz gezielter Psychotherapie und Sprachtherapie. Deshalb wurde die Zusatzdiagnostik um die apparative Schluckdiagnostik mittels Videoendoskopie (FEES) und Videofluoroskopie des Schluckens (VFS) erweitert. Damit wurden Zeichen einer laryngealen Neuropathie allerdings ohne Nachweis einer Penetration oder Aspiration gefunden. Eine gleichzeitig vorhandene Struma und Glukosetoleranzstörung mit einem eventuellen intrazellulären Vitamin B12 oder Folsäuredefizit bei auffälliger Hyperhomocysteinämie wurden als zugrundeliegend angenommen und jeweils gezielt behandelt. Die Glukosetoleranzstörung und das angenommene Vitamindefizit passten auch zu einer noch subklinischen distal-symmetrischen sensomotorischen Polyneuropathie der unteren Extremitäten. Der Beschwerdekomplex des Larynx irritable profitierte gut von Gabapentin, wie in mehreren Absetzversuchen bestätigt werden konnte, und beruhigte sich schließlich annähernd komplett unter Gabapentin. Eine Kontrolluntersuchung der Larynxverhältnisse per FEES zeigte 9 Monate später

Abstract

We present the case of a 76 year old female inpatient who suffered from a chronic intractable cough which arose simultaneously to a severe major depression and was secondary to an exorbitant psychological distress. Chronic cough had never been experienced before and was initially considered to have a mere psychogenic origin since a comprehensive and guideline-based diagnostic screening did not reveal any underlying somatic cause. However, several factors cast doubt on the solitary psychic genesis of the chronic cough: i) occurrence immediately after a penetrant cold, ii) embedding in other complaints of laryngeal hyperreagibility (larynx irritable), such as persistent globus pharyngeus sensation, throat clearing and episodic dysphonia, iii) first occurrence on old life, iv) erupting from sleep as well, v) persistence despite remission of the major depression, and v) no sustaining benefit from specific psychotherapy and speech therapy. Therefore, diagnostics were extended to apparative tools for objective evaluation of swallowing by using fiberoptic videoendoscopic (FEES) and videofluoroscopic (VFS) techniques, which revealed signs of laryngeal neuropathy but without evidence of penetration or aspiration. A co-existing small goiter and an impaired glucose tolerance along with a putative intracellular vitamin B12 or folate deficiency (as indirectly derived from an apparent hyperhomocysteinemia) were assumed to be responsible for the neuropathy and underwent specific treatments. The impaired glucose tolerance and putative vitamin deficit were compatible with a distal symmetric sensorimotoric, even subclinical polyneuropathy of the lower extremities. The larynx irritable improved under gabapentin being confirmed by drug removals several times, and finally calmed down almost completely under gabapentin, which was in line with the scant literature of this topic. Re-examination of the larynx per FEES nine months later showed no deficits any

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1553860
Fortschr Neurol Psychiatr 2015; 83: 568–577 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Udo Bonnet
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Evangelisches Krankenhaus Castrop-Rauxel, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen
44577 Castrop-Rauxel
u.bonnet@evk-castrop-rauxel.de

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

rückläufige Defizite unter der gut tolerierten Behandlung (Gabapentin, Levothyroxin, Vitaminsubstitution, Gewichtsreduktion und körperliches Training). In der Zusammenschau war der Larynx irritable am ehesten durch eine laryngeale Neuropathie und nicht primär psychisch bedingt. Eine Berücksichtigung dieser mutmaßlich unterdiagnostizierten und auch literaturbasiert beispielsweise mit Gabapentin gut behandelbaren Störungen (Larynx irritable, laryngeale Neuropathie) wird bei der Ursachensuche für chronischen Husten zusätzlich empfohlen, bevor eine rein psychogene Ursache angenommen wird. Ein hypothetisches Schema der Entstehung eines Larynx irritable durch neuropathische und nichtneuropathische („nozizeptive") Bedingungen wird in Anlehnung an die bisherige Literatur angeboten.

more under the well-tolerated treatment (gabapentin, levothyroxine, vitamin B12 and folic acid substitution, weight reduction and physical training). All in all, the larynx irritable as well as the chronic cough were most probably induced by a laryngeal neuropathy and were not solely of psychic origin. Due to good treatment options a larynx irritable should be regularly taken into consideration of the investigation of intractable chronic cough. Therefore, an apparative evaluation of deglutition is recommended in the diagnostic toolbox of chronic cough – even if embedded in a psychiatric disorder or distress – before diagnosing a sole psychic origin. An hypothetical scheme of the development of a larynx irritable caused by neuropathic and non-neuropathic ("nociceptive") conditions is proposed.

Einleitung

Die Lebenszeitprävalenz für chronischen Husten (über 8 Wochen andauernder Husten ohne typischen Stimulus) wird auf 30 bis 40 % in der westlichen Bevölkerung geschätzt, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind [1, 2]. Die häufigsten Ursachen sind entzündliche Erkrankungen der oberen Atemwege (Rhinosinusitis mit „postnasal drip"), gastroösophagealer Reflux und Asthma [2 – 4] (**Abb. 1**). Auch nach Ausschluss seltener pulmonaler und extrapulmonaler Ursachen (**Tab. 1**) bleibt etwa 1/3 der Fälle ungeklärt bzw. idiopathisch [2, 4] und steht erst einmal im Verdacht, psychogen zu sein.

In der ICD-10 kann der *psychogene chronische Husten* entweder als Konversionsstörung (F44.8) oder als somatoforme autonome Funktionsstörung des respiratorischen Systems (F45.33) eingeordnet werden. Charakteristisch für beide sind i) ein fehlendes organpathologisches Korrelat[1] sowie ii) ein unterliegender emotionaler Konflikt bzw. eine erhebliche psychosoziale Belastung oder Traumatisierung [5] oder iii) eine Einbettung in eine andere psychische Erkrankung wie z. B. Angst, Depression oder Zwangsstörung [5, 7]. Eine besondere Herausforderung liegt darin, eine gründliche, aber gezielte organische Diagnostik vorzunehmen, ohne die Symptomatik durch Überbewertung unspezifischer somatischer Befunde oder zu häufig wiederholte Ausschlussdiagnostik zu verstärken [6, 8]. Allerdings besteht auch stets die Gefahr, einen multikausal verursachten, schwer erklärbaren organisch bedingten Husten zu übersehen und ihn primär als psychogen einzuordnen [2].

In der Regel tritt der *psychogene chronische Husten* nicht im Schlaf auf, ist nicht-produktiv, ist situationsabhängig und lässt sich durch Psycho-, Entspannungs-, Atem- und Sprachtherapie gut erreichen [7]. Eine rein psychische Ursache für einen chronischen Husten ist bei Erwachsenen eher selten, existiert aber häufiger bei Kindern und Jugendlichen [7].

An dieser Stelle soll auf das Krankheitskonzept des *Larynx irritable* aufmerksam gemacht werden, das sich als Hypersensitivitätssyndrom [9 – 11] im Bereich der bio-psycho-sozialen Spannbreite des psychosomatischen Krankheitskonzepts [6, 8] befindet (ICD-10: F45.31 bzw. F.54). Der *Larynx irritable* entwickelt sich manchmal im Anschluss oder parallel zu Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts (meistens Refluxerkrankung) und des respiratorischen Systems (meistens postviral) [3] und besteht aus Beschwerden, die sich aus einer Hyperreagibilität der Larynxregion herleiten lassen [9 – 11]:

- chronischer unproduktiver Reizhusten
- Engegefühl in der Brust
- ständiges Kitzeln oder Fremdkörpergefühl im Pharyngolarynx (Globus pharyngeus)
- ständiges Räuspern
- verstärkte Mucusproduktion
- episodische Dysphonie
- episodischer Laryngospasmus (vocal cord dysfunction = VCD)

Pathophysiologisch wird eine zentrale Sensitivierung innerhalb der zentralen Schaltkreise des Hustenreflexes und/oder dessen Wahrnehmung angenommen [9 – 11] [(**Abb. 1**). Diese zentrale Sensitivierung soll durch eine periphere autonome Neuropathie [12, 13] – z. B. postviral [14] oder auch durch Diabetes mellitus [15] – oder durch eine periphere Sensitivierung spezieller Schleimhautrezep-

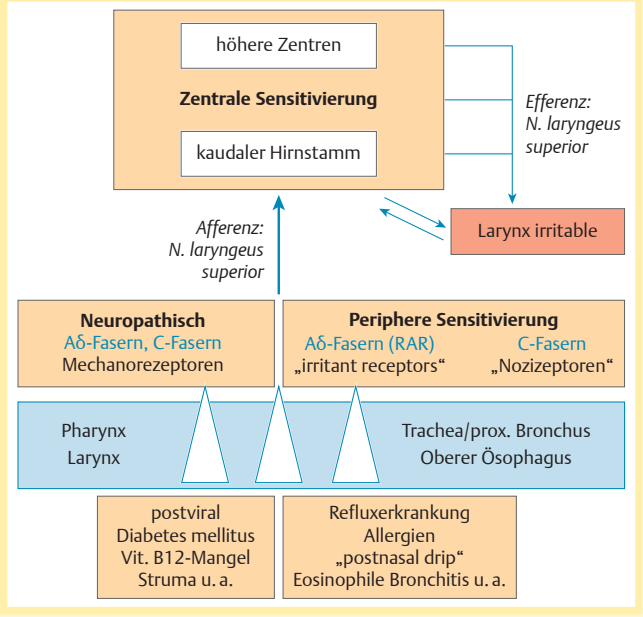

Abb. 1 Hypothetisches Schema der Entstehung einer laryngealen Hyperreagibilität (Larynx irritable) durch neuropathische und „nozizeptive" Mechanismen innerhalb des polysynaptischen komplexen Hustenreflexes (s. Exkurs).

