

Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von chronischem Husten: Neuronale Reflexe und Antitussiva

Pathophysiology, Diagnostics and Therapy of Chronic Cough: Neuronal Reflexes and Antitussiva

Autoren

Q. T. Dinh^{1,2}, S. Heck², D. D. Le², R. Bals¹, T. Welte³

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 8.2.2013
akzeptiert nach Revision
28.3.2013

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1343151>
Online-Publikation: 22.5.2013
Pneumologie 2013; 67: 327–334
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Quoc Thai Dinh
Klinik für Innere Medizin V,
Pneumologie, Allergologie,
Beatmungs- und Umweltmedizin
und Abteilung für Experimentelle
Pneumologie und Allergologie
Universitätsklinikum und
Medizinische Fakultät der
Universität des Saarlandes
Kirrberger Str, Gebäude 61.4
66421 Homburg/Saar
thai.dinh@uks.eu
www.uks.eu/expneu

Zusammenfassung

Husten ist weltweit eines der häufigsten Symptome, welches zur Konsultation eines Arztes führt. Dabei stellt Husten einen wichtigen neuronalen Reflex dar, der als Schutzfunktion vor körperfremden Mikroorganismen, thermischen und chemischen Reizstoffen, die über die Atemwege eindringen können, dient. Zudem beugt er der Retention von Schleim in den Atemwegen vor. Der Husten-Reflex wird durch die Aktivierung verschiedener Husten-Rezeptoren initiiert. Diese Husten-Rezeptoren lassen sich hinsichtlich ihrer elektrophysiologischen Konfiguration in 3 Gruppen unterteilen, nämlich in die beiden A δ -Fasern-Typen „schnell adaptierende (RAR) Mechanorezeptoren“ und „langsam adaptierende (SAR) Mechanorezeptoren“ und die C-Faser-Rezeptoren. Der Reiz wird durch die Husten-Rezeptoren über vagal-sensible Neuronen an das Husten-Zentrum im Gehirn weitergegeben. Der Husten selbst wird danach über Motoneuronen efferenter Nerven ausgebildet. Der Hustenreflex besteht somit aus 5 [1] funktionell aufeinander folgenden Teilen, nämlich den Husten-Rezeptoren [2], den primären afferenten Bahnen des N. vagus [3–5], N. trigeminus und N. glossopharyngeus [1], dem Hustenzentrum in der Medulla oblongata (N. tractus solitarius) [6–8], den afferenten Bahnen des N. phrenicus, des Spinalnervs und des N. laryngeus recurrens und den Muskeln des Rachens sowie dem Zwerchfell und der abdominalen, intercostalen und laryngealen Muskulatur. Die Hustenrezeptoren befinden sich hauptsächlich in Larynx, Trachea und Hauptbronchien [2]. Der Vorgang des Hustens kann in 4 Phasen eingeteilt werden. Auf die erste Phase der schnellen Inspiration mit geöffneter Glottis folgen die Kompression mit geschlossener Glottis und ansteigendem trachealen Druck, die Akzeleration, bei der sich die Glottis öffnet, und schließlich die Expiration/Expulsion mit geöffneter Glottis [9]. Gemäß

Abstract

Cough is the number one symptom for patients to visit a physician worldwide. It is an important neuronal reflex which serves to protect the airways from inhaled exogenous microorganisms, thermal and chemical irritants. Moreover, it prevents the airways from mucus retention. The cough reflex is initiated by activation of different cough receptors. These cough receptors can be divided into three groups according to their electrophysiological properties: into the two A δ -fiber types “rapid-adapting mechanoreceptor” (RAR) and “slow-adapting mechanoreceptor” (SAR), and the C-fiber receptor. The stimulus is detected by cough receptors which conduct the signal to the cerebral cough centre via vagal-sensory neurons. The cough itself is mediated by efferent motoneurons. Hence the cough reflex consists of 5 functionally sequential parts [1]: the cough receptors [2], the primary afferent fibres of the N. vagus [3–5], N. trigeminus and N. glossopharyngeus [1], the cough centre in the medulla oblongata (N. tractus solitarius) [6–8], the afferent fibres of the N. phrenicus, spinal nerve and N. laryngeus recurrens, as well as the diaphragm and the abdominal, intercostal and laryngeal muscles. The cough receptors are mainly located in the larynx, trachea and main bronchi [2]. The event of coughing can be divided into four subsequent parts: After the first phase of fast inspiration with an opened glottis, there is compression with a closed glottis and increasing tracheal pressure, acceleration and ultimately maximum expiration with an opened glottis [9]. According to its characteristics, cough can be split into two distinct types, “aspiration cough”, which is loud and involuntary, and “urge-to-cough sensation”, which describes an irritant, scratchy, and controlled cough of slowly increasing intensity [10]. Acute cough mostly develops because of infection of the respiratory system [11–13] and ends spon-

