

Ein neuer Therapieansatz für Dystussie und Atussie bei neurogener Dysphagie: Wirkung von aerosolisiertem Capsaicin auf den Spitzenhustenfluss

[Eliane Lüthi-Müller](#), [Jan Kool](#), [Veit Mylius](#) & [Paul Diesener](#)

[Dysphagia](#) (2022)

Abstrakt

Schlucken und Husten sind entscheidende Bestandteile des Atemwegsschutzes. Bei Patienten mit neurogener Dysphagie (ND) liegt eine hohe Prävalenz von Dystossie (gestörter Husten) und Atussie (Abwesenheit von Husten) vor. Infolgedessen nimmt die Fähigkeit, angesaugtes Material aus den Atemwegen zu erkennen und zu entfernen, ab, was die mit ND verbundenen Folgeerscheinungen, einschließlich Aspirationspneumonie, einer der Haupttodesursachen bei ND, verschlimmert. Diese kontrollierte Interventionsstudie zielte darauf ab, die Hustenreaktion auf aerosolisiertes Capsaicin (AC) bei Patienten mit ND zu quantifizieren und das Potenzial von AC als therapeutisches Instrument bei der Behandlung von ND-bedingter Dystossie und Atussie zu bewerten. Darüber hinaus schlagen wir eine neuartige Applikationsmethode vor, mit der eine AC-Behandlung zu Hause durchgeführt werden kann. Spirometrie wurde verwendet, um den maximalen Spitzenhustenfluss (PCF) von freiwilligem Husten (Husten auf Befehl) und reflexivem Husten (Husten sekundär zur pharyngealen Exposition gegenüber AC) bei 30 Probanden mit und 30 ohne ND zu messen. Das Capsaicin-Aerosol wurde durch Zugabe von 1-10 Tropfen flüssigem Cayenne-Extrakt (1,5-2% Capsaicin) zu 100 ml kohlensäurehaltigem Wasser (0,00075-0,001% bis 0,0075-0,01% Capsaicin) erzeugt. Die freiwillige PCF in der ND-Gruppe war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$), während es keinen signifikanten Unterschied in der *reflexiven* PCF gab ($p = 0,225$). Innerhalb der ND-Gruppe war die reflexive PCF signifikant höher als die freiwillige PCF ($p = 0,001$), während bei gesunden Kontrollen die reflexive PCF signifikant niedriger war ($p < 0,001$). Die Daten zeigen, dass AC die Wirksamkeit der tracheobronchialen Clearance bei ND-Patienten mit Dystossie und Atussie erhöhte, da es den Probanden ermöglichte, auf ihr

individuelles Hustenpotenzial zuzugreifen, das aufgrund einer neurologischen Störung vorhanden, aber unzugänglich ist.

Hintergrund

Atemwegsschutz ist die Fähigkeit, die Aspiration von fremdem oder körpereigenem Material in die Atemwege zu verhindern (Aspirationsprävention) und, wenn eine Aspiration auftritt, das Material zu erkennen und zu entfernen (Aspirationskorrektur). Es umfasst ein Kontinuum hochkoordinierter Verhaltensweisen, die vom Schlucken (primäres präventives Verhalten) bis zum Husten (primäres Korrekturverhalten) reichen [1, 2]. Defizite im Atemwegsschutz sind mit einer verminderten Lebensqualität und einem erhöhten Risiko für sofortige oder verzögerte Folgeerkrankungen wie Ersticken, Unterernährung, Dehydrierung und Aspirationspneumonie (AP) verbunden. Der anatomische Schwerpunkt der Aspirationsprävention ist der Pharynx, der sich im kaudalen Teil in die Speiseröhre posterior und den Kehlkopf anterior verzweigt und als Kanal für Luft und verschiedene Bolusmaterialien dient [3]. Wesentlich für die Minderung des Aspirationsrisikos, das mit dieser systemübergreifenden Verwendung verbunden ist, ist eine ausreichende pharyngeale Schluckfunktion, d.h. die Fähigkeit, den Bolus durch den Pharynx um den Kehlkopf und in die Speiseröhre zu bewegen, ohne dass Material in die Luftröhre und die Bronchien gelangt [4].

Pharyngealschlucken ist ein sensomotorisches Verhalten, das eine präzise gemusterte Abfolge motorischer Ereignisse umfasst, z. B. Glottalverschluss, Arytenoidadduktion und Epiglottalfaltung. Es erfordert eine Koordination mit der Atmung (z. B. Apnoe beim Schlucken) und anderen Prozessen wie der Vokalisation [3]. Es ist physiologisch komplex und anfällig für Fehlfunktionen. Daher ist Aspiration auch in gesunden Populationen keine Seltenheit. Schwere Komplikationen oder der Tod sind jedoch aufgrund des Aspirationskorrekturmechanismus, dessen primäres Verhalten Husten ist, relativ selten. Husten entfernt angesaugtes Material, indem es in größeren Atemwegen Hochgeschwindigkeitsscherkräfte und in kleineren Atemwegen Quetschwirkungen erzeugt [1]. Die Induktion erfolgt durch kortikal vermittelte freiwillige Aktivierung, auf Befehl oder durch bewusste Anstrengung (freiwilliger Husten) oder sekundär zur Stimulation mehrerer Arten von sensorischen Nerven, die die Atemwege in unterschiedlicher Dichte innervieren ([Reflexhusten](#)) [5].