[1] Ein „fehlendes organpathologisches Korrelat" meint einen Ausschluss hinreichend symptom-erklärender somatischer Krankheitsursachen, d. h. es können durchaus somatische Befunde vorliegen, die jedoch „die Art und das Ausmaß der Symptome, das Leiden und die innere Beteiligung des Patienten" [5] nicht alleine erklären können. In der S3-Leitlinie „Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden" [6] heißt es richtungsweisend: „Er (der Behandler, Anmerkung der Autoren) sollte *sowohl* körperliche Beschwerden systematisch erfassen, *als auch* frühzeitig psychosoziale Faktoren explorieren (ganzheitliche „Sowohl-als-auch-Haltung") (Evidenzgrad: 3b, Empfehlungsgrad: B)" [6].

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

Exkurs zur Erklärung von ▸ Abb. 1

Die Rezeptoren* für die Hustenreize sind hauptsächlich im oberen Ösophagus, der Trachea und den proximalen Anteilen der Hauptbronchien, dem Larynx und Pharynx lokalisiert. Insbesondere chemische, mechanische und thermische Reize werden über den afferenten Teil des Reflexes (N. laryngeus superior) in die Kerngebiete des N. vagus geleitet (Nucleus tractus solitarii, „Hustenzentrum“), von wo die weitere zentrale Verarbeitung vorbereitet wird. Im Kernreflexbogen wird in der Medulla oblongata über den Nucleus ambiguus auf den efferenten Schenkel umgeschaltet, der über den Ramus externus des N. laryngeus superior den M. constrictor pharyngis inferior und den Kehlkopfmuskel M. cricothyroideus aktiviert und somit eine explosionsartige Ausatmung ermöglicht („Aspirationshusten“). Bewusst ausgespart werden hier weitere Verknüpfungen mit z. B. bronchopulmonalen Dehnungsrezeptoren (auch z. T. „irritant receptors“), dem N. glossopharyngeus, dem N. trigeminus sowie die Kaskade der weiteren zentralen Verarbeitung bis zur bewussten Wahrnehmung und emotionalen Bewertung der Irritationen (z. B. Insula). Auch auf die Differenzierung der reinen Reflexanteile („Aspirationshusten“) über dranghaftes Husten („urge-to-cough sensation“) zu bewusster Steuerung des Hustens (z. B. Hustenunterdrückung oder bewusstes Husten) wird nur insofern eingegangen, als das dranghafte Husten im Gegensatz zum schnellen Aspirationshusten hauptsächlich über die C-Fasern vermittelt wird und deshalb einen langsam ansteigenden Charakter aufweist mit übrigens kratzenden und reizenden Elementen, die auch an einige Symptome des *Larynx irritable* der Patientin erinnern. Experimentell wird z. B. Capsaicin oder Zitronensäure zur Reizung der „Nozizeptoren“ (Enden der C-Fasern in der Mucosa) verwendet. Darüber hinaus wurden in diesem Schema auch die Verknüpfungen des Hustenreflexes mit dem N. phrenicus, den Spinalnerven, dem N. laryngeus recurrens, dem Zwerchfell, interkostalen und abdominellen Muskeln nicht berücksichtigt. Die meisten Daten zur Physiologie und Pathophysiologie des Hustenreflexes stammen weiterhin aus Tierexperimenten. Die Chronifizierungsneigung der laryngealen Hyperreagibilität scheint von der individuellen Empfindlichkeit (Genetik, Epigenetik, Umwelt bzw. Erfahrungen) und Art sowie Intensität/Dauer der lokalen Schädigung („neuropathisch“) bzw. des Stimulus/Hustenreizes auf den „irritant receptor“ sowie dem „Nozizeptor“ abzuhängen. Der N. vagus besteht in großen Teilen aus C-Fasern („small fibres“), die ihre Perikarya im Gegensatz zu denen der Aδ-Fasern (Ganglion nodosum) im Ganglion jugulare besitzen. Die Umschaltung des ersten (peripheren) Neurons auf das zweite (zentrale) im Nucleus tractus solitarii geschieht größtenteils über Glutamat [25]. Es gibt Hinweise auf eine vorherige Interaktion von Aδ- und C-Fasern in deren gemeinsamem Verlauf über den N. vagus. Eine genauere Übersicht über die physiologischen Mechanismen des Hustenreflexes findet sich beispielsweise in [10, 16 – 19, 24].

* Schnell adaptierende (RAR) und langsam adaptierende (SAR) Mechanorezeptoren verlängern sich zu den myelinisierten Aδ-Fasern (Leitgeschwindigkeit von 3 – 5 m/s) während die Endstellen der nicht-myelinisierten C-Fasern (Leitgeschwindigkeit 0.3 – 2 m/s) hier als „Nozizeptoren“ eine Art „langsame“ Antennenfunktion v. a. für chemische und thermische Reize besitzen [17 – 19, 24]. Die laryngealen „irritant receptors“ sind RARs bez. mechanischer Reizung und SARs bez. chemischer Reize [16] und besitzen diesbezüglich eine empfindliche „schnellere“ Antennenfunktion.

Tab. 1 Ursachen des chronischen Hustens*.

Pulmonale Erkrankungen	Chronische Bronchitis und COPD, Asthma bronchiale und weitere eosinophile Erkrankungen, Lungenödem, Lungentumoren, diffuse Lungenparenchymerkrankungen, Bronchiektasen und Bronchomalazie, isolierte Erkrankungen des Tracheobronchialsystems, Mucoviszidose, Sarkoidose,
Erkrankungen der oberen Atemwege	Chronische Erkrankungen der Nase und Nasennebenhöhlen (postnasales Drip-Syndrom), chronische Erkrankungen des Pharynx und Larynx, chronische Ohraffektionen, vocal cord dysfunction (VCD)
Erkrankungen des Mediastinums	Mediastinaltumoren und Struma (mit Affektion des N. laryngeus recurrens oder N. phrenicus)
Erkrankungen des Gastrointestinalsystems	Gastroösophagealer Reflux, tracheoösophageale und bronchoösophageale Fisteln, Motilitätsstörungen des Ösophagus, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
Auslösende Medikamente	ACE-Hemmer über Bradykinine und Prostaglandine, Amiodaron, ß-Blocker, Kontrazeptiva, Zytostatika, Methotrexat, Nizatidin, inhalative Medikamente inklusive Kortikoide und β2-Sympathomimetika, systemisch verabreichte Sekretolytika, Interferon α-2b und α-2a, Mycophenolat-Mofetil, Nedocromil, Nizatidin, Pentamidin, Paroxetin, Sirolismus, Propofol, Fentanyl, Topiramat [20], oral oder systemisch applizierte Mucolytika, Sulfonamide oder Tertrazykline über eine eosinophile Pneumonie, Aspirin oder NSAR können Asthma-Anfälle auslösen, Ipratropiumbromid,, Tiotropiumbromid, Zanamivir, Bromocriptin oder Nitrofurantoin über eine Lungenfibrose, Antidepressiva oder Antipsychotika über ein Lungenödem [21], Venlafaxin über eine Pneumonitis [22].
Infektionen	Pertussis, Tuberkulose, Mycoplasma-Bakterien u. a.
Erkrankung des Herzens	am häufigsten Lungenstauung infolge Linksherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen
Inhalationen	Aspiration, reactive airway's dysfunction syndrome (RADS), Rauchen
Neurologische Erkrankungen	z. B. Tic-Erkrankungen, neurogene Dysphagien z. B. nach Hirnischämien oder bei extrapyramidalen Erkrankungen, Myopathien, Neuropathie des N. vagus bzw. seiner Äste N. laryngeus recurrens und N. laryngeus superior bzw. deren Rami [15, 23].
andere Ursachen	Schlaf-Apnoe-Syndrom, Kollagenosen und Vaskulitiden
Psychogener Husten (somatoform/dissoziativ)	unterliegender emotionaler Konflikt, Entstehung i.R. einer erheblichen psychosozialen Belastung oder Traumatisierung, Einbettung in eine andere schwere psychische Erkrankung
Chronischer ungeklärter (idiopathischer) Husten	Weder fassbares organpathologisches noch psychisches Korrelat (ggf. zentrales Hypersensitivitätssyndrom ohne organisches Korrelat wie z. B. Neuropathie?) [11]

* erweitert nach [2, 4, 17.]

toren (sog. „irritant receptors“ [16] oder „Nozizeptoren“ [10, 17 – 19] (▸ **Abb. 1**) z. B. durch wiederholte chemische Reize wie ständiger Reflux oder mechanische Dehnung begünstigt werden.