seiner Charakteristik kann Husten in zwei distinkte Typen aufgeteilt werden, zum einen den „unfreiwilligen, lauten Aspirations-Husten“, und zum anderen den kratzenden, reizenden und in seiner Intensität langsam ansteigenden kontrollierten Husten [10]. Akuter Husten entsteht häufig als Reaktion auf eine Infektion des respiratorischen Systems [11–13] und endet meist spontan nach 4 Wochen. Bis zu 8 Wochen hingegen kann Husten in chronischer Form durch einen infektiösen Befall mit Pathogenen wie Adenovirus, Bordetella pertussis und Mykoplasmen andauern [12–14]. Zur Unterteilung des Hustens nach seiner Ursache kann er auch nach Art und Weise differenziert werden. Zu unterscheiden sind trockener und Schleim-produzierender Husten. Mit dieser Übersicht sollen die neuronalen Vorgänge und Mechanismen sowie Diagnostik und Therapie chronischen Hustens dargestellt werden. Dabei wird auch die Effizienz etablierter und potenzieller, noch nicht etablierter Antitussiva betrachtet.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
cAMP	cyclisches Adenosin-Mono-Phosphat
CB2	Cannabinoid-Rezeptor 2
CGRP	Calcitonin-Gen Related Peptide
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CVA	Cough-variant Asthma
DAG	Diacylglycerol
GABA	Gamma-Amino-Butter-Acid
GÖR	Gastro-Ösophagealer Reflux
G _q PC-B ₂ -R	G _q -Protein-gekoppelter Bradykinin-2-Rezeptor
G _s PC-PGE ₂ -R	G _s -Protein-gekoppelter Prostaglandin-E ₂ -Rezeptor
IP ₃	Inositol-1,4,5-triphosphat
NK-1	Neurokinin-Rezeptor 1
NK-2	Neurokinin-Rezeptor 2
NK-3	Neurokinin-Rezeptor 3
NOP1	Nociceptin-Rezeptor 1
PGE ₂	Prostaglandin-E ₂
PKA	Phosphokinase A
PLC	Phospholipase C
PND	Postnasales Drip-Syndrom
RAR	Rapidly Adapting Receptor
SAR	Slowly Adapting Receptor
TRPA1	Transient Receptor Potential Ankyrin 1
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
TRPV4	Transient Receptor Potential Vanilloid 4
TRPM8	Transient Receptor Potential Melastin 8
VCD	Vocal Cord Dysfunction

Pathophysiologie des Hustens

A δ - und C-Fasern leiten die Stimuli der Husten-Rezeptoren

Die Husten-Rezeptoren lassen sich hinsichtlich ihrer elektrophysiologischen Konfiguration in 3 Gruppen unterteilen, nämlich in die beiden A δ -Fasern-Typen „schnell adaptierende (RAR) Mechanorezeptoren“ und „langsam adaptierende (SAR) Mechanorezeptoren“ und die C-Faser-Rezeptoren. Die A δ -Fasern sind myelinisiert, weisen eine Leitgeschwindigkeit von 3–5 m/s [15] auf und spielen eine Schlüsselrolle in der Inhibition der Aspiration. Die zweite Gruppe Hustenreiz-vermittelnder Nervenfasern sind die C-Fasern, welche einen großen Teil des N. vagus ausmachen. Im

taneously after 4 weeks. In contrast to this, bacterial infection with pathogens like Adenovirus, Bordetella pertussis and Mycoplasmas can last up to 8 weeks [12–14]. In addition to the division of cough according to its cause, it can also be differentiated according to its manner: dry and mucus-producing cough. With this review we want to give an overview of neuronal processes and mechanisms, as well as diagnostics of and therapy for chronic cough. Thereby the focus is also placed on the efficiency of already established and potential future antitussive agents.

Gegensatz zu den A δ -Fasern sind sie nicht myelinisiert und haben eine geringere Leitgeschwindigkeit (0,3–2 m/s). Die Perikarya der Mechanorezeptoren befindet sich im Ganglion nodosum, die der C-Fasern im Ganglion jugulare [16]. Die C-Fasern des Respirationssystems können nicht mechanisch stimuliert werden, eine Aktivierung kann aber durch Inhalation von Allergenen, Bradykinin, Capsaicin, chemischen Reizstoffen, hypertoner Kochsalzlösung, Ozon, proinflammatorischen Mediatoren, trockener Kaltluft und Zigarettenrauch erfolgen [17–19] (Abb. 1). Daher sind C-Fasern auch verantwortlich für die Vermittlung von kratzendem, reizendem, langsam ansteigendem Husten („urge-to-cough-sensation“) [13]. Durch die strikte funktionelle Unterscheidung von A δ - und C-Fasern in zwei distinkte Populationen der Husten-vermittelnden Nervenfasern dürfen beide Fasertypen nicht als jeweils autark funktionierendes System angesehen werden, da neue Ergebnisse Hinweise auf eine Interaktion von A δ - und C-Fasern in deren gemeinsamen Verlauf über den N. vagus liefern. Die Stimuli, die von den verschiedenen Husten-Rezeptoren detektiert werden, gelangen über die A δ - und C-Fasern durch den N. vagus zum Gehirn (Abb. 2). Neben dem cerebralen Cortex beeinflussen sowohl die Insula als auch das anteriore Cingulum den Husten [20]. Der Einfluss dieser Hirnareale zeigt sich beim freiwilligen Husten bzw. bei der Unterdrückung des Hustens (cerebraler Cortex) [21–23] und darin, dass Husten in Anwesenheit von Anästhetika und im Schlaf nicht stattfindet [24,25].

Entzündungsmediatoren verursachen Husten

Stimuli der Husten-Aktivierung sind Entzündungsmediatoren, wie Tachykinine, Bradykinin und Prostaglandine, die über unterschiedliche Mechanismen mit Entzündungsprozessen einhergehen. Diese können die Husten-Rezeptoren in den Atemwegen sensibilisieren und den Husten initiieren (Abb. 1), auch verstärken. Bradykinin aktiviert den TRPV1-Rezeptor durch Bindung an den G_q-Protein-gekoppelten Bradykinin-2-Rezeptor (G_qPC-B₂-Rs), durch die Phospholipase C (PLC), welche die Diacylglycerol (DAG)-Synthese stimuliert, und Inositol-1,4,5-triphosphat (IP₃). IP₃ aktiviert seinen IP₃-Rezeptor am Endoplasmatischen Retikulum. Dadurch werden Ca²⁺-Ionen ins Cytosol abgegeben. Prostaglandin (PGE₂) aktiviert seine G_s-Protein-gekoppelten Prostaglandin-E₂-Rezeptoren (G_sPC-PGE₂-Rs) und initiiert damit eine erhöhte Enzymaktivität der Adenylcyclase und des zyklischen Adenosin-Monophosphats (cAMP), welches seinerseits die Proteinkinase A (PKA) aktiviert, was schließlich zur Phosphorylierung des TRPV1-Rezeptors führt.