Die Debatte über die genauen Subtypen primärer sensorischer Neuronen, die an der Hustenerzeugung und -modulation beteiligt sind, ist im Gange. In ihrem dual-sensorischen Neuronenmodell identifizieren Canning et al. chemosensitive, unmyelinisierte C-Faser-Nozizeptoren und myelinisierte A δ -Fasern, die für die meisten chemischen Mediatoren unempfindlich sind (außer schnellen pH-Änderungen), aber sehr empfindlich gegenüber mechanischen Reizen [6,7,8]. Husteninduzierende oder

tussigenische Reize umfassen angesaugte fremde oder intrinsisch erzeugte Materialien (z. B. Lebensmittel, Flüssigkeiten, Sputum, Mageninhalt), eingeatmete Partikel, Entzündungsmediatoren (z. B. Bradykinin) und Reizstoffe (z. B. Zitronensäure, aerosolisiertes Capsaicin) [5]. In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich unser Verständnis der Neurophysiologie des Atemwegsschutzes von Schlucken und Husten als separate reflexive Verhaltensweisen, die von separaten zentralen Mustergeneratoren (CPGs) im Hirnstamm ausgedrückt werden, zu einem Kontinuum hochkoordinierter Verhaltensweisen entwickelt, die über ein sensomotorisches Kontrollnetzwerk eng mit gemeinsamen neuronalen Substraten im Hirnstamm sowie in kortikalen und subkortikalen Regionen verbunden sind [2, 9,10,11]. Angesichts des Potenzials gemeinsamer neuronaler Schaltkreise ist es vernünftig anzunehmen, dass Krankheit und Schaden verteilte Auswirkungen haben [12]. Eine Folge davon kann die hohe Prävalenz von Dystossie (gestörter Husten) und Atussie (Abwesenheit von Husten) bei neurogener Dysphagie (ND) sein.

Die Atemwegsschutzdefizite, die mit dem Zusammentreffen von Schluck- und Hustenbeeinträchtigungen verbunden sind, können schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensqualität der Patienten haben [13,14,15,16,17,18]. Besonders besorgniserregend ist AP, eine der Haupttodesursachen in ND [19, 20]. Historisch gesehen wurde AP fast ausschließlich der Dysphagie-bedingten Aspiration zugeschrieben [7]. Dementsprechend haben sich die AP-Präventionsstrategien hauptsächlich auf die Verhinderung von Aspiration durch Verbesserung der Schlucksicherheit konzentriert. Während die Aspiration zweifellos eine Voraussetzung für die AP-Pathogenese ist, identifiziert eine wachsende Zahl von Literaturen eine gestörte Hustenfunktion als kritischen Faktor und folglich als klinisch relevantes therapeutisches Ziel.

Das Fehlen von Reflexhusten als Reaktion auf die Aspiration wird als stille Aspiration bezeichnet [21]. Dysphagische Patienten mit stiller Aspiration haben ein signifikant erhöhtes Risiko, an einer Lungenentzündung zu erkranken [22, 23]. Im Vergleich dazu entwickeln dysphagische Patienten mit ausreichender Hustenfunktion selten AP [24]. Dennoch sind protussive Therapien für diese Patientenpopulation minimal [25]. So untersuchten wir Methoden zur Behandlung von Dystossie und Atussie bei ND.

Frühere Studien haben Hustenbeeinträchtigungen bei ND eher sensorischen und kognitiven als motorischen Defiziten zugeschrieben [26]. Tatsächlich ist bekannt, dass einige reizende Chemikalien bei ND-Patienten mit Dystossie und Atussie leicht Husten auslösen und seit Jahrzehnten in der Diagnostik und Forschung verwendet werden, z. B. zur Messung der Hustenreflexempfindlichkeit, um Schluckstörungen zu

identifizieren oder das Risiko von AP zu bewerten [5, 27,28,29,30]. Ein bekanntes Beispiel für einen solchen Reizstoff ist Capsaicin, der scharfe Extrakt aus *Capsicum annuum* Früchten (Chilischoten), der in aerosolierter Form dosisabhängig und sicher Husten induziert. Es hat auch eine gute kurz- und langfristige Reproduzierbarkeit [31, 32]. Die Fähigkeit von aerosolisiertem Capsaicin (AC), Husten bei ND-Patienten mit Hustenbeeinträchtigungen zu induzieren, deutet darauf hin, dass das Potenzial, Husten zu erzeugen, vorhanden, aber aufgrund einer neurologischen Störung "unzugänglich" ist. Wir nannten dieses unrealisierte potenzielle "Hustenpotenzial" (CP).

Diese Studie zielte darauf ab, den Einsatz von AC als therapeutisches Instrument bei der Behandlung von ND-bedingten Hustenbeeinträchtigungen zu bewerten. Dazu wurde die Hustenreaktion auf AC quantifiziert. Spirometrie wurde verwendet, um den maximalen Hustenfluss (PCF) von freiwilligem Husten (Husten auf Befehl) und reflexivem oder AC-induziertem Husten zu messen. PCF ist ein Indikator für die Wirksamkeit von Husten in Bezug auf seine tracheobronchialen Clearance-Fähigkeiten [33]. Es reicht von 6 bis 14 L / s bei gesunden Personen. Husten mit einem PCF über 4,5 l / s ist als wirksam und zwischen 2,7 und 4,5 l / s als teilweise wirksam definiert. Husten mit einem PCF unter 2,7 l / s gilt als unwirksam und ist mit einem erhöhten Risiko für AP verbunden [34,35,36]. Darüber hinaus haben wir eine neuartige Applikationsmethode eingeführt, die es ermöglicht, die AC-Behandlung zu Hause von den Patienten selbst oder ihren Betreuern durchzuführen.