Angelehnt ist dieses Konzept an das Modell der zentralen Sensitivierung beim chronischen Schmerzsyndrom [26, 27], mit dem begleitende neuronale Reizzustände (positive Symptome) wie Hyperalgesie, Parästhesie und Allodynie erklärt werden: Bei Überaktivierung der Schmerzrezeptoren (z. B. entzündlich), aber auch bei Nervenschädigung (neuropathisch) kann es zu einer Er-

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

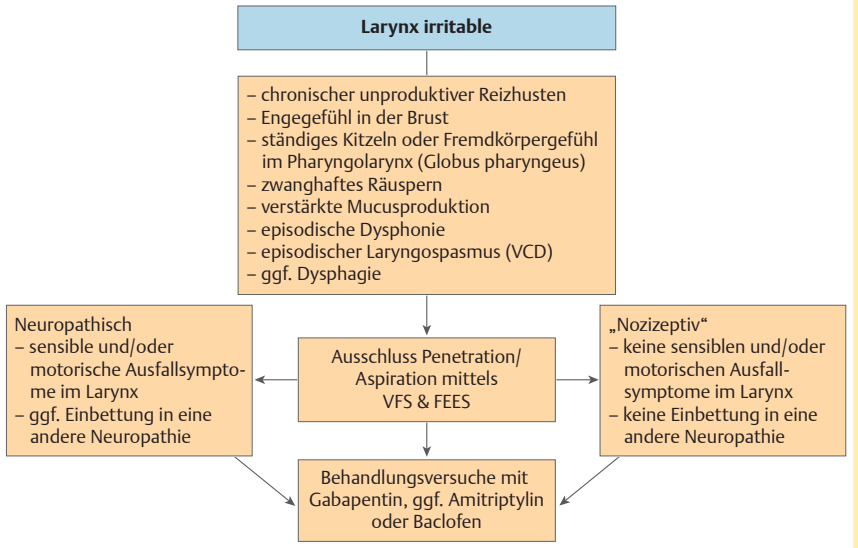

Abb. 2 Differenzialdiagnose zwischen neuropathischem (ICD-10: F54, G90.8) und „nozizeptivem“ (ICD-10: F45.31) Larynx irritable und pharmakologische Behandlungsoptionen (s. Text). Psychische Belastungen oder körperliche Anstrengungen können die Symptomatik verstärken [35].

regbarkeitssteigerung und damit verbunden einer zunehmenden Empfindlichkeit zentraler Relais im Rückenmark und übergeordneter Schaltstellen für Signale aus dem gestörten Nervenversorgungsgebiet („Hypersensitivität“) kommen [26, 27]. Der *Larynx irritable* hätte also eine Analogie zu den begleitenden Reizzuständen („Überempfindlichkeit bzw. Hyperreagibilität der neurorezeptiven bzw. relaisrepräsentativen Region“) des chronischen Schmerzes und wird deshalb von einigen Autoren auch als „chronisches Husten-Hypersensitivitäts-Syndrom“ bezeichnet [10, 11]. Ähnliche Konzepte werden übrigens auch zur Erklärung des Fibromyalgiesyndroms, des chronischen idiopathischen Pruritus, des Chronic Fatigue-Syndroms, des Reizmagens, des Reizdarmsyndroms und chronischer, organisch nicht erklärbarer Unterbauchbeschwerden, des „Burning-mouth“-Syndroms sowie des chronischen idiopathischen Tinnitus herangezogen [26 – 30]. Bei neuropathischer Ursache des *Larynx irritable* sind Ausfallsymptome (analog den negativen Symptomen des neuropathischen Schmerzes wie Hypästhesie oder schlaffe Parese) des N. vagus bzw. seiner den Pharyngolarynx sensomotorisch versorgenden Äste (N. laryngeus recurrens und N. laryngeus superior)[2] zu erwarten. Das Auftreten motorischer Ausfälle (z. B. Stimmbandparesen) würde die Differenzialdiagnose zwischen psychogenem und *neurogenem Husten* [12] (**Tab. 1**) erleichtern und könnte durch ein laryngeales EMG (LEMG) oder Videostroboskopie der Stimmbänder bestätigt werden [12, 14]. Anders sieht das bei rein sensiblen Ausfällen dieser Nervenregion aus, die subjektiv ebenfalls als *Globus pharyngeus* imponieren können und z. B. erst über den Nachweis einer Hypästhesiezone in der FEES (Videoendoskopie des Schluckens) [32] oder noch spezialisierter über SELSAP (surface evoked laryngeal sensory action potential)-Änderungen identifiziert werden können [33]. *Dysphagie* und *VCD* [34] sind sowohl als neuropathische als auch als nicht-neuropathische („funktionelle“) Reizsymptome des *Larynx irritable* denkbar (**Abb. 2**).

Mit diesem Fallbericht soll gezeigt werden, wie ein zunächst leitliniengerecht [2, 6, 8] und ICD-10-konform als psychogen eingeordneter chronischer Husten (ICD 10: F45.33) – auch wenn er in Kombination mit einer schweren psychischen Krankheit und während einer gravierenden psychosozialen Belastung auftritt – sich als ein neuropathischer *Larynx irritable* (ICD-10: F54, G90.8) entpuppt und demzufolge dann unter der gezielten Behandlung mit Gabapentin remittiert [36 – 38]. Bei Älteren wäre eine rein psychogene Genese eines neu aufgetretenen chronischen Hustens extrem selten [7].

Kasuistik

Anamnese

Eine 76-jährige Nichtraucherin wurde nach einem Suizidversuch durch Einnahme von 60 Tabletten Zopiclon nach Stabilisierung der Vitalwerte von der Intensivstation in die psychiatrische Klinik übernommen. Ihr Ehemann war kurz zuvor verstorben und sie habe nach der Beerdigung keinen Sinn mehr in ihrem weiteren Leben gesehen. Sie habe ihren nach einem schweren Schlaganfall zunehmend hinfälligen Ehemann über 12 Monate bis zum Tod gepflegt und sich dabei sehr erschöpft und vernachlässigt. Wegen einer sich etwa zeitgleich aufschaukelnden depressiven Episode mit dominierender Konzentrationsstörung, Antriebs- und Appetitminderung sowie Ein- und Durchschlafstörung mit nächtlichem pessimistischen Grübeln sei ihre Belastbarkeit ohnehin eingeschränkt gewesen. Es handelte sich dabei um die mittlerweile 4. depressive Episode im Rahmen einer seit etwa 45 Jahren bestehenden rezidivierenden depressiven Störung ohne psychotische Symptome (ICD-10: F33.2.). Die Einnahme ihrer medikamentösen Rückfallprophylaxe, bestehend aus Venlafaxin, habe sie ebenso wie ihre antihy-

[2] Der *N. laryngeus superior* produziert den motorischen Ramus externus, der an der Seite des M. constrictor pharyngis inferior zum M. cricothyroideus (Stimmritzenschließer) zieht, um beide zu innervieren, und den sensiblen Ramus internus, der zusammen mit der A. laryngea superior die dorsale Membrana thyrohyoidea durchbricht und die Larynxschleimhaut oberhalb der Stimmritze versorgt. Der *N. laryngeus recurrens* schlängelt sich um die Aorta (links) oder um die A. subclavia (rechts) und zieht dann als N. laryngeus inferior zwischen Ösophagus und Trachea (an beide gibt er Äste ab) in den Larynx hinein, um hier motorisch alle weiteren inneren Kehlkopfmuskeln und sensibel die Larynxschleimhaut unterhalb der Stimmritze zu versorgen. Somit wird beispielsweise auch der M. arytaenoideus transversus, der die Pars intercartilaginea der Stimmritze verengt und damit auch zum vollständigen Verschluss der Stimmritze beiträgt, durch den N. laryngeus inferior versorgt. Der Ramus internus des N. laryngeus superior und der N. laryngeus inferior verbinden sich miteinander. Eine Läsion beider Recurrensnerven würde zur Lähmung aller inneren Kehlkopfmuskeln und damit zum Überwiegen der durch den Ramus externus des N. laryngeus superior versorgten Stimmritzenschließer führen, was den Pat. ohne Gegenmassnahmen ersticken lassen würde [31].

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

pertensive Therapie (Ramipril, Bisoprolol) seit mindestens 6 Monaten eingestellt. Seitdem habe sie keine Medikamente mehr eingenommen mit Ausnahme von 7,5 mg Zopiclon zum Schlafen und der später genannten Behandlungsversuche ihres chronischen Hustens. Denn ebenfalls seit etwa 12 Monaten nehme ein quälender, trockener unproduktiver Reizhusten ohne Atemnot, Stridor, Engegefühl in der Brust oder Schluckbeschwerden zu, der in 5- bis 10-minütigen immer heftigeren Attacken 5- bis 20-mal tagsüber und häufiger auch nachts sogar aus dem Schlaf heraus auftrete und deshalb für die Durchschlafstörung mitverantwortlich sei. Permanent seien mittlerweile ein Fremdkörpergefühl im rechten Kehlkopfbereich mit Räusperzwang sowie bisweilen eine kratzige Stimme. Reizhusten, Fremdkörpergefühl und kratzige Stimme hätten sich im Anschluss an eine hartnäckige Erkältung entwickelt. HNO-ärztliche, pneumologische und kardiologische Untersuchungen hätten keine richtungweisende Ursache finden können, sodass bei den o. g. Rahmenbedingungen eine psychische Genese angenommen werde, zumal mehrere medikamentöse Behandlungsversuche (u. a. verschiedene Expektorantien inklusive Acetylcystein, verschiedene Antibiotika, kortisonhaltige Aerosolsprays, orale Kortikoide, Protonenpumpenhemmer) [1, 2] bisher wirkungslos gewesen seien. Sie habe festgestellt, dass die Beschwerden bei starker psychischer, aber auch körperlicher Anstrengung zunähmen. Eine Allergie sei bisher nicht bekannt.