TRP-Ionen-Kanäle und Husten

Die Familie der Transient Receptor Potential (TRP) Ionenkanäle, zu der unter anderen TRPV1, TRPV4, TRPA1 sowie TRPM8 gehören, sind auf Nervenfasern und Zellmembranen der Perikarya exprimiert. Viele Studien konnten belegen, dass es durch Aktivierung der TRPV1- und TRPA1-Rezeptoren zu einer Modulation der sensiblen Neuronen und zu einer Auslösung des Hustenreflexes kommen kann [26]. Im Gegensatz dazu ist die Rolle der anderen TRP-Rezeptoren in den Atemwegen relativ unerforscht. TRPM8 wird durch Temperaturänderungen von harmloser zu schädlicher Kälte (< 15 °C) sowie durch erfrischende Verbindungen, wie Menthol und Icilin, aktiviert [27]. In diesem Zusammenhang wird daher vermutet, dass TRPM8 als Ionenkanal für den Husten und die Bronchokonstriktion während der Einatmung von kalter Luft verantwortlich ist. Andere Studien zeigten wiederum antitussive Effekte von TRPM8 und lassen vermuten, dass Menthol den Hustenreflex unterdrückt. Obwohl die Wirksamkeit

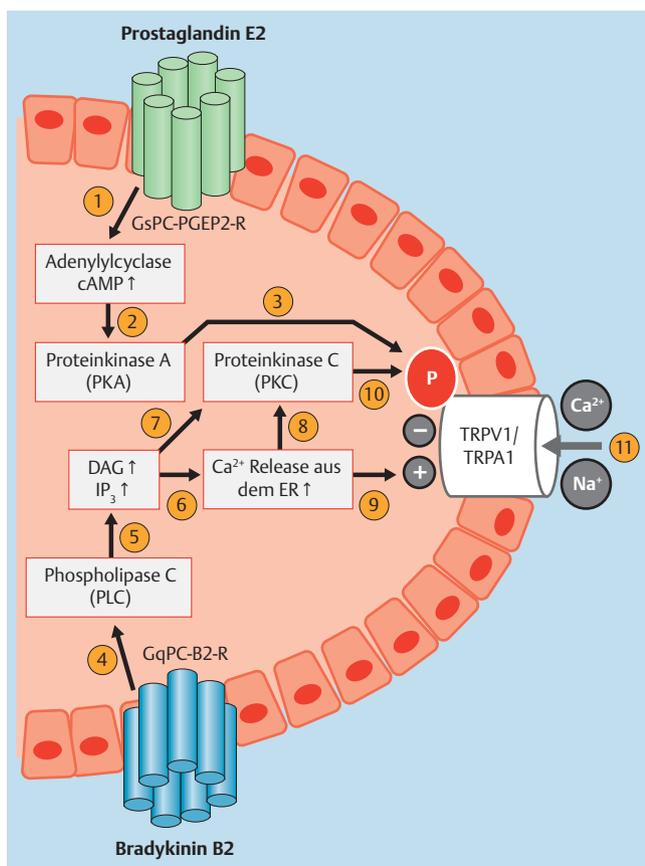


Abb. 1 Prostaglandine und Bradykinin verursachen Husten durch Aktivierung des TRPV₁-Rezeptors bzw. TRPA₁-Rezeptors. (1) Prostaglandin (PGE₂) vermittelt über den G_s-Protein-gekoppelten Prostaglandin E₂-Rezeptor (G_sPC-PGE₂-R) eine erhöhte Enzymaktivität der Adenylcyclase, was zur Erhöhung der cAMP-Produktion führt. (2) Das cyclische Adenosinmonophosphat aktiviert die Proteinkinase A (PKA), was die (3) Phosphorylierung des TRPV₁-Rezeptors zur Folge hat [96]. (4) Bradykinin aktiviert die Phospholipase C (PLC) über den G_q-gekoppelten Bradykinin-2-Rezeptor (G_qPC-B2-R). (5) Die PLC stimuliert die Produktion von Inositol-1,4,5-triphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG). (6) IP₃ aktiviert seinen IP₃-Rezeptor am Endoplasmatischen Retikulum und initiiert somit die Freisetzung von Ca₂₊-Ionen ins Cytoplasma und (9) die Modulation der TRPV₁-/TRPA₁-Aktivität. (7) Erhöhte DAG-Konzentration und (8) IP₃-Rezeptor-vermittelte Ca₂₊-Freisetzung aktivieren die Proteinkinase C (PKC), welche (10) TRPV₁/TRPA₁ phosphoryliert. (11) Die Phosphorylierungen in (3) und (10) ändern die Konfiguration des TRPV₁/TRPA₁ und damit auch seine Permeabilität für Ca₂₊- und Na⁺-Ionen.

von Menthol nicht erwiesen ist, besteht ein weit verbreiteter Gebrauch als Hustentherapeutikum [28]. Aussagekräftige epidemiologische Daten zum Bezug von Klima- und Temperaturänderungen und chronischem Husten sind zurzeit nicht verfügbar, so dass zukünftige Studien von großem Interesse wären.

Klinische Einteilung des Hustens

Akuter Husten

Nach der Dauer wird Husten in akut, gelegentlich noch in subakut (Dauer 3–8 Wochen) und chronisch eingeteilt. Akuter Husten hält kürzer als 8 Wochen lang an. Er kann einziges Symptom bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, wie bei Linksherzdekompensation, Lungenarterienembolie und Pneumothorax, sowie bei akut infektiösen und chronisch infektiösen Erkrankungen, wie Tuberkulose, die eine zeitnahe weitere Abklärung erfordert, sein. Mehr als 50% der Patienten mit Lungenarterienembolie und Pneumothorax klagen über trockenen akuten Husten. Bakterielle und virale Infektionen in den oberen und unteren Atemwegen können den Husten auslösen [29–31]. Dabei liegen Hustenrezeptoren durch eine Verletzung des respiratorischen Epithels ungeschützt vor, was dazu führt, dass diese vermehrt gereizt und damit unspezifisch aktiviert werden. Zudem kann Husten auch bakteriell induziert werden, etwa durch Infektion mit *B. pertussis* oder mit *C. diphtheriae* [32] (● Tab. 1).