Die A-priori-Hypothese war, dass bei ND-Patienten mit Dystosie und Atussie eine CP vorhanden ist, aber aufgrund einer neurologischen Störung unzugänglich ist. Es wurde weiterhin die Hypothese aufgestellt, dass AC es dieser Patientenpopulation ermöglichen würde, auf ihre individuelle CP zuzugreifen und eine ausreichende tracheobronchiale Clearance durchzuführen.

Methodik

Diese Studie wurde als kontrollierte Interventionsstudie konzipiert. Teilnehmer mit ND wurden aus stationären und ambulanten Patienten rekrutiert, die für ND verschiedener Gemeinsamkeiten in den Kliniken Valens, Valens, Schweiz, diagnostiziert und behandelt wurden. Kontrollen ohne ND wurden unter Freiwilligen rekrutiert. Die Daten wurden zwischen Juli 2016 und März 2017 erhoben. Alle Teilnehmer gaben mündliche und schriftliche Einwilligung nach Aufklärung. Diese Studie erhielt die Ethikzulassung der Ethikkommission Kanton St. Gallen, Schweiz (Projekt-ID: 2016-00735; WHO-ID: DRKS00010719). Ethische Richtlinien, wie sie in der Deklaration von Helsinki definiert sind, wurden eingehalten.

Die Spirometrie wurde verwendet, um die PCF des freiwilligen Hustens (freiwillige PCF) und des reflexiven Hustens (reflexive PCF) infolge der pharyngealen Exposition gegenüber AC bei 30 Personen mit ND und 30 Kontrollen ohne ND zu messen. Die Daten wurden während einzelner Sitzungen gesammelt. Zuerst wurde die freiwillige PCF gemessen. Die Verfahren waren für beide Gruppen identisch. Alle Teilnehmer erfüllten die Aufnahmekriterien, wenn sie Nichtraucher zwischen 18 und 90 Jahren waren.

Ausschlusskriterien für die ND-Gruppe waren chronische Atemwegserkrankungen (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung; COPD), Endotrachealintubation, Gesichtsnervenlähmung (ungenauere Messung aufgrund von Schwierigkeiten, die Lippen um das Mundstück fest zu versiegeln), akute Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Unfähigkeit, aufgrund kognitiver oder neuropsychologischer Dysfunktion (z. B. akute psychische Störungen, Demenz) nachzukommen. Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe waren chronische Atemwegserkrankungen (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung; COPD), akute Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schluckbeschwerden.

Die PCF-Daten wurden mit einem digitalen Spirometer (EasyOne®, ndd Medizintechnik AG, Feuerthalen, Schweiz) gewonnen, das die Spirometriestandards der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) erfüllt [37, 38]. Aufgrund der Lage der Kliniken Valens wurde das Spirometer auf 920 m mittleren Meeresspiegel (MSL) kalibriert. Ein Servicemitarbeiter führte die Kalibrierung und das Update des Betriebssystems durch. Alle Eingriffe wurden mit Teilnehmern durchgeführt, die in aufrechter Position auf einem Stuhl oder in einem Rollstuhl an einem Tisch in einem ruhigen Klinikraum saßen. Bei Bedarf wurden Haltungsanpassungen vorgenommen, um den Atemkomfort zu gewährleisten. Der PCF von drei freiwilligen Husten (auf Befehl) und drei reflexiven Husten (sekundär zur pharyngealen Exposition gegenüber AC) wurde gemessen. Das primäre Ergebnismaß für beide Hustenarten war der höchste PCF-Wert, der produziert wurde.

Vor Beginn der Tests wurden die Teilnehmer mit den Verfahren und der Ausrüstung vertraut gemacht. Das EasyOne® Spirometer ist ein leichtes Gerät, das ergonomisch so gestaltet ist, dass es vom Benutzer in der Hand gehalten werden kann. Wenn die motorischen Fähigkeiten eines Teilnehmers eingeschränkt waren, unterstützte die Person, die den Test durchführte. Wenn die Einschränkungen eines Teilnehmers schwerwiegend waren, leistete medizinisches Personal, das mit den Verfahren vertraut war, zusätzliche Unterstützung. Um Luftleckagen zu verhindern, trugen alle Teilnehmer einen Nasenclip für freiwillige und reflexive PCF-Messungen. Darüber hinaus erhielten

sie detaillierte Anweisungen zur korrekten Verwendung des Mundstücks, d.h. wie man die Lippen um es herum fest verschließt. Während des gesamten Verfahrens wurde eine mündliche Anleitung gegeben. Die Messung der freiwilligen PCF begann damit, dass die Person, die den Test durchführte, den Nasenclip anbrachte und die Teilnehmer aufforderte, ihre Lippen fest um das Mundstück zu versiegeln (Abb. 1). Die Teilnehmer wurden dann angewiesen, "vollständig auszuatmen, schnell mit voller Kapazität einzuatmen und mit maximaler Anstrengung in das Mundstück zu husten".