Körperlicher und neurologischer Befund bei der Aufnahme

Leicht übergewichtig (bei der Aufnahme: BMI 28,3 (77 kg bei 165 cm Körpergröße), RR 160/90 mmHg, Globus pharyngeus rechts, Räuspern, etwas heisere kratzige Stimme, tastbare und nur bei Reklination gerade sichtbare Struma, 1/6 Systolikum über der Mitralklappe, leicht abgeschwächte Achillessehnenreflexe, bimalleoläre Pallhypästhesie (4/8 bds), leichte strumpfförmige Hyperalgesie beidseits ohne Leidensdruck, Kältegefühl unter beiden Fußsohlen, leichter linksbetonter Hohlfuß beidseits. Der übrige körperliche und neurologische Befund war unauffällig.

Psychischer Befund bei der Aufnahme

Schwere depressive Episode mit akuter Suizidalität und dominierendem Antriebsdefizit und starker Anhedonie, Hamilton Depression Scale (HAMD) [39, 40]: 36 Punkte.[3]

Klinisch-chemische Untersuchungen

Pathologisch: postprandialer Blutzucker (160 mmol/l, bei normalem Nüchtern-Blutzucker und HbA1c 6,3 %), oraler Glukosetoleranztest (nach 2h: 158 mg/dl: Glukosetoleranzstörung), Hyperhomocysteinämie (25,3 µmo/l, normal < 15 µmo/l). Die übrigen Routinelaborwerte inklusive der Nierenwerte waren unauffällig. Auch in der erweiterten Labordiagnostik (CK, BNP, TSH, fT4, fT3, MAK, TAK, TRAK, Thyreoglobulin, Calcitonin, Methylmalonsäure, Holotranscobalamin, Vitamin B1 und B6, Folsäure und Vitamin D, Kollagenosediagnostik, Immunfixation) fanden sich Normwerte.

Apparative Zusatzuntersuchungen

pathologisch

Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) passend zu einer vorwiegend axonalen, distal-symmetrischen Polyneuropathie der unteren Extremitäten. 24-Stunden-RR-Messung: durchgehend systolisch erhöhte und normale diastolische Werte. 24-Stunden-EKG: eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität, Schilddrüsensonografie: Struma (27 ml beidseits), linke Seite: 2 homogene, echodichte knotige Veränderungen mit 11,5 × 7,6 mm und 4 × 4,3 mm. In der transthorakalen Echokardiografie leichte Mitralklappeninsuffizienz. Videofluoroskopie des Schluckens (VFS) [32]: verzögerte Schluckreflexauslösung und reduzierte Hebung des Hyoid-Larynx-Komplexes nach anterior. Videoendoskopie des Schluckens (FEES) [32]: Reduzierte Funktion der Pharynxkonstriktoren und des Musculus transversus arytaenoideus (Transversusschwäche), unvollständiger Stimmbandschluss bei Phonation (kleiner ovulärer Spalt), leichte Rötung der Schleimhaut und der Aryknorpel, Reduktion der pharyngolaryngealen Sensibilität rechts im Vergleich zu links, vermehrter Schleim (**Abb. 3a, c**).

unauffällig

EKG, EEG, Röntgen-Thorax, Computertomografie des Thorax, Ösophago-Gastroskopie, Manometrie, MRT des Schädels, NLG des N. medianus beidseits, intra- und extrakranielle Dopplersonografie, Dopplersonografie der Extremitäten, Oszillografie, transthorakale Echokardiografie, VFS/FEES [32] (keine Penetration oder Aspiration, keine nasale Regurgitation, keine Störung der ösophagealen Phase), Schilddrüsenszintigrafie (Ausschluss Autonomie oder Karzinom), Pulsoximetrie während des Trinkens eines Glases Wasser (keine Desaturierung < 2 %) [32], erneute HNO-ärztliche Untersuchung.

Therapie und Verlauf

▼

stationär

Die Suizidalität verschwand mit der Besserung der Depression (HAMD: 8 Punkte) innerhalb von 8 Wochen unter der Kombinationsbehandlung mit Venlafaxin retard (225 mg morgens) und Valdoxan (50 mg zur Nacht) sowie einer begleitenden eklektischen Psychotherapie (u. a. mit Focus auf Empathie, Sinnstiftung, Trauerbegleitung, Autonomieförderung, Selbstwertstärkung, Selbstwirksamkeit und Achtsamkeitsübungen)[4] und Ressourcen aktivierenden trainierenden Verfahren sowie Soziotherapie. Allerdings persistierten quälende Hustenattacken, wobei die Bettnachbarin bei der Patientin weder Schnarchen noch Apnoepausen (**Tab. 1**) bemerkt hatte, wohl aber häufiges Erwachen infolge mehrminütiger Hustenattacken. Ein Stridor oder plötzliche Atemnot als Hinweis auf einen Laryngospasmus wurde ebenfalls nicht bemerkt oder von der Patientin berichtet. Eine 8-wöchige begleitende Therapie mit einem Protonenpumpen-Inhibitor (40 mg-0 – 40 mg Pantoprazol) besserte den Husten und die Begleitsymptomatik (Globus pharyngeus, Räusperzwang, intermittierende Dysphonie) nicht. Wegen der unauffälligen Befunde in der ersten Stufendiagnostik (EEG, Schädel-MRT, Röntgen-Thorax, Thorax-CT, Spirometrie, Bodyplethysmografie, Gastroskopie, pH-Manometrie, transthorakale Echokardiografie, HNO-ärztliche Untersuchung) und

[3] HAMD = Hamilton Depression Scale$_{21\text{-item}}$: Ratings basieren auf den Items 1 – 17 nach Hamilton [39, 40]: ≤ 7 Punkte = Remission, 8 – 13 Punkte = milde Depression;, 14 – 18 Punkte = : mäßige Depression, ≥ 19 Punkte = schwere Depression.

[4] Obwohl die derzeitige Evidenzlage eine tendenzielle Überlegenheit der kognitiven Verhaltenstherapie gegenüber anderen Psychotherapieformen in der Behandlung von Älteren mit Ängsten oder affektiven Störungen sieht [41, 42], wurde keine reine Verhaltenstherapie im Sinne der ambulanten Richtlinienpsychotherapie, sondern eine Kombination von Verhaltenstherapie, Gestalttherapie, Biografiearbeit, Psychodynamischer Therapie und Gesprächspsychotherapie eingesetzt, um die altersspezifischen Ziele, Ressourcen, Erwartungen sowie Defizite, als auch Belastungen (z. B. Verluste) und Konflikte [41, 42] der Patientin noch flexibler und wirksamer erreichen zu können.