Chronischer Husten

Von chronischem Husten spricht man bei einer Dauer ab 8 Wochen. Chronischer Hustenreiz ist häufig Folge allergischer [33] oder nicht-allergischer Erkrankungen der oberen Atemwege. Allergie-induzierter Husten geht mit einem Symptomkomplex, bestehend aus Juckreiz in Augen, Nase und Rachen sowie Niesattacken, einher [1,34–37], chronischer Husten wird meist durch Laryngitis, Pharyngitis und Rhinitis ausgelöst [38–40] (● Tab. 2). Die Inzidenz von Husten bei Erkrankungen der oberen Atemwege liegt, je nach gewählter Studie, zwischen 6–87%. Chronischer Husten wird von Patienten häufig in Zusammenhang mit postnasalem Drip-Syndrom [41–43], intermittierender Nasenblockade und Gesichts- und Kopfschmerzen genannt. Neben Dyspnoe und Obstruktion der Atemwege zählt Husten zu den Hauptsymptomen von Asthma bronchiale [44]. Außerdem kann chronischer Husten ein Anzeichen von COPD („Chronisch

Tab. 1 Respiratorische und extrapulmonale Erkrankungen mit akutem Husten.

Akut (< 8 Wochen), subakut 3–8 Wochen

Erkrankungen der Atemwege:

- Sinusitis
- Rhino-Laryngo-Tracheobronchitis: meist virale Infektion oder allergisch
- Asthma
- Aspiration: oft Kinder 1–3 Jahre
- inhalative Intoxikation: Unfälle, Brände
- postinfektiöser Husten
- Pneumonie
- Pleuritis
- Lungenembolie
- Pneumothorax

Extrapulmonale Ursachen:

- akute Linksherzinsuffizienz
- Bradykardie mit AV Block II, III

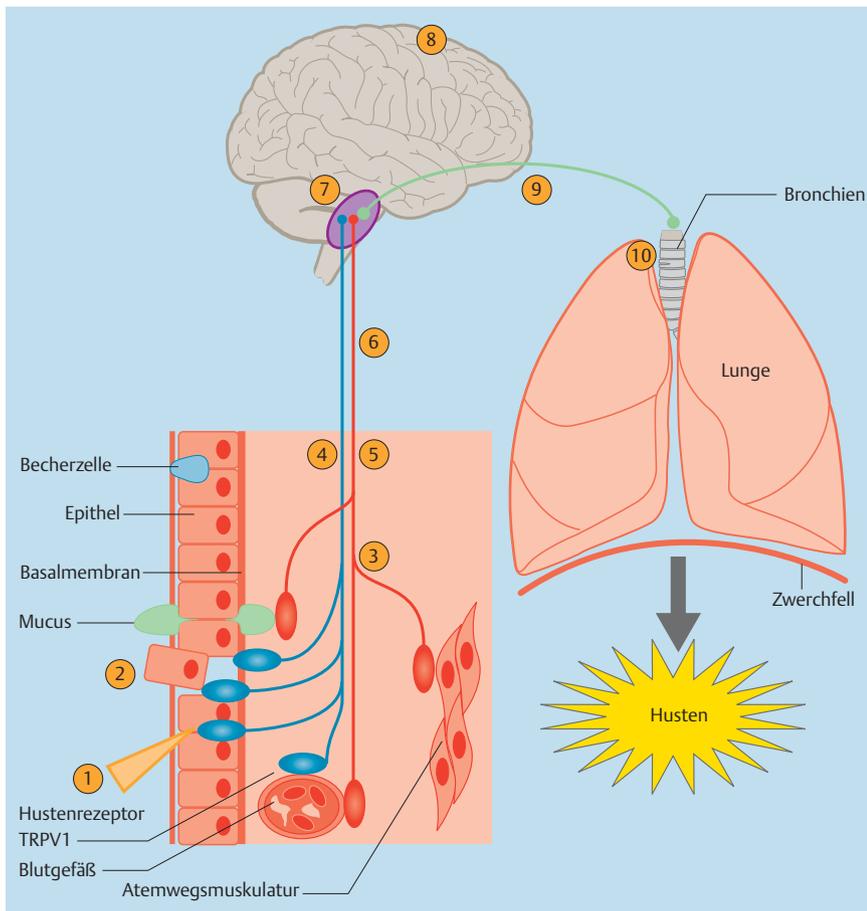


Abb. 2 Schematische Illustration des Hustenreflexes in zeitlicher Reihenfolge. (1) Der Hustenreflex kann durch verschiedene Noxen, wie Entzündungen (Asthma, COPD, chronische und akute Infektionen), mechanische Reize durch Fremdkörper, durch Erkrankungen (Sarkoidose, Cystische Fibrose, Erkrankungen des Lungenparenchyms, Bronchiektasie), durch chemische Reize (Magensäure), Inhalation von Tabakrauch [97], Lungenkarzinome und Medikamente (ACE-Hemmer, Anticholinergika u. a.), ausgelöst werden. Auch epitheliale Schädigungen (2) resultieren in der Modulation der Hustenrezeptoraktivität durch Entzündungsmediatoren, wie (3) Histamin, Prostaglandine und TNF- α . Die beiden Rezeptortypen (4) RAR (rapidly-adapting mechanoreceptor) und (5) SAR (slowly-adapting mechanoreceptor) sowie TRPV1, detektieren Reize und leiten die Information weiter. (6) Über den N. vagus gelangt der Reiz in das in der Medulla oblongata gelegene Hustenzentrum (7). Der cerebrale Cortex kann die motorische Aktivierung des Hustens beeinflussen (8). (9) Über Spinalafferenzen, den N. phrenicus und den N. laryngeus recurrens innerviert das Nervensystem (10) das Diaphragma und die Bauch-, Interkostal- und Laryngealmuskulatur und löst dadurch den Husten aus.