Abb. 1



Patient während der freiwilligen Messung des Spitzenhustenflusses (PCF)

[Bild in voller Größe](#)

Reflexhafter Husten wurde durch pharyngeale Exposition bei aerosolisiertem Capsaicin ((6E)-N-[(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-8-methylnon-6-enamid) induziert. Das Capsaicin-Aerosol wurde durch Lösen von 1 Tropfen flüssigem Cayenne-Extrakt erzeugt (BioPräp, Osnabrück, Deutschland, 1,5–2% Capsaicin, 500.000 Scoville Heat Units; SHU) in 100 ml kaltem (8 °C), kohlenensäurehaltigem Wasser (0,00075–0,001% Capsaicin). Einweg-Hartplastikbecher mit 100-ml-Markierungen wurden verwendet, um eine genaue Dosierung zu gewährleisten.

Der Test begann damit, dass die Teilnehmer das Spirometer mit beiden Händen hielten (Abb. [2](#)). Die Person, die den Test anwendete, bereitete dann die Capsaicin-Lösung wie oben beschrieben vor und bewegte die Tasse etwa 2-5 cm vom Mund des Teilnehmers auf Kinnhöhe entfernt. Während die funkelnde Lösung vorsichtig mit einem Hartplastik-Teelöffel umrührte, um die Aerosolproduktion zu erleichtern, bat die Person, die den Test durchführte, die Teilnehmer, "sanft einzusatmen" (aber nicht kräftig einzusatmen).

Abb. 2



Patient während der reflexiven Messung des Spitzenhustenflusses (PCF) (sekundär zur pharyngealen Exposition gegenüber aerosolisiertem Capsaicin); Die Testperson hält einen transparenten Hartplastikbecher mit Capsaicin-Lösung (flüssiger Cayenne-Extrakt, der 1,5–2 S% Capsaicin enthält, gelöst in 100 ml kohlenensäurehaltigem Wasser) 2–5 cm aus dem Mund des Patienten auf Kinnhöhe und rührt die Lösung vorsichtig mit einem Hartplastik-Teelöffel um

[Bild in voller Größe](#)

Zu Beginn des Hustentriebs versiegelten die Teilnehmer sofort ihre Lippen um das Mundstück und lenkten den Husten in das Spirometer. Wenn die Lösung keinen Husten auslöste, wurde die Capsaicin-Konzentration in Schritten mit einem Tropfen erhöht, bis zu einem Maximum von 10 Tropfen flüssigem Cayenneextrakt pro 100 ml kohlenensäurehaltigem Wasser (0,0075–0,01% Capsaicin). Für jeden Schritt wurden eine neue Tasse und frisches Wasser verwendet. Das Spirometer speicherte alle PCF-Maße

automatisch. Nach jeder Sitzung wurden die Daten auf einen sicheren Server übertragen.

Statistische Analyse

Zur Berechnung des Stichprobenumfangs wurde die G*Power-Software® (Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland, Version 3.1.) verwendet [39]. Die erforderliche Mindeststichprobengröße betrug 27 Teilnehmer (80 % Leistung; gewünschte Effektstärke 0,5; Alpha 0,05). Für statistische Auswertungen wurde die SPSS-Software® (IBM®, Armonk, USA, Version 24.0) verwendet. Der *Wilcoxon-T-Test* wurde verwendet, um freiwillige und reflexive PCF innerhalb der Gruppen zu vergleichen. Vergleiche zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney *U-Test* durchgeführt. Das Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Ein PCF von 4,5 l/s wurde als wirksam angesehen [34]. Darüber hinaus wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt, um den Einfluss von Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) auf freiwillige und reflexive PCF zu testen.

Befund

Tabelle 1 fasst die demografischen Informationen der Teilnehmer zusammen.

Tabelle 1 Demografische Informationen der Teilnehmer

[Tabelle in voller Größe](#)

In Bezug auf Alter und Geschlecht gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, wobei die Kontrollgruppe jünger war und hauptsächlich weibliche Teilnehmer umfasste. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Gewicht, Größe und BMI. Bei Teilnehmern der ND-Gruppe war Multiple Sklerose diagnostiziert worden ($n = 16$); Schlaganfall ($n = 7$); Parkinson-Krankheit ($n = 3$); Schädel-Hirn-Trauma ($n = 2$); Atrophie mehrerer Systeme ($n = 1$); und kritische Krankheit Polyneuropathie ($n = 1$). Acht Teilnehmer der ND-Gruppe ($n = 1$ mit multipler Systematrophie, $n = 1$ mit traumatischer Hirnverletzung, $n = 1$ mit Schlaganfall und $n = 5$ mit Multipler Sklerose) zeigten eine außerordentlich starke reflexive Hustenreaktion auf AC. Daher waren sie nicht in der Lage, eine dichte Abdichtung um das Mundstück zu bilden. Nach eigener Einschätzung der Teilnehmer und den Beobachtungen der Person, die den Test durchführte (d. H. Hustengeräusche, Körperbeugungen), war die reflexive PCF jedoch merklich höher als die freiwillige PCF. Daher wurden fehlende Daten für reflexive PCF der höchsten reflexiven PCF zugeschrieben, die in der ND-Gruppe gemessen wurde (7,73 l/s).