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

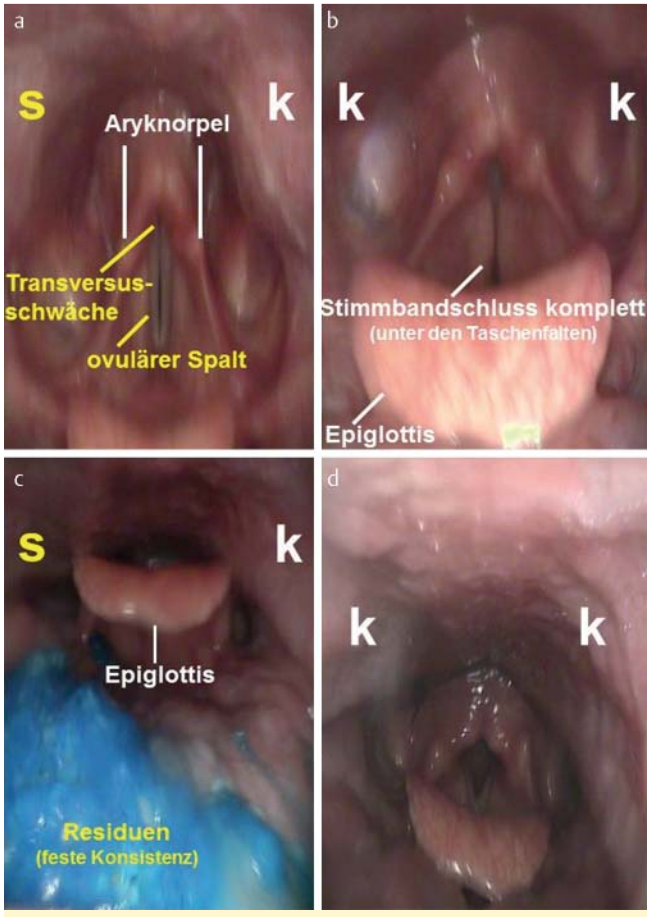

Abb. 3 Fiberendoskopische Evaluation des Schluckaktes (FEES) während des neuropathischen Larynx irritable (**a, c**) und während der Symptomremission ein Dreivierteljahr später (**b, d**). **a, b** während der Phonation und **c, d** nach Schluckversuch von blauen Testkonsistenzen (flüssig/breiig/fest). Die Pathologika sind gelb markiert. Bei einem regelgerechten Schluckakt lassen sich normalerweise keine blauen Testkonsistenzen als Residuen in den pharyngealen und laryngealen Bereichen erkennen (**d**) im Gegensatz zu den Verhältnissen mit schlaffen (s) Pharynxkonstriktoren in der rechten Pharynxhälfte (**c**). Auf der linken Seite (**a, c**) sind die Pharynxkonstriktoren adäquat angespannt (k) wie auch wieder auf beiden Seiten (**b, d**) während der Remission der subjektiven Beschwerden des Larynx irritable unter der pharmakologischen Behandlung mit Gabapentin, Folsäure, Vitamin-B12 und Levothyroxin sowie normalisierter Glukosetoleranz. Die pathologischen Veränderungen in **a** können auf eine Störung des R. externus des N. laryngeus superior (ovulärer Spalt, Schwäche der Pharynxkonstriktoren) und des N. laryngeus inferior (Transversusschwäche) hinweisen – Letztere würde auch die gefundene Hypästhesie auf der rechten Seite erklären.

einer eher kleinen Struma nodosa in der Schilddrüsensonografie wurde weiterhin von einem psychogenen Husten ausgegangen. Untypisch für einen psychogenen Husten besserten Imaginationsübungen, Atemmeditation, Entspannungstraining und Sprachtherapie den Husten jedoch nicht nachhaltig [7, 43]. Auch war das Vorkommen von Hustenattacken aus dem Schlaf heraus eher ungewöhnlich für eine psychogene Genese [7].

Daraufhin wurde die Stufendiagnostik um die apparative Schluckdiagnostik (VFS, FEES) erweitert. Dabei gab es keine Hinweise auf eine zugrunde liegende Penetration oder Aspiration. Allerdings fanden sich deutliche Hinweise auf eine reduzierte Sensomotorik in der pharyngealen Phase des Schluckaktes (s. Zusatzdiagnostik), sodass eine Neuropathie des N. vagus oder seiner Kehlkopfäste nahelag. Auch die im 24-h-EKG gefundene eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität würde diese Annahme stützen. In der Literatur wurden Behandlungserfolge mit Amitriptyllin oder Gabapentin beschrieben [36 – 38, 44] (▶ **Abb. 2**). In der Tat verschwand der chronische Husten inklusive der Begleitsymptomatik (Globus pharyngeus, Räusperzwang, Dysphonie) unter Gabapentin (100 -100-100 – 300 mg) innerhalb von 14 Tagen.

Bezüglich der Struma erfolgte eine Behandlung mit Levothyroxin. Der Glukosetolerenzstörung wurde mit Gewichtsreduktion und körperlichem Training begegnet und gegen die Hyperhomozysteinämie wurde eine Substitution mit Vitamin B12 und Folsäure begonnen.

Um die Berechtigung des „Off-label"-Einsatzes von Gabapentin zu untermauern, wurde ein Absetzversuch durchgeführt. Innerhalb von einer Woche nach dem Absetzen von Gabapentin traten Globus pharyngeus und Räusperzwang wieder auf, bevor dann auch die Reizhustenattacken und die intermittierende Dysphonie wiederkamen. Unter Gabapentin verschwand diese Symptomatik erneut weitgehend. Nachdem damit eine Behandlungsoption für ihren quälenden chronischen Husten existierte, wirkte die Patientin auch psychisch so weit stabilisiert und belastbar, dass die Behandlung im ambulanten Rahmen fortgesetzt werden konnte. Der anhand einer visuellen Analogskala (0 – 10 Punkte) gemessene Leidensdruck der Patientin reduzierte sich unter Gabapentin schließlich von 8 auf 1, wobei die Bewertung 1 durch eine Anmutung eines Globus pharyngeus v. a. in psychischen oder körperlichen Stresssituationen [35] zustande kam, der psychotherapeutisch im weiteren Verlauf als „Helfer" im individuellen Stressmanagement positiv umgedeutet werden konnte.

poststationär

Nach 2 und 4 Monaten stabiler Besserung wurden erneute Absetzversuche von Gabapentin mit Wiederauftreten der laryngealen Reizsymptome beantwortet. Im folgenden Jahr traten unter Gabapentin keine Hustenattacken oder Begleitsymptome mehr auf. Abhängig von Anspannung und Tagesmüdigkeit variierte die wirksame Gabapentin-Dosis zwischen 500 und 1200 mg pro Tag. In diesem Dosisbereich[5] wurde Gabapentin gut vertragen und führte

[5] Der Plasmaspiegel der Patientin lag mit 4x300 mg/Tag Gabapentin bei 8,9 µg/l, wobei ein therapeutischer Bereich zwischen 2 und 20 µg/l angenommen wird [45]. Darüber steigt die Wahrscheinlichkeit von dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen, die in erster Linie zentraler (Verwirrtheit, Müdigkeit, Schwindel, Ataxie, Bewegungsstörungen, Doppelbilder, verschwommenes Sehen, Mundtrockenheit) [46]), und seltener hämatologischer (Neutropenie, Thrombozytopenie) [47], hepatologischer (toxische Hepatopathie) [47] oder nephrologischer (Nierenversagen) [48] Natur sein können. Periphere Ödeme [46] treten insbesondere bei übergewichtigen oder älteren Frauen häufiger auf und reagieren in gut der Hälfte der Fälle nicht auf eine Dosisreduktion. Manchmal hilft eine Umstellung auf ein anderes Gabapentinoid (Pregabalin) (eigene Beobachtung, U.B.). Bei älteren Menschen wird ein vorsichtigeres Eindosieren und eine geringere Zieldosis empfohlen (etwa 50 % der bei Erwachsenen ≤ 65 Jahren gegen Neuropathien und epileptische Erkrankungen empfohlenen 900 – 3600 mg/Tag mit einer Startdosis im Bereich von 300 – 900 mg/Tag [49]). Diese Empfehlung beruht auf der ausschließlich renalen Elimination von Gabapentin, die bei Älteren um 30 – 50 % niedriger im Vergleich zu Jüngeren gefunden wurde [50]. Eine Anpassungsempfehlung der Gabapentindosis anhand der Kreatinin-Clearance oder bei Hämodialyse-Patienten ist z. B. in der Fachinformation [51] gegeben. Blutbild, Leber- und Nierenwerte unserer Patientin wurden alle 3 Monate kontrolliert und verschlechterten sich unter der Pharmakotherapie nicht. Auch trat unter der Gabapentin-Behandlung bei der Patientin weder die Suizidalität noch die Depression erneut auf, zumal auch bei Älteren die Gabe von Antikonvulsiva (inklusive Gabapentin) mit dem Auftreten von suizidalem Verhalten assoziiert wurde [52]. Auch darüber sollten Patienten wie Angehörige aufgeklärt und bei den ambulanten Visiten befragt werden.

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

nicht zu Beinödemen. Temperaturerhöhungen, Schluckbeschwerden, Bronchitiden oder Pneumonien traten bisher nicht auf.

In diesem Zusammenhang soll erwähnt werden, dass „stille" Speichelaspirationen (Aspirationen, die keinen Hustenreflex auslösen) – die im Schlaf in geringem Ausmaß auch bei Gesunden vorkommen dürfen [53] – vermehrt bei Patienten mit einem Diabetes mellitus und Älteren nachgewiesen wurden [53] und für deren Anfälligkeit für Pneumonien mitverantwortlich sein sollen [53]. Als Ursache wird eine zunehmende Verzögerung und Schwächung des Schluckreflexes angenommen, was mit fortgeschrittenem Alter und Diabetes mellitus verknüpft ist [54].

Der Schlaf blieb weiterhin ungestört, wobei vorher mehrere schrittweise durchgeführte Entzugsversuche von Zopiclon zu einer hartnäckig persistierenden Durchschlafstörung führten. Parallel zu alternativen Medikationen (Pipamperon, Melperon, Promethazin) verschlechterte sich schnell die Glukosetoleranzstörung wieder, sodass Zopiclon 7,5 mg weiterverordnet wurde, zumal keine Hinweise auf eine diesbezügliche Suchterkrankung gefunden und die hartnäckige Schlafstörung vorher auch durch nicht-benzodiazepinartige Medikamente (Baldrian, Trazodon, Mirtazapin, Opipramol) und schlafhygienische Maßnahmen nicht gebessert werden konnte. Der Blutdruck wurde normoton unter 5 mg Bisoprolol. Erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte traten nach beabsichtigter Gewichtsreduktion um 5 kg (BMI 26,4) und gebessertem Antrieb [55] außer während der Zopiclon-Entzugsversuche[6] schließlich nicht mehr auf. Aufgrund der Hyperhomocysteinämie erfolgte eine fortlaufende Substitution mit Folsäure und weiteren B-Vitaminen [57]. Wegen der Struma wurden 50 µg Levothyroxin verordnet.