Obere und untere Atemwegserkrankungen

häufig	gelegentlich	selten
Asthma bronchiale	Lungenkarzinom	exogene allergische Alveolitis
bronchiale Hyperreaktivität	eosinophile Bronchitis	Bronchioektasien
chronische Bronchitis	Pertussis	interstitielle Lungenerkrankung
chronische Infektion		Mukoviszidose
COPD		pulmonale Radiotherapie
PND (Postnasales Drip-Syndrom)		Sarkoidose
obstruktive Schlafapnoe		tracheobronchialer Kollaps
		Tuberkulose
extrapulmonale Erkrankungen		
GÖR		VCD (Vocal Cord Dysfunction)
psychogener Husten		
chronisch idiopathischer Husten		
kardiale Erkrankungen		
(Herzinsuffizienz)		

Tab. 2 Auflistung von pulmonalen und extrapulmonalen Erkrankungen, die chronischen Husten auslösen können. Die einzelnen Krankheiten sind gemäß ihrer Inzidenz in drei Gruppen aufgeteilt.

Obstruktive Lungenerkrankung“) [45,46], Husten als Asthma-Äquivalent (CVA – „Cough-variant Asthma“), eosinophiler Bronchitis [47] und von GÖR (gastro-ösophagealer Reflux) [48–53] sein. Chronischem Husten können auch seltene Krankheiten, wie die Sjögren-Krankheit, Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) [54], Colitis ulcerosa, Morbus Crohn [55–58], Morbus Horton (Arteriitis cranialis) [59] und Sarkoidose [60] zugrunde liegen.

Alters- und Geschlechtsspezifität von chronischem Husten

Kinder leiden häufig an chronischem Husten, der jedoch oft mit einer guten Prognose einhergeht. Ursachen für chronischen Husten bei Kindern sind vielfältig. Es handelt sich hierbei um in-

ferktöse und postinfektiöse bakterielle und virale Infekte der oberen und unteren Atemwege. Häufig ist es eine virale Bronchitis oder auch eine Infektion mit *Bordetella pertussis*, was Keuchhusten auslöst. Nichtinfektiöse Ursache des Hustens bei Kindern sind die häufig vorkommende chronisch-entzündliche Atemwegserkrankung Asthma bronchiale und der Gastro-Ösophageale Reflux. Seltene, aber ernstere Gründe für Husten treten bei Kindern mit kongenitalen Abnormalitäten des tracheobronchialen Systems, Immundefekt und Mukoviszidose auf. Psychische Faktoren können chronischen Husten verstärken oder diesen initiieren [61]. Über geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz des chronischen Hustens wurde in einigen epidemiologischen Studien berichtet. Vom 2. bis zum 16. Lebensjahr leiden mehr

Jungen als Mädchen an chronischem Husten. Dieses Ergebnis spiegelt die asthmatische Erkrankung der Kinder wider, die sich auch in Form von chronischem Husten manifestiert [62].

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Unterschiede des chronischen Hustens ist bekannt, dass er vermehrt bei Frauen im mittleren Alter und zu Beginn der Menopause auftritt. Es handelt sich hierbei um einen idiopathischen Husten, bei dem nach umfangreichen diagnostischen Untersuchungen andere Ursachen ausgeschlossen werden konnten. Eine der möglichen Erklärungen für den chronischen Husten bei diesen Frauen ist die hormonelle Veränderung und die damit verbundene subklinische Inflammation der Atemwege [63, 64].

Eine Studie berichtete, dass chronischer Husten bei Erwachsenen zwischen dem 18.–24. Lebensjahren mit Zigarettenkonsum vergesellschaftet ist [65]. Weiterhin kann chronischer Husten im mittleren Lebensalter (40.–49. Lebensjahr) Symptom gastro-intestinaler Erkrankungen sein [66].

Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, dass der zirkadiane Rhythmus bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen eine Rolle spielt. Patienten mit Asthma bronchiale klagten häufig über nächtlichen Husten und Hustenattacken in den frühen Morgenstunden. Dabei könnte eine erhöhte Aktivität des Parasympathikus für die bronchialen Obstruktionen verantwortlich sein. Leider gibt es dazu keine aussagekräftigen klinischen Daten.

Medikamente als Husten-Initiatoren

Medikamenten-Nebenwirkungen können zu Reizungen des Respirationstrakts führen (◉ Tab. 3) und dadurch einen chronischen Husten herbeiführen. Wie genau Medikamente, wie u. a. Amiodaron, Ergotalkaloide, Methotrexat, Schleimlöser, inhalativ applizierte Corticosteroide und Zanamivir (weitere ◉ Tab. 3), Husten auslösen, ist bisher unbekannt [56, 67–69].

ACE-Inhibitoren [98]
Amiodaron [56, 68]
Aspirin [58]
β-Blocker [58]
β2-Sympathomimetika
Zytostatika [69]
Fentanyl [99]
inhalierbare Corticosteroide
Interferon-α-2a [100]
Interferon-α-2b [88]
Ipratropiumbromid
Kontrazeptiva [67]
Methotrexat [58]
Mycophenolat [101]
Nedocromil
Nitrofurantoin [102]
Nizatidin
Pentamidin
Propofol [103]
Sirolimus [104]
oral oder systemisch applizierte Mukolytika [105]
Tiotropiumbromid
Zanamivir

Tab. 3 Liste möglicher Medikamente und Wirkstoffe, die Husten auslösen können, in alphabetischer Reihenfolge (modifiziert [1]).