Die Capsaicin-Konzentration der Hustenschwelle, d. h. die Anzahl der Tropfen flüssigen Cayenne-Extrakts pro 100 ml kohlenensäurehaltigem Wasser, die erforderlich sind, um reflexiven Husten auszulösen, war in der ND-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Wie in Tabelle [2](#) gezeigt, induzierte die niedrigste Konzentration von 1 Tropfen flüssigem Cayenneextrakt pro 100 ml kohlenensäurehaltigem Wasser Husten bei 11 Teilnehmern mit ND (39,3%) und 27 Kontrollen (90%). Zwei Teilnehmer der ND-Gruppe ($n = 1$ mit Parkinson-Krankheit und $n = 1$ mit traumatischer Hirnverletzung) husteten nicht, wenn ihnen die maximale Konzentration von 10 Tropfen pro 100 ml kohlenensäurehaltiges Wasser verabreicht wurde. Sie wurden nicht in die statistische Analyse einbezogen. Eine vollständige Analyse wurde an 28 Teilnehmern mit ND durchgeführt.

Tabelle 2 Median- und Interquartilsbereich (IQR) der Hustenschwellenkonzentrationen

[Tabelle in voller Größe](#)

Tabelle [3](#) zeigt, dass in der ND-Gruppe die reflexive PCF signifikant höher war als die freiwillige PCF ($p = 0,001$). Bei 20 Patienten mit ND (71,4%) lag die freiwillige PCF unter dem in der Literatur als wirksam beschriebenen Wert. Bei 8 Patienten mit ND (28,6%) war freiwilliger Husten wirksam. Bei 19 ND-Patienten (67,9%) war reflexive PCF wirksam. Es war teilweise wirksam bei 5 ND-Patienten (17,9%) und bei 4 ND-Patienten mit Multipler Sklerose (14,3%) war es unwirksam. Mit anderen Worten, nach einer pharyngealen Exposition gegenüber AC waren 24 von 28 Patienten mit ND (85,8%) in der Lage, einen wirksamen oder teilweise wirksamen Husten zu erzeugen.

Tabelle 3 Korrelation zwischen maximalem Hustenfluss (PCF) und tracheobronchialer Clearance-Wirksamkeit; nach Bach et al. [[16](#)]

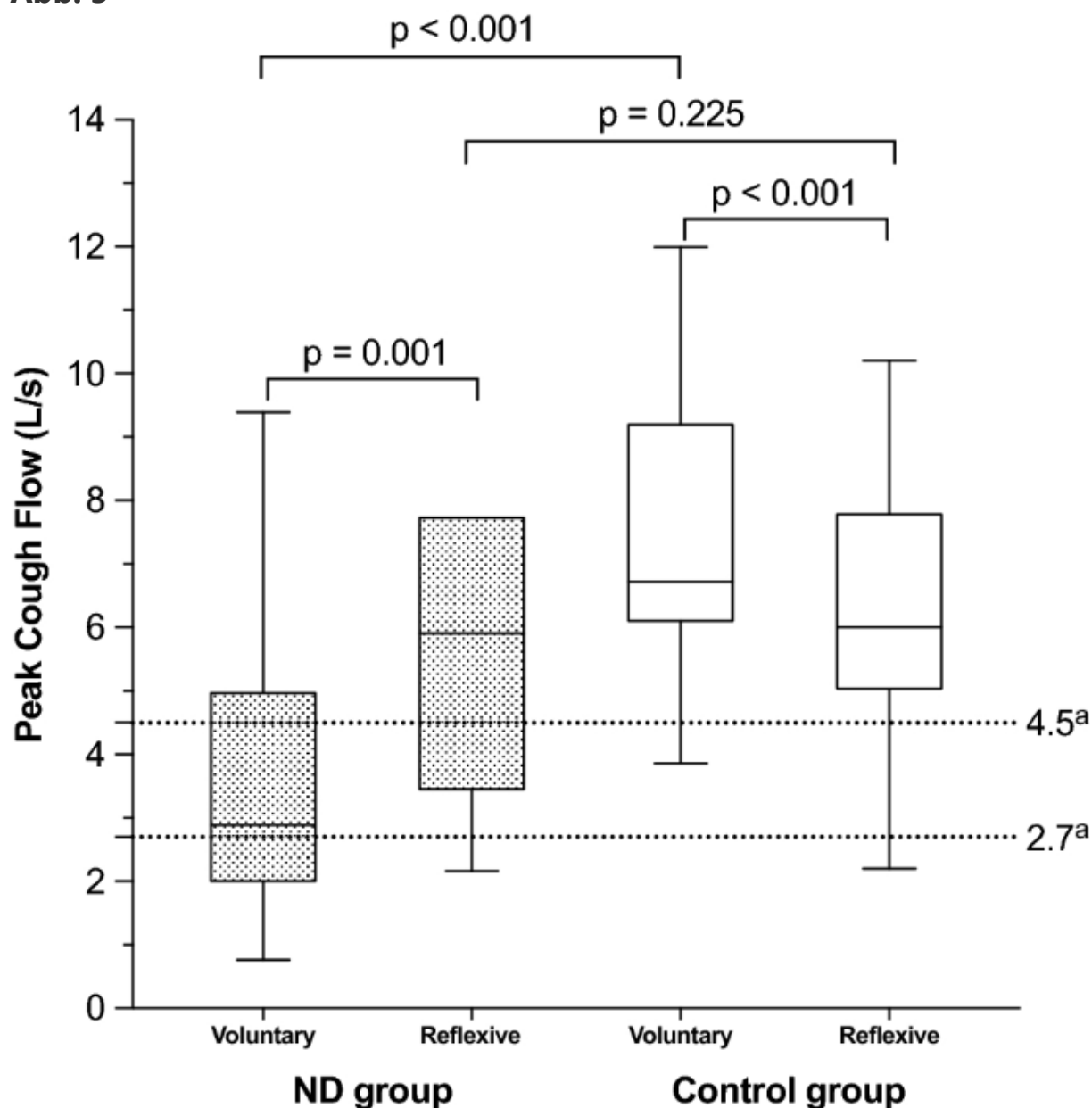
[Tabelle in voller Größe](#)