Bemerkenswerterweise verbesserte sich die Funktionsprüfung in der FEES deutlich (jetzt vollständiger Stimmbandschluss, keine Transversusschwäche und keine Schwäche der Pharynxkonstriktoren mehr) und auch die pharyngolaryngeale Sensibilitätsstörung war nicht mehr nachweisbar bei jetzt normalem Sekretstatus, wie die nach einem Dreivierteljahr durchgeführte Kontrolluntersuchung zeigte (**Abb. 3b, d**). Die sensomotorische Polyneuropathie der unteren Extremitäten und die Struma blieben unverändert.

Diskussion

Mittels der aufwendigen Zusatzdiagnostik und der probatorischen längeren hochdosierten Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer sind übliche und auch viele weniger übliche Ursachen des chronischen Hustens im Vorfeld und während der stationären Behandlung leitliniengerecht [2] ausgeschlossen worden. Mehrere Faktoren ließen jedoch an der rein psychischen Genese des chronischen Hustens zweifeln:

- direktes Auftreten im Anschluss an eine längere Erkältung
- Einbettung in weitere Symptome der laryngealen Hyperreagibilität
- erstmaliges Auftreten im höheren Alter
- Hustenattacken auch aus dem Schlaf heraus
- Persistenz trotz Remission der schweren depressiven Episode
- keine nachhaltige Besserung trotz gezielter Psychotherapie und Sprachtherapie

Deshalb wurde die Zusatzdiagnostik um die apparative Schluckdiagnostik (VFS/FEES) erweitert. Die damit gefundenen motorischen Auffälligkeiten (Schluckfunktionsstörung) wären mit dem fortgeschrittenen Lebensalter vereinbar [54]. Dies traf allerdings nicht für die in der FEES gefundene verminderte Mechanosensitivität im rechten unteren Pharyngolarynx gegenüber links und den vermehrten Mucus zu. Anatomisch ist in diesem Zusammenhang interessant, dass der rechte N. laryngeus recurrens direkt hinter der Schilddrüse verläuft, die bei unserer Patientin vergrößert ist. Jedoch ist der Ramus internus des N. laryngeus superior, der durch die Membrana thyrohyoidea (Larynxhalteapparat) verläuft, für die sensible Versorgung der Larynxregion oberhalb der Stimmlippen verantwortlich [31], die am ehesten mit dem bei der Patientin betroffenen Gebiet übereinstimmt. Kürzlich wurden bei 42 % von 33 untersuchten Patienten mit einer Struma (26,9 ± 14,8 ml) klinische Hinweise auf eine sensorische laryngeale Neuropathie gefunden [23]. Bei altersnormalisierten Kontrollen ohne Struma (N = 25) fanden sich signifikant weniger klinische Hinweise auf diese Neuropathie (12 %, p = 0,02). Dies legt zum einen nahe, dass mechanische Irritationen zumindest des N. laryngeus recurrens an der Pathogenese beteiligt sein könnten, zum anderen aber auch, dass noch weitere Ursachen (z. B. postvirale, Mikroaspiration von Magensäure) infrage kommen, wie das Vorkommen auch bei der Population ohne Struma zeigte [23, 24]. Außerdem sind Neuropathien des N. laryngeus superior, aber auch des N. laryngeus recurrens per LEMG bei Patienten mit laryngealer Hyperreagibilität nachgewiesen worden [44].

Neben der Struma liegen bei der Patientin noch 3 weitere Faktoren vor, die die Diagnose einer laryngealen Neuropathie unterstützen:

1. Das Auftreten der Beschwerden nach einer längeren Erkältung kann auf eine postvirale Komponente hinweisen [14].
2. Schon eine pathologische Glukosetoleranz reicht aus, um die Entwicklung einer Polyneuropathie zu fördern [58 – 60]. In diesem Zusammenhang wurden auch bei Diabetikern vermehrte Hinweise auf einen Larynx irritable und eine sensorische laryngeale Neuropathie gefunden [15].
3. Einer Hyperhomocysteinämie werden neurotoxische Eigenschaften zugeschrieben [61], ggf. auch als Hinweis auf einen funktionellen intrazellulären Vitamin-B12- oder Folsäuremangel [57], der jedoch bei unauffälligen Werten von Holotranscobalamin, Methylmalonsäure und Folsäure im Serum [58] der Patientin nicht sicher nachgewiesen werden konnte. Ein Larynx irritable ist mit einem Vitamin-B12-Mangel verknüpft beschrieben worden [62].

Der Verdacht einer neuropathischen Ursache des *Larynx irritable* [13, 63, 64] wurde zusätzlich durch subklinische und elektrophysiologische Hinweise auf eine Polyneuropathie an den unteren Extremitäten und die eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität gestärkt.

Eine gezielte Literatursuche ergab, dass chronischer Husten sowohl mit Hyperästhesie als auch mit Hypästhesie der laryngealen Mucosa verbunden sein kann [24]. Passend zum eingangs vorgestellten Hypersensitivitätskonzept des *Larynx irritable* wurde auch eine reduzierte mechanische Empfindlichkeit der laryngealen Mucosa eng verknüpft mit Symptomen wie Globusgefühl, Räuspern, verstärkter pharyngealer Schleimproduktion, chronischem Husten und Laryngospasmus beschrieben [24], was auf

[6] *Da unter dieser Polypharmazie bei der Patientin kein erhöhtes Sturzrisiko beobachtet und auch keine anderen beeinträchtigenden Nebenwirkungen (außer Mundtrockenheit und leichter Tagesmüdigkeit – dann Dosisreduktion von Gabapentin) angegeben wurden, gingen wir auf den Wunsch der Patientin ein, Zopiclon trotz Listung in der PRISCUS-Liste*[56] *beizubehalten. Denn der Leidensdruck der Patientin während der durch Alternativmaßnahmen nicht ausreichend erreichbaren, anamnestisch langjährig vorbestehenden Schlafstörung nahm ohne Zopiclon immer mehr zu (auf der visuellen Analogskala 0 – 10:schliesslich bis zum Schweregrad 7).*

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

eine zentrale Übersteuerung des Hustenreflexes hindeutet, um Aspirationen sicher zu vermeiden [24].

Somit konnte der zunächst psychogen imponierende chronische Husten der Patientin am ehesten auf einen neuropathischen *Larynx irritable* zurückgeführt werden. In der Literatur finden sich in mehreren Fallberichten symptomatische Behandlungserfolge mit Gabapentinoiden (Response-Rate 50 – 80 %) [24, 37, 38, 44]. Auch im vorgestellten Fall wirkte Gabapentin schnell und gut ohne Hinweise auf eine Toleranzentwicklung. Mehrere Absetzversuche untermauerten die Wirksamkeit. Eine größere Kohortenstudie konnte mittlerweile auch bestätigen, dass der *Larynx irritable* bei chronischem Husten weit verbreitet ist (44 % bei N = 372) [3], sodass eine erste randomisierte Studie zur Behandlung des therapieresistenten chronischen Hustens durchgeführt wurde, die bestätigte, dass Gabapentin beim chronischen Husten mit Begleitsymptomen eines *Larynx irritable* signifikant besser wirkte als Placebo (N = 62, p = 0,004) [37, 38] und in einer täglichen Dosis von 1800 mg bei dieser Population auch gut verträglich war (tolerable Nebenwirkungen hauptsächlich: Müdigkeit und Übelkeit) [37, 38] (**Abb. 2**).

Der pharmakodynamische Wirkort der Gabapentinoide scheint in den zentralen Schaltstellen des Hustenreflexes bzw. weiter kortikal zu liegen, da diese im Tierexperiment keinen Einfluss auf die periphere Sensitivierung durch Capsaicin hatten [11, 38]. Auch die Wirksamkeit von Gabapentin auf Positivsymptome (Hypersensitivitätssymptome)[7] des chronischen neuropathischen Schmerzes wird durch Modulationen der GABA-ergen Neurotransmission und/oder spannungsabhängigen Calcium-Kanäle in zentralen Schaltstellen des Rückenmarks, Mittelhirns, Thalamus, sensorischen Kortex und/oder der Insula erklärt [68, 69]. Erwähnenswert sind erste Befunde, die auf eine Wirksamkeit des GABA-B-Rezeptor-Agonisten Baclofen sowohl beim chronischen Husten als auch bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit hinweisen [17] (**Abb. 2**).

Auffällig ist, dass chronische laryngopharyngeale Schmerzsyndrome (z. B. Neuralgien) offenbar nicht bei laryngealer Hyperreagibilität beschrieben sind [3, 38] mit Ausnahme von 2 Fallberichten mit laryngealem Herpes zoster [70]. Eine Aufrüstung innerhalb des lebens- und arterhaltenden unmittelbaren Schutzsystems des Organismus vor Aspiration bzw. des dranghaften Abhustens schädlicher Eindringlinge (Viren etc.) oder Noxen könnte eine biologische Aufgabe des *Larynx irritable* sein, der im Sinne eines überempfindlichen Alarmsystems schon bei leichter Schädigung oder registrierter Überbelastung des Schutzsystems anspringt, indem er schon „vorsorglich" auf unspezifische Reize reagiert oder attackenförmig spontanes Abhusten fördert. Wenn dies so wäre, müsste unter der erfolgreichen Behandlung des *Larynx irritable* mit Pneumonien beispielsweise durch vermehrte „stille" Speichelaspirationen [53] gerechnet werden, was bisher weder in der Literatur beschrieben wurde noch bei der Patientin vorkam.