ACE-Hemmer induziert Husten

Die Inhibition des Angiotensin Converting Enzyms (ACE) führt einerseits zu einer Verminderung der Angiotensin-II-Produktion aus Angiotensin I und andererseits zu einer Hemmung von Abbau und Kumulation von Entzündungsmediatoren, wie Bradykinin und Prostaglandine. Angiotensin-II wirkt über Angiotensinrezeptoren (AT₁ und AT₂) vasokonstriktorisch. Primär sinkt dadurch der periphere Blutgefäßtonus, und der Blutdruck nimmt ab. ACE-Hemmer werden daher zur Therapie von Bluthochdruck eingesetzt. Als Monotherapie und in Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva sind ACE-Hemmer häufig Mittel der ersten Wahl. Als Nebenwirkung des durch ACE-Hemmer verminderten Abbaus sind erhöhte Konzentrationen von Bradykininen und Prostaglandinen, welche Husten über eine direkte Sensibilisierung der Hustenrezeptoren verursachen [10]. Dabei handelt es sich in erster Linie um einen trockenen Husten, der in den ersten drei Monaten bei 5–35% der Patienten auftritt. Diese Nebenwirkung ist nicht dosisabhängig. Bei auftretendem Husten sollte der ACE-Hemmer abgesetzt bzw. gegen ein anderes Medikament entsprechend der Indikation ausgetauscht werden.

Psychogener Husten

Außerdem kann Husten auch durch psychische Störungen oder emotionale oder soziale Probleme ausgelöst werden [70–74]. Ein Beispiel hierfür ist die VCD (Vocal Cord Dysfunction), welche durch einen langen Krankheitsverlauf mit Unterbrechungen gekennzeichnet ist und neben psychischem auch physischem Stress zur Ursache haben kann. Typische Symptome der VCD, wie Atemnot, Husten und Pfeifen [75], entstehen durch inspiratorische Adduktion der Stimmbänder. VCD tritt häufig gemeinsam mit Asthma bronchiale auf.

Zuletzt kann Husten eine Reihe von Folgeerkrankungen verursachen. So können Rippenfrakturen durch Asthmaattacken, epileptische Anfälle, Hustensynkopen, Blutungen an den Konjunktiven, Epistaxis, GÖR, Petechien-Blutungen, mediastinale Emphyseme, Kopf- und Brustschmerz und Harninkontinenz bei weiblichen Patienten entstehen [76].

Diagnostik von chronischem Husten

Husten ist häufig ein Symptom von zahlreichen pulmonalen und auch extrapulmonalen Erkrankungen. Die Diagnostik von chronischem Husten stellt daher auch den erfahrenen Kliniker vor eine Herausforderung. Sie gestaltet sich als schwierig, wenn Husten als einziges Symptom auftritt und die Lungenfunktion und Bildgebung unauffällig sind. In diesem Zusammenhang kann Husten als häufiges Symptom bei isolierten Erkrankungen des tracheobronchialen Systems, bei Bronchiektasien und interstitiellen Lungenerkrankungen vorkommen. Bei interstitiellen Lungenerkrankungen ist bekannt, dass Husten auch als einziges Symptom der röntgenologisch pulmonalen Veränderungen um Monate vorausgehen kann. Eine detaillierte Anamnese und körperliche Untersuchung kann zu einer richtigen Diagnose verhelfen. Bei extrapulmonalen Erkrankungen sind organ- und fachspezifische Untersuchungen zur weiteren Differenzialdiagnostik erforderlich.

Therapie von Husten

Die Therapie von Husten kann – je nach Fall- und Krankheitsspezifität – mithilfe von Suppressiva, Expektorantien und Antiinflammatorika durchgeführt werden. Antiinflammatorische Medikamente, wie inhalativ und systemisch applizierte Corticosteroide und peroral verabreichte Leukotrien-Antagonisten, können Husten bei Asthma bronchiale und bronchialer Hyperreaktivität inhibieren [77]. Bei unproduktivem und trockenem Husten können zentral wirkende Substanzen Linderung verschaffen. Diese sind Morphin oder Codein bzw. deren Derivate wie Dextromethorphan und Pentoxifyverin. Expektorantien wirken schleimlösend und bewirken eine Reizlinderung, allerdings werden ihre Effektivität und Wirksamkeit gegenwärtig kontrovers diskutiert. Zuckerkonzentratlösung (Zuckersirup, Honig) wirkt antitussiv, indem er sich auf den Hustenrezeptoren ablagert, diese bedeckt und für eine gewisse Zeitspanne verbleibt.

Ausblick auf neue potenzielle Antitussiva

Die Forschung nach neuen Wirkstoffen gegen Husten hat in letzter Zeit einige mögliche Kandidaten hervorgebracht.

Je nach Zielmolekül gibt es bereits potenzielle Antitussiva. TRPA₁-Rezeptoren können durch den TRPA₁-Antagonist HC-030031 inhibiert werden (Wirkung nur im Tiermodell untersucht [3, 78, 79]), analog dazu der TRPV₁-Rezeptor durch Capsazepin, V112220 [80] und Iodresiniferatoxin (Effektiv im Tiermodell, Klinische Phasen I und II [81–93]).

Bei einigen Substanzen wurde eine effektive Wirkung gegen Husten im Tiermodell gezeigt, allerdings existieren bisher keine Daten im Menschen. Zu diesen Substanzen gehören Nociceptin, welches den NOP1-Rezeptor aktiviert, die δ - und μ -Opioidrezeptor-Agonisten, die an den peripheren Opioidrezeptoren wirken [94], am Tachykinin-Rezeptor wirkende NK-1-, NK-2- und NK-3-Antagonisten, der CB₂-Agonist, welcher den Zitronensäure-induzierten Husten inhibiert, und die am Bradykinin-B₂-Rezeptor wirkenden B₂-Rezeptor-Antagonisten, Icatibant und HOE-140 (inhibiert Husten, der durch ACE-Inhibitoren verursacht wird) [83].

Der GABA-Agonist Baclofen ist neben den TRPV₁-Antagonisten das einzige bisher im Menschen getestete Medikament und zeigt gute Wirkung in einer Studie [95].