In der Kontrollgruppe war die reflexive PCF signifikant niedriger als die freiwillige PCF ($p < 0,001$). Freiwillige PCF war in 29 Kontrollen wirksam (96,7%) und teilweise wirksam in 1 Kontrolle (3,3%), während reflexive PCF in 26 Kontrollen wirksam war (86,7%), teilweise wirksam in 3 Kontrollen (10%) und unwirksam in 1 Kontrolle (3,3%).

Eine grafische Darstellung der ND im Vergleich zur freiwilligen und reflexiven PCF der gesunden Kontrollkohorte ist in Abb. [3](#) dargestellt. Mediane und Interquartilsbereiche (IQR) sind in Tabelle [4](#) dargestellt. Sowohl die freiwillige als auch die reflexive PCF

waren in der Kontrollgruppe höher als in der ND-Gruppe (freiwillige PCF: $p < 0,001$; reflexive PCF: $p = 0,225$).

Abb. 3



Boxplots des freiwilligen und reflexiven Spitzenhustenflusses (PCF) bei Patienten mit neurogener Dysphagie (ND) und gesunden Kontrollen. Die Boxplots zeigen die Mediane und Interquartilsbereiche. Die Schnurrhaare zeigen die niedrigsten und maximalen Maße an. ^{ein}Gepunktete Linien für Cut-off-Werte: PCF > 4,5 L/s = effektiver Abstand; PCF zwischen 4,5 l/s und 2,7 l/s = teilweise wirksamer Abstand; PCF < 2,7 = ineffektiver Abstand [16]

[Bild in voller Größe](#)

Tabelle 4 Median- und Interquartilsbereich (IQR) des freiwilligen und reflexiven Spitzenhustenflusses (PCF)

[Tabelle in voller Größe](#)

Die Kovarianzanalyse wurde verwendet, um Faktoren zu bewerten, die den Unterschied zwischen freiwilliger und reflexiver PCF beeinflussen. Nach Bereinigung um Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI war ND die einzige signifikante Determinante des Unterschieds ($F = 21,780$; $S. < 0,001$).

Diskussion

Diese Studie quantifizierte die Hustenreaktion auf AC bei ND und bewertete das Potenzial von AC als therapeutisches Instrument bei der Behandlung von ND-bedingter Dystosie und Atussie. Die Studie führte auch eine neuartige Anwendungsmethode ein, die eine AC-Behandlung außerhalb des klinischen Umfelds ermöglicht.

Wie erwartet, war die freiwillige PCF in der ND-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger. In der ND-Gruppe führten 29% der Teilnehmer eine ausreichende tracheobronchiale Clearance auf Befehl durch, verglichen mit 97% in der Kontrollgruppe. Sekundär zur pharyngealen Exposition gegenüber AC führten 68% der Teilnehmer mit ND jedoch eine ausreichende Tracheobronchial-Clearance durch.

Wie der Reflexhusten als Reaktion auf die Aspiration kann der Reflexhusten infolge der pharyngealen Exposition gegenüber AC als ökologisch gültiger angesehen werden als der freiwillige Husten, da beide durch sensorische Reize induziert werden [5]. Daher wäre zu erwarten, dass reflexive PCF in der Kontrollgruppe höher ist als freiwillige PCF. Es wurde jedoch festgestellt, dass reflexive PCF signifikant niedriger ist. Frühere Studien haben gezeigt, dass reflexiver Husten bei kortikalen und subkortikalen Erkrankungen herunterreguliert wird, was auf eine Beteiligung suprapontiner Strukturen hindeutet [40,41,42]. Hutchings und Kollegen waren die ersten, die zeigten, dass die Hustenschwelle zu einem tussigenen Reiz signifikant höher war, wenn die Teilnehmer angewiesen wurden, "nicht zu husten", d.h. Husten zu unterdrücken [43]. Die kortikale Herunterregulierung über den somatosensorischen Weg (Drang zum Husten) als Reaktion auf den starken Reiz könnte zu diesem unerwarteten Ergebnis beigetragen haben. Es ist möglich, dass mit genaueren mündlichen Anweisungen der Person, die den Test anwendet, wie z.B. "die Hustenreaktion nicht zu stören", eine kortikale Herunterregulierung hätte verhindert werden können.

Die zur Induktion von Husten erforderlichen Capsaicin-Schwellenkonzentrationen reichten von 1 Tropfen flüssigem Cayenne-Extrakt pro 100 ml kohlenensäurehaltigem Wasser bis zu 10 Tropfen. Die niedrigste Capsaicin-Konzentration induzierte Husten bei 90% der gesunden Kontrollpersonen, während Teilnehmer mit ND signifikant höhere Konzentrationen benötigten (Tabelle 2). Eine signifikante Korrelation zwischen den Capsaicin-Konzentrationen der Hustenschwelle und dem Schweregrad der Dysphagie wurde an anderer Stelle beschrieben [36].