Parallel zur Remission des chronischen Hustens unter Gabapentin besserte sich sogar der Befund in der FEES, wobei die Autoren dazu 3 Erklärungen anbieten. Erstens: Ein zusätzlicher Faktor (Vitamin B12 oder Folsäure bzw. Optimierung der glykämischen Kontrolle) verbesserte zumindest die laryngeale neuropathische Komponente[8]. Zweitens: Die häufigen Hustenattacken hatten einen größeren Anteil an den gefundenen funktionellen Defiziten im Schluckakt und erzeugten z. B. eine funktionsrelevante mechanische Irritation des Ramus internus des N. laryngeus superior oder seiner Blutversorgung in der Membrana thyrohyoidea des Larynx. Drittens: Die in der FEES gefundene Abschwächung der Mechanosensibilität (Hypästhesie) in der pharyngolaryngealen Schleimhaut war ein Artefakt, beruhend auf untersucherabhängigen Schwankungen bezüglich der Genauigkeit der Methode [32]. Allerdings wurden im präsentierten Fall beide FEES durch das gleiche Team (M.S. & H.G.) durchgeführt. Limitiert ist die hier gestellte Diagnose eines neuropathischen *Larynx irritable* durch den Verzicht auf weitere Elektrophysiologie (LEMG und SELSAP) [12, 33], die aktuell noch wenigen speziellen diagnostischen Zentren oder HNO-Praxen vorbehalten ist. Unterstützt wird die Diagnose durch rückläufige motorische Auffälligkeiten in der FEES wie ovulärer Spalt und Schwäche der Pharynxkonstriktoren (Ramus externus des N. laryngeus superior) sowie Transversusschwäche (N. laryngeus inferior).

Take Home Message

Bevor ein quälender chronischer Husten anhand der leitliniengerechten somatischen Ausschlussdiagnostik und ICD-10-kompatibel als psychogen (somatoform = ICD-10: F45.8 oder dissoziativ = ICD-10: F44.8) eingeschätzt wird, sollte nach Hinweisen auf einen *Larynx irritable* (chronischer Husten, Engegefühl in der Brust, Globus pharyngeus, ständiges Räuspern, verstärkte Schleimproduktion, Dysphonie, Laryngospasmus und ggf. Dysphagie) gesucht werden, da dieser beispielsweise mit Gabapentin gut behandelbar ist.[9]

Institute

[1] Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik; Evangelisches Krankenhaus Castrop-Rauxel, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen
[2] Stimm- und Sprachtherapie/Logopädie, Evangelisches Krankenhaus Castrop-Rauxel, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen
[3] Klinik für Neurologie und Schluckambulanz, Evangelisches Krankenhaus Castrop-Rauxel, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen

Interessenkonflikt: U. Bonnet erhielt Honorare für Vorträge und Fortbildungsveranstaltungen von den Firmen Actelion, Bristol-

[7] Gabapentinoiden wird eine gewisse anxiolytische Wirkung zugeschrieben, die sich aktuell z. B. in der Indikation zur Behandlung der generalisierten Angststörung für Pregabalin [65] abbildet. Für Gabapentin existiert eine solche Indikation nicht. Jedoch werden für Gabapentin wiederholt einzelne Fallberichte mit Wirksamkeitsnachweisen aus dem Umfeld von chronifizierten Angsterkrankungen berichtet [66, 67], sodass auch über einen anxiolytischen Mechanismus eine positive Beeinflussung von somatoformen/funktionellen Störungen denkbar wäre, da Angsterkrankungen zum komorbiden Hof dieser Störungen gehören [6, 8]. Allerdings wäre auch hier der wirksame Weg über eine Dämpfung der Hypersensitivität zu diskutieren.

[8] Eine Small-Fibre"-Neuropathie (hier vermutet im Bereich der laryngealen Vagusäste) würde von der Abnahme schädigender Einflüsse eher profitieren als eine strukturelle Schädigung von „Large-Fibres" (hier gefunden im Bereich der unteren Extremitäten) [59, 60].

[9] Cave: iatrogene Fixierung bei konversionsneurotischen (dissoziativen) Patienten [71], die eine psychogene (Mit)-Ursache für ihr Leiden zunächst a prori ablehnen. Deshalb wird generell eine Einbindung der Psychopharmakotherapie in ein interdisziplinäres und multimodales Therapiekonzept empfohlen (zunächst Anerkennung des Leidensdruckes inklusive der psychosozialen Konsequenzen, Psychoedukation, Entspannungstherapie, symptomorientierte trainierende Verfahren wie Logo- oder Physiotherapie, positive Körperwahrnehmung bzw. suggestiv-hypnotherapeutische Verfahren) – mit dem Ziel, eine Motivation für eine ambulante Richtlinienpsychotherapie oder Gesprächspsychotherapie aufzubauen, wobei systematische kontrollierte Therapiestudien bezüglich dissoziativer Störungen bisher noch nicht vorliegen und deshalb hierzu noch keine evidenzbasierten differentialtherapeutischen Standards empfohlen werden können [72].