Danksagung

Diese Arbeit wird durch die DFG im Rahmen des Projektes DFG DI 1429 und die Stiftung „Bergmannhilfswerk Luisenthal“ an Prof. Dr. Quoc Thai Dinh und des Graduiertenkollegs 1441: Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut an Prof. Dr. Tobias Welte und Prof. Dr. Quoc Thai Dinh gefördert.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹ Klinik für Innere Medizin V – Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes, Homburg
- ² Experimentelle Pneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland
- ³ Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover

Literatur

- 1 Kardos P, Berck H, Fuchs KH et al. [Guidelines of the German respiratory society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough]. *Pneumologie* 2010; 64: 336–373
- 2 Widdicombe JG. Receptors in the trachea and bronchi of the cat. *J Physiol* 1954; 123: 71–104
- 3 Taylor-Clark TE, Nassenstein C, McAlexander MA et al. TRPA1: a potential target for anti-tussive therapy. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 71–74
- 4 Canning BJ. Afferent nerves regulating the cough reflex: mechanisms and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 15–25, vii
- 5 Dinh QT, Groneberg DA, Peiser C et al. Expression of substance P and nitric oxide synthase in vagal sensory neurons innervating the mouse airways. *Regul Pept* 2005; 126: 189–94
- 6 Bolser DC, DeGennaro FC, O'Reilly S et al. Central antitussive activity of the NK1 and NK2 tachykinin receptor antagonists, CP-99,994 and SR 48968, in the guinea-pig and cat. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 165–170
- 7 Bonham AC, Sekizawa S, Chen CY et al. Plasticity of brainstem mechanisms of cough. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 152: 312–319
- 8 Bonham AC, Sekizawa SI, Joad JP. Plasticity of central mechanisms for cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 453–457
- 9 Braman SS, Corrao WM. Cough: differential diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 1987; 8: 177–188
- 10 Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1364–1374
- 11 Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 305–311
- 12 Footitt J, Johnston SL. Cough and viruses in airways disease: mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 108–113
- 13 McGarvey LP, Nishino T. Acute and chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 351–354
- 14 Birkebaek NH. Bordetella pertussis in the aetiology of chronic cough in adults. *Diagnostic methods and clinic. Dan Med Bull* 2001; 48: 77–80
- 15 Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs). *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 270: 2–10
- 16 Udem BJ, Carr MJ. Targeting primary afferent nerves for novel antitussive therapy. *Chest* 2010; 137: 177–184
- 17 Dinh QT, Mingomataj E, Quarcoo D et al. Allergic airway inflammation induces tachykinin peptides expression in vagal sensory neurons innervating mouse airways. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 820–825
- 18 Dinh QT, Suhling H, Fischer A et al. [Innervation of the airways in asthma bronchiale and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Pneumologie* 2011; 65: 283–292
- 19 Doherty MJ, Mister R, Pearson MG et al. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 643–649
- 20 Canning BJ. Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 75–81
- 21 Eccles R. Central mechanisms IV: conscious control of cough and the placebo effect. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 187: 241–262
- 22 Eccles R. The powerful placebo in cough studies? *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 303–308
- 23 Emonds-Alt X, Proietto V, Steinberg R et al. SSR240600 [(R)-2-(1-[2-[4-[2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]acetyl]-2-(3,4-dichlorophenyl)-2-morpholinyl]ethyl)-4-piperidinyl]-2-methylpropanamide], a centrally active nonpeptide antagonist of the tachykinin neurokinin-1 receptor: I. biochemical and pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 1171–1179
- 24 Chung KF. Cough: potential pharmacological developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 955–963
- 25 Lee KK, Birring SS. Cough and sleep. *Lung* 2010; 188 (Suppl. 01): S91–S94