AC macht Husten nicht stärker. Es ermöglicht lediglich ND-Patienten mit Dystossie und Atussie, auf ihre CP zuzugreifen, von der wir annehmen, dass sie vorhanden ist, aber aufgrund einer neurologischen Störung schwer zugänglich oder unzugänglich ist. Daher Patienten mit ND und Muskelschwäche (z. B. amyotrophe Lateralsklerose; ALS) kann nicht von einer AC-Behandlung profitieren, da ihre Hustenbeeinträchtigungen durch motorische Defizite verursacht werden.

Die Literatur legt nahe, dass Capsaicin TRPV1-Rezeptoren aktiviert, von denen bekannt ist, dass sie an der Schmerzwahrnehmung und Husteninduktion beteiligt sind [44, 45]. In dieser Studie wurde das Capsaicin-Aerosol nicht kräftig eingeatmet, sondern sanft eingeatmet. Daher kann die Beteiligung von sensorischen Rezeptoren unterhalb des Kehlkopfes ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wissen wir aus der klinischen Praxis, dass die systemische Anwendung einer Capsaicin-Lösung pro os (1 Tropfen flüssiger Cayenne-Extrakt, gelöst in 100 ml stillem Wasser) die Husteninduktion mit AC vorübergehend hemmt, indem die teilnehmenden Rezeptoren desensibilisiert werden. Dies deutet auf die Beteiligung von TRPV1-exprimierenden C-Fasern im Pharynx hin [46]. Über die zugrunde liegenden Mechanismen des Reflexhustens als Folge der pharyngealen Exposition gegenüber AC muss jedoch noch viel verstanden werden.

AC, das von einem Vernebler erzeugt wird, gilt als pH-neutral. In dieser Studie wurde kohlenensäurehaltiges Wasser als Vehikellösung für die Capsaicin-Aerosolerzeugung verwendet. Das Aerosol könnte daher leicht sauer sein. Experimente vor der Studie haben jedoch gezeigt, dass die Exposition des Pharynxes gegenüber dem mit kohlenensäurehaltigem Wasser erzeugten Aerosol keinen Husten induziert. Daher wurde der pH-Wert von AC in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Klinisch gilt die Atemwegsclearance als unvollständig, wenn Patienten das angesaugte Material nicht dauerhaft entfernen können, indem sie es richtig schlucken oder ausstrahlen. In der aktuellen Studie wurde ein Post-Husten-Schluck beobachtet, der unseres Wissens zuvor in der Literatur nicht beschrieben wurde. Es scheint am Ende einer Hustenperiode reflexartig induziert zu sein und im Allgemeinen wirksamer als ein

normales Schlucken. Selbst bei ND-Patienten mit schwerer Aspiration ermöglicht dieser einzelne Post-Husten-Schluck fast immer eine erfolgreiche dauerhafte Entfernung von Aspirationsmaterial.

Die Erzeugung und Anwendung von Capsaicin-Aerosolen erfordert in der Regel hochentwickelte Geräte [28]. Dies kann für Forscher und Diagnostiker in spezialisierten Labors und Krankenhäusern, in denen solche Geräte leicht verfügbar sind, weniger problematisch sein. Der Mangel an geeigneter Ausrüstung würde jedoch ein erhebliches Problem darstellen, wenn die therapeutische Verwendung von AC in Betracht gezogen wird. Deshalb haben wir eine Applikationsmethode entwickelt, die eine AC-Behandlung zu Hause ermöglicht, entweder durch die Patienten selbst oder ihre Betreuer.

Nach der Einführung von AC in unsere eigene klinische Praxis haben immer mehr Kliniken in der Schweiz und in Deutschland AC als therapeutisches Werkzeug in ihre ND-Toolbox aufgenommen. Capsaicin ist eine weit verbreitete Substanz. Eine große Menge an Literatur hat die verschiedenen Anwendungsmethoden in Bezug auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit dokumentiert. Die oft hochmedikamentösen ND-Patienten schätzen, dass Capsaicin eine natürliche Substanz ist, deren Ursprung und Wirkung sie verstehen. Gleiches gilt für ihre Familien und Betreuer. Die traditionelle ND-Behandlung, die sich auf die Aspirationsprävention konzentriert, ist mit erhöhter Angst und Angst vor Aspiration verbunden. Die Einführung der Aspirationskorrektur in die ND-Behandlung und AP-Prävention hilft, diese Angst zu lindern. Da AC eine minimale Patientenkooperation erfordert, können auch neurologisch schwer kranke Personen von der Behandlung profitieren. In unserer klinischen Praxis ist es nicht ungewöhnlich, dass AC nihil pro os-Patienten (Penetrations-Aspirations-Skala (PAS) 7 und 8) hilft, zu einer mindestens minimalen Nahrungsaufnahme pro os zurückzukehren. Das Ausmaß, in dem Patienten von AC profitieren, ist sehr individuell. Daher sollte die Anwendung von AC von Fall zu Fall bewertet werden. Unseres Wissens ist dies die erste Studie, die den therapeutischen Einsatz von AC bei ND-Patienten mit Dystosie und Atussie untersucht.