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

Myers Squibb, Esparma, GlaxoSmithKline, Lilly, Lundbeck, Merz, Otsuka und Servier. Für die Durchführung einer klinischen Anwendungsbeobachtung erhielt er Zuwendungen auf ein Drittmittelkonto von Servier. Persönliche Honorare erhielt er für das Verfassen von CME-Artikeln in der Zeitschrift „Info Neurologie & Psychiatrie“ über die Diagnostik und Behandlung des Cannabisentzugssyndroms bzw. das Abhängigkeitspotenzial von Propofol. Die weiteren Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1 *Morice A*, *Kastelik J*. Cough 1: Chronic cough in adults. Thorax 2003; 58: 901 – 907
2 *Kardos P*, *Berck H*, *Fuchs KH et al.* Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten. Pneumologie 2010; 64: 336 – 373 http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Leitlinien/leitlinie_akuter_u_chronischer_husten.pdf?cntmark, zuletzt abgerufen am 24.5.2015
3 *Bucca CB*, *Bugiani M*, *Culla B et al.* Chronic cough and irritable larynx. J Allerg Clin Pharmacol 2011; 127: 412 – 419
4 *Prakash UBS*. Uncommon causes of caugh. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129: 206S – 219S
5 *Dilling H*, *Freyberger F*. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. WHO: Huber; 2006
6 *Hausteiner-Whiele C*, *Schäfert R*, *Häuser W et al.* Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden. AWMF-Reg.-Nr. 051-001 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-001l_S3_Nicht-spezifische_funktionelle_somatoforme_Koerperbeschwerden_2012-04.pdf 2011, zuletzt abgerufen am 08.08.15
7 *Haydour Q*, *Alahdab F*, *Farah M et al.* Management and Diagnosis of Psychogenic Cough, Habit Cough, and Tic Cough. A Systematic Review Chest 2014; 146: 365 – 372
8 *Schaefert R*, *Hausteiner-Wiehle C*, *Häuser W et al.* Klinische Leitlinie. Nicht-spezifische, funktionelle und somatoforme Körperbeschwerden. Dtsch Arztebl 2012; 109: 803 – 813
9 *Morrison M*, *Rammage L*, *Emami AJ*. The irritable larynx syndrome. J Voice 1999; 13: 447 – 455
10 *Song WJ*, *Chang YS*, *Morice AH*. Changing the paradigm for cough: does ‘cough hypersensitivity’ aid our understanding? Asia Pac Allergy 2014; 4: 3 – 13
11 *Chung KF*. Chronic ‘cough hypersensitivity syndrome’: a more precise label for chronic cough. Pulm Pharmacol Ther 2011; 24: 267 – 271
12 *Altman KW*, *Noordzij JP*, *Rosen CA et al.* Neurogenic cough. Laryngoscope 2015; 125: 1675 – 1681
13 *Chung KF*. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. J Thorac Dis 2014; 6 (Suppl 7): S699 – S707
14 *Tatar EC*, *Ocal B*, *Korkmaz H et al.* Postviral Vagal Neuropathy: What Is the Role of Laryngeal Electromyography in Improving Diagnostic Accuracy? J Voice 2014, pii: S0892-1997(14)00222-7 DOI: 10.1016/j.jvoice.2014.10.006 [Epub ahead of print]
15 *Hamdan AL*, *Dowli A*, *Barazi R et al.* Laryngeal sensory neuropathy in patients with diabetes mellitus. J Laryngol Otol 2014; 128: 725 – 729
16 *Sant’Ambrogio G*, *Widdicome J*. Reflexes from airway rapidly adapting receptors. Resp Physiol 2001; 125: 33 – 45
17 *Dinh QT*, *Heck S*, *Le DD et al.* Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von chronischem Husten: Neuronale Reflexe und Antitussiva. Pneumologie 2013; 67: 327 – 334
18 *Canning BJ*, *Chang AB*, *Bolser DC et al.* Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. Chest 2014; 146: 1633 – 1648
19 *Narula M*, *McGovern AE*, *Yang SK et al.* Afferent neural pathways mediating cough in animals and humans. J Thorac Dis 2014; 6 (Suppl 7): S712 – S719
20 *Tosun E*, *Topaloğlu O*, *Akkalyoncu B*. As a rare cause of drug-induced cough: topiramate. Acta Neurol Belg 2012; 112: 217 – 220
21 *Ozkan M*, *Dweik R*, *Ahmad M*. Drug-induced lung disease. Cleve Clin J Med 2001; 68: 789 – 795
22 *Drent M*, *Singh S*, *Gorgels AP et al.* Drug-induced pneumonitis and heart failure simultaneously associated with venlafaxine. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 958 – 961
23 *Hamdan AL*, *Jabour J*, *Azar ST*. Goiter and laryngeal sensory neuropathy. Int J Otolaryngol 2013, 765265 DOI: 10.1155/2013/765265
24 *Cobeta I*, *Pacheco A*, *Mora E*. The role of the larynx in chronic cough. Acta Otorrinolaringol Esp 2013; 64: 363 – 368
25 *Chung KF*. NMDA and GABA receptors as potential targets in cough hypersensitivity syndrome. Curr Opin Pharmacol 2015; 22: 29 – 36
26 *Woolf CJ*. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain 2011; 152 (Suppl 3): S2 – S15
27 *Kerstman E*, *Ahn S*, *Battu S et al.* Neuropathic pain. Handb Clin Neurol 2013; 110: 175 – 187
28 *De Ridder D*, *Elgoyhen AB*, *Romo R et al.* Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. PANS 2011; 108: 8075 – 8080
29 *Nijs J*, *Meeus M*, *Van Oosterwijck J et al.* In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. Eur J Clin Invest 2012; 42: 203 – 212
30 *Silvestre FJ*, *Silvestre-Rangil J*, *López-Jornet P*. Burning mouth syndrome: a review and update. Rev Neurol 2015; 60: 457 – 463
31 Wikibooks. Topografische Anatomie: Hals: Kehlkopf. https://de.wikibooks.org/wiki/Topografische_Anatomie:_Hals:_Kehlkopf, zuletzt abgerufen am 24.5.15
32 *Prosiegel M*, *Weber S*. Dysphagie. Diagnostik und Therapie – Ein Wegweiser für kompetentes Handeln. Berlin: Springer-Verlag; 2009
33 *Bock JM*, *Blumin JH*, *Toohill RJ et al.* A new noninvasive method for determination of laryngeal sensory function. Laryngoscope 2011; 121: 158 – 163
34 *Klenn K*, *Hess MM*. Vocal Cord Dysfunction: Eine wichtige Differenzialdiagnose zum Asthma bronchiale. Dtsch Arztebl 2008; 105: 699 – 704
35 *Hoy F*, *Ribeiro M*, *Anderson J et al.* Work-associated irritable larynx syndrome. Occup Med (Lond) 2010; 60: 546 – 551
36 *Halum SL*, *Sycamore DL*, *McRae BR*. A new treatment option for laryngeal sensory neuropathy. Laryngoscope 2009; 119: 1844 – 1847
37 *Ryan NM*, *Birring SS*, *Gibson PG*. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 2012; 380: 1583 – 1589
38 *Ryan NM*. A review on the efficacy and safety of gabapentin in the treatment of chronic cough. Expert Opin Pharmacother 2015; 16: 135 – 145
39 *Hamilton M*. A rating scale for depression. J Neurol Neurochirurg Psychiat 1960; 23: 56 – 62
40 Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) – Instructions for the Clinician 2015. http://imaging.ubmmedica.com/all/editorial/psychiatric-times/pdfs/clinical-scales-ham-d-instructions.pdf zuletzt abgerufen am 12.8.2015
41 *Wilson KC*, *Mottram PG*, *Vassilas CA*. Psychotherapeutic treatments for older depressed people. Cochrane Database Syst Rev 2008, CD004853
42 *Gould RL*, *Coulson MC*, *Howard RJ*. Efficacy of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders in older people: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 218 – 229
43 *Khalil HS*, *Reddy VM*, *Bos-Clark M et al.* Speech therapy in the treatment of globus pharyngeus: how we do it. Clin Otolaryngol 2011; 36: 388 – 392
44 *Lee B*, *Woo P*. Chronic cough as a sign of laryngeal sensory neuropathy: diagnosis and treatment. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005; 114: 253 – 257
45 *Hiemke C*, *Baumann P*, *Bergemann N et al.* AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195 – 235
46 *Bockbrader HN*, *Wesche D*, *Miller R et al.* A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet 2010; 49: 661 – 669
47 *Fuzier R*, *Serres I*, *Guitton E et al.* Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin: a review of the French pharmacovigilance database. Drug Saf 2013; 36: 55 – 62
48 *Torregrosa-de Juan E*, *Olagüe-Díaz P*, *Royo-Maicas P et al.* Acute renal failure due to gabapentin. A case report and literature. Nefrologia 2012; 32: 130 – 131
49 *Perucca E*, *Dulac O*, *Shorvon S et al.* Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy. Dosage optimization. CNS Drugs 2001; 15: 609 – 621
50 *Italiano D*, *Perucca E*. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 627 – 645
51 Fachinformation Neurontin®. http://www.fachinfo.de/pdf/006833, zuletzt abgerufen am 28.08.2015

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

52 *Pugh MJ*, *Copeland LA*, *Zeber JE et al.* Antiepileptic drug monotherapy exposure and suicide-related behavior in older veterans. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 2042 – 2047
53 *Ramsey D*, *Smithard D*, *Kalra L.* Silent aspiration: what do we now? Dysphagia 2005; 20: 218 – 225
54 *Bhutto A*, *Morley JE.* The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008; 11: 651 – 660
55 *Rockette-Wagner B*, *Edelstein S*, *Venditti EM.* Diabetes Prevention Program Research Group. *et al.* The impact of lifestyle intervention on sedentary time in individuals at high risk of diabetes. Diabetologia 2015: 1198 – 1202
56 *Holt S*, *Schmiedl S*, *Thürmann PA.* Potentiell inadäquate Medikation für ältere Menschen: die PRISCUS-Liste. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 543 – 551
57 *Herrmann W*, *Lorenzl S*, *Obeid R.* Hyperhomocysteinämie und B-Vitaminmangel bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Fortschr Neurol Psychiatr 2007; 75: 515 – 527
58 *Heuß D*, *Haupt F*, *Kuntzer T et al.* Diagnostik bei Polyneuropathien. In: Diener HC, Weimar C (Hrg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-067l_S1_Polyneuropathien_Diagnostik_2012_1.pdf zuletzt abgerufen am 24.5.2015
59 *Papanas N*, *Ziegler D.* Polyneuropathy in impaired glucose tolerance: is postprandial hyperglycemia the main culprit? A mini-review. Gerontology 2013; 59: 193 – 198
60 *Rajabally YA.* Neuropathy and impaired glucose tolerance: an updated review of the evidence. Acta Neurol Scand 2011; 124: 1 – 8
61 *Savage S*, *Ma D.* The neurotoxicity of nitrous oxide: the facts and “putative” mechanisms. Brain Sci 2014; 4: 73 – 90
62 *Bucca CB*, *Culla B*, *Guida G et al.* Unexplained chronic cough and vitamin B-12 deficiency. Am J Clin Nutr 2011; 93: 542 – 548
63 *Meyer S*, *Ptok M.* Laryngeale Neuropathie und “irritable larynx syndrome”: Synonyme oder differente Entitäten? Laryngo-Rhino-Otol 2012; 91: 617 – 624
64 *Bastian RW*, *Vaidya AM*, *Delsupehe KG.* Sensory neuropathic cough: a common and treatable cause of chronic cough. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 135: 17 – 21
65 *Martinotti G*, *Lupi M*, *Sarchione F et al.* The potential of pregabalin in neurology, psychiatry and addiction: a qualitative overview. Curr Pharm Des 2013; 19: 6367 – 6374
66 *Joos AA*, *Zeeck A.* Gabapentin in Somatoform and Panic Disorder. J Clin Psychopharmacol 2013; 33: 140 – 142
67 *Blanco C*, *Bragdon LB*, *Schneier FR et al.* The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16: 235 – 249
68 *Abdi S*, *Lee DH*, *Chung JM.* The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin, and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. Anesth Analg 1998; 87: 1360 – 1366
69 *Governo RJ*, *Morris PG*, *Marsden CA et al.* Gabapentin evoked changes in functional activity in nociceptive regions in the brain of the anaesthetized rat: an fMRI study. Br J Pharmacol 2008; 153: 1558 – 1567
70 *Ling B*, *Novakovic D*, *Sulica L.* Cough after laryngeal herpes zoster: a new aspect of post-herpetic sensory disturbance. J Laryngol Otol 2014; 12: 209 – 211
71 *Bhatia MS*, *Chandra R*, *Vaid L.* Psychogenic cough: a profile of 32 cases. Int J Psychiatry Med 2002; 32: 353 – 360
72 *Fricke-Neef C*, *Spitzer C.* Konversionsstörungen. Nervenarzt 2013; 84: 395 – 406

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