- 26 Grace MS, Dubuis E, Birrell MA et al. Pre-clinical studies in cough research: Role of Transient Receptor Potential (TRP) channels. *Pulm Pharmacol Ther* 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2013.02.007> (in press)
- 27 Raemdonck K, de Alba J, Birrell MA et al. A role for sensory nerves in the late asthmatic response. *Thorax* 2012; 67: 19–25
- 28 Preti D, Szallasi A, Patacchini R. TRP channels as therapeutic targets in airway disorders: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2012; 22: 663–695
- 29 O'Connell F, Thomas VE, Studham JM et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir Med* 1996; 90: 279–286
- 30 O'Hara J, Jones NS. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology* 2006; 44: 270–273
- 31 Lee PCL, Jawad MS, Eccles R. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52: 1137–1142
- 32 Byard RW. Diphtheria - 'The strangling angel' of children. *J Forensic Leg Med* 2013; 20: 65–68
- 33 Gronberg-Kloft B, Dinh QT, Scutaru C et al. Cough as a symptom and a disease entity: scientometric analysis and density-equalizing calculations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 266–275
- 34 Dinh QT, Gronberg DA, Mingomataj E et al. Expression of substance P and vanilloid receptor (VR1) in trigeminal sensory neurons projecting to the mouse nasal mucosa. *Neuropeptides* 2003; 37: 245–250
- 35 Lee MG, Kollarik M, Chuaychoo B et al. Ionotropic and metabotropic receptor mediated airway sensory nerve activation. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 355–360
- 36 Plevkova J, Brozmanova M, Pecova R et al. Effects of intranasal capsaicin challenge on cough reflex in healthy human volunteers. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55 : (Suppl. 03): 101–106
- 37 Plevkova J, Varechova S, Brozmanova M et al. Testing of cough reflex sensitivity in children suffering from allergic rhinitis and common cold. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: (Suppl. 04): 289–296
- 38 Pecova R, Vrlík M, Tatar M. Cough sensitivity in allergic rhinitis. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56 (Suppl. 04): 171–178
- 39 Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 63S–71S
- 40 Lee P, Eccles R. Cough induced by mechanical stimulation of the upper airway in humans. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 720–725
- 41 Sanu A, Eccles R. Postnasal drip syndrome. Two hundred years of controversy between UK and USA. *Rhinology* 2008; 46: 86–91
- 42 Macedo P, Saleh H, Torrego A et al. Postnasal drip and chronic cough: An open interventional study. *Respir Med* 2009; 103: 1700–1705
- 43 Phelan PD. Postnasal drip and chronic cough. *Lancet* 1978; 2: 1309
- 44 Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y et al. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1992; 5: 291–295
- 45 Smith J, Woodcock A. Cough and its importance in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1: 305–314
- 46 Terada K, Muro S, Ohara T et al. Cough-reflex sensitivity to inhaled capsaicin in COPD associated with increased exacerbation frequency. *Respirology* 2009; 14: 1151–1155
- 47 Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y et al. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003; 58: 14–18
- 48 Birring SS, Pavord ID. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 2004; 59: 633–634
- 49 Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ et al. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1294–1300
- 50 Kastelik JA, Jackson W, Davies TW et al. Measurement of gastric emptying in gastroesophageal reflux-related chronic cough. *Chest* 2002; 122: 2038–2041
- 51 Irwin RS, French CL, Curley FJ et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. 1993. *Chest* 2009; 136: e30
- 52 Morice AH. Gastro-oesophageal reflux and tachykinins in asthma and chronic cough. *Thorax* 2007; 62: 468–469
- 53 Galmiche JP, Zerbib F, Bruley de Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 449–464
- 54 Zubairi AB, Liaquat HB, Husain SJ et al. Wegener's granulomatosis: a diagnostic challenge. *J Pak Med Assoc* 2009; 59: 853–855
- 55 Brown KK. Chronic cough due to chronic interstitial pulmonary diseases: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 180S–185S
- 56 Daba MH, El-Tahir KE, Al-Arif MN et al. Drug-induced pulmonary fibrosis. *Saudi Med J* 2004; 25: 700–706
- 57 Patel KN, Patel F, Hudgins L. Lofgren's syndrome presenting as a case of fever of unknown origin. *Tenn Med* 2007; 100: 37–38
- 58 Javidan-Nejad C, Bhalla S. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 2009; 47: 289–306
- 59 Akers SM, Bartter TC, Pratter MR. Chronic cough as the sole manifestation of Hodgkin's disease. *Chest* 1992; 101: 853–854
- 60 Lynch JP III, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 755–785
- 61 de Jongste JC, Shields MD. Cough. 2: Chronic cough in children. *Thorax* 2003; 58: 998–1003
- 62 Wright AL, Stern DA, Kauffmann F et al. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tucson Children's Respiratory Study. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 318–325
- 63 Mund E, Christensson B, Gronneberg R et al. Noneosinophilic CD4 lymphocytic airway inflammation in menopausal women with chronic dry cough. *Chest* 2005; 127: 1714–1721
- 64 Mund E, Christensson B, Larsson K et al. Sex dependent differences in physiological ageing in the immune system of lower airways in healthy non-smoking volunteers: study of lymphocyte subsets in bronchoalveolar lavage fluid and blood. *Thorax* 2001; 56: 450–455
- 65 An LC, Berg CJ, Klatt CM et al. Symptoms of cough and shortness of breath among occasional young adult smokers. *Nicotine Tob Res* 2009; 11: 126–133
- 66 Ford AC, Forman D, Moayyedi P et al. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax* 2006; 61: 975–979
- 67 Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000; 23: 143–164
- 68 Rosenow EC III. Drug-induced pulmonary disease. *J Pract Nurs* 1979; 29: 23–26, 43
- 69 Costabel U. [Drug-induced lung changes in rheumatology]. *Z Rheumatol* 1990; 49: 284–290
- 70 Ludviksdottir D, Bjornsson E, Janson C et al. Habitual coughing and its associations with asthma, anxiety, and gastroesophageal reflux. *Chest* 1996; 109: 1262–1268
- 71 Erenberg G. Psychogenic cough. *Pediatrics* 2001; 108: 819–820
- 72 Niggemann B. How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 895–859
- 73 Ishizaki Y, Kobayashi Y, Kino M. Chronic and persistent cough related to vulnerability to psychological stress: tic or psychogenic? *Pediatr Int* 2008; 50: 392–394
- 74 Ramanuja S, Kelkar P. Habit cough. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 91–95
- 75 Christopher KL, Wood RP, Eckert RC et al. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med* 1983; 308: 1566–1570
- 76 Morice AH. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 253–259
- 77 Laitinen LA, Laitinen A, Haahela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32–42
- 78 Andre E, Gatti R, Trevisani M et al. Transient receptor potential ankyrin receptor 1 is a novel target for pro-tussive agents. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1621–1628
- 79 Grace MS, Belvisi MG. TRPA1 receptors in cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 286–288
- 80 Leung SY, Niimi A, Williams AS et al. Inhibition of citric acid- and capsaicin-induced cough by novel TRPV-1 antagonist, V112220, in guinea-pig. *Cough* 2007; 3: 10
- 81 McLeod RL, Correll CC, Jia Y et al. TRPV1 antagonists as potential anti-tussive agents. *Lung* 2008; 186 : (Suppl. 01): S59–S65

- 82 Szallasi A, Cortright DN, Blum CA et al. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 357–372
- 83 Gatti R, Andre E, Barbara C et al. Ethanol potentiates the TRPV1-mediated cough in the guinea pig. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 33–36
- 84 Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1276–1280
- 85 Gunthorpe MJ, Chizh BA. Clinical development of TRPV1 antagonists: targeting a pivotal point in the pain pathway. *Drug Discov Today* 2009; 14: 56–67
- 86 Gunthorpe MJ, Szallasi A. Peripheral TRPV1 receptors as targets for drug development: new molecules and mechanisms. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 32–41
- 87 Hillis BR. The assessment of cough suppressing drugs. *