Begrenzungen

Diese Studie hat einige Einschränkungen. Die ND- und Kontrollgruppen wurden für Alters- und Geschlechtsverteilung nicht angepasst. Sie waren jedoch gut auf Größe, Gewicht und BMI abgestimmt. Darüber hinaus wurden ND-Ätiologien bei der statistischen Analyse nicht berücksichtigt. Um die aktuellen Ergebnisse zu konsolidieren, sollten zukünftige Studien größere Patientengruppen und Untergruppen einbeziehen. Die Teilnehmer wurden nicht auf Angiotensin-Converting-

Enzym (ACE) -Hemmer untersucht, von denen bekannt ist, dass sie die Hustenreaktion auf einen Reiz beeinflussen [47]. Die AP-Pathogenese ist multifaktoriell und komplex. Andere beitragende Faktoren wie Konsistenz, Größe und Art (pH-Wert) des Bolus wurden in der Studie nicht berücksichtigt. Die in der Literatur verfügbaren Hustenwirksamkeitsschwellen stammen aus der Studie von Bach et al. aus dem Jahr 1996, die zu dem Schluss kam, dass die Fähigkeit, ein PCF von mindestens 160 L/min (2,7 l/s) zu erzeugen, für eine erfolgreiche Extubation oder Tracheostomie-Sondendekannulation von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen notwendig ist [34]. Obwohl diese Werte häufig verwendet werden, um die Wirksamkeit von Husten in Diagnostik und Forschung vorherzusagen, werden sie für Patienten mit ND und erhöhter Hustenschwelle nicht validiert. Weitere Forschung ist erforderlich, um validierte und standardisierte Hustenwirksamkeitsschwellenwerte festzulegen, die ähnlich wie der expiratorische Spitzenfluss (PEF), Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und andere beitragende Faktoren umfassen. Die in dieser Studie vorgestellte neuartige Applikationsmethode erfordert die Verwendung von flüssigem Cayenne-Extrakt, dessen Capsaicin-Konzentration variabel ist. Daher können Messungen der Hustenschwelle weniger genau sein als mit einem Vernebler gemessen und sollten als Einschränkung angesehen werden.

Schlussfolgerung

In ND ist der kritische Faktor für die AP-Pathogenese möglicherweise nicht die Aspiration an sich, sondern Dystossie und Atussie. Diese Studie zeigt, dass die AC-Behandlung es ND-Patienten ermöglicht, auf ihre individuelle CP zuzugreifen und eine ausreichende tracheobronchiale Clearance durchzuführen. Die AC-Behandlung ist auch für neurologisch schwer kranke Patienten sicher und erfordert nur eine minimale Patientenkooperation. Darüber hinaus ermöglicht die in dieser Studie beschriebene Applikationsmethode die Fortsetzung der AC-Behandlung zu Hause. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die AC-Behandlung ein wertvolles therapeutisches Werkzeug sein kann, das als neue Ergänzung der ND-Toolbox betrachtet werden sollte. Es sind jedoch weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um die Auswirkungen der AC-Behandlung auf die AP-Prävention und die Lebensqualität der Patienten zu bewerten. Dazu gehört die Notwendigkeit, den Clearance-Effekt von AC auf die Atemwege sichtbar zu machen, z.B. durch faseroptische Auswertung des Schluckens (FEES). Capsaicin soll sich als therapeutisches Instrument weiter durchsetzen und eine wesentliche Rolle bei der Gestaltung innovativer Behandlungskonzepte spielen.

Referenzen

Siehe Original-Version

Informationen zum Autor

Zugehörigkeiten

- 1. Klinik für Neurologie, Kliniken Valens, Taminaplatz 1, 7317 Valens, Schweiz**
Eliane Lüthi-Müller, Jan Kool & Veit Mylius
- 2. Klinik für Rehabilitation, Zentrum für Parkinson-Krankheit, 8588 Zihlschlacht, Schweiz**
Paul Diesener
- 3. Klinik für Neurologie, Philipps-Universität Marburg, 35037 Marburg, Deutschland**
Veit Mylius

Korrespondierender Autor

Korrespondenz mit [Eliane Lüthi-Müller](#).

Ethikerklärungen

Interessenkonflikt

Die Autoren haben keine Interessenkonflikte zu erklären.

Zusatzinformation

Hinweis des Herausgebers

Springer Nature bleibt in Bezug auf Zuständigkeitsansprüche in veröffentlichten Karten und institutionellen Zugehörigkeiten neutral.

Rechte und Berechtigungen

Freier Zugang Dieser Artikel ist unter einer Creative Commons Attribution 4.0 International License lizenziert, die die Verwendung, Freigabe, Anpassung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie den ursprünglichen Autor (die ursprünglichen Autoren) und die Quelle angemessen erwähnen, einen Link zur Creative Commons-Lizenz angeben und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder oder anderes Material Dritter in diesem Artikel sind in der Creative Commons-Lizenz des Artikels enthalten, sofern in einer Kreditlinie zum Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative Commons-Lizenz des Artikels enthalten ist und Ihre beabsichtigte Verwendung nicht gesetzlich zulässig ist oder die zulässige Nutzung überschreitet, müssen Sie die Erlaubnis direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen. Eine Kopie dieser Lizenz finden Sie [unter http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Über diesen Artikel

Zitieren Sie diesen Artikel

Lüthi-Müller, E., Kool, J., Mylius, V. *et al.* Ein neuer Therapieansatz für Dystossie und Atussie bei neurogener Dysphagie: Wirkung von aerosolisiertem Capsaicin auf den Spitzenhustenfluss. *Dysphagie* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00455-022-10439-z>

[Zitat herunterladen](#)

- Eingegangen Dienstag, 7. April 2021
- Angenommen 28. März 2022
- Veröffentlicht Dienstag, 16. April 2022
- DOI <https://doi.org/10.1007/s00455-022-10439-z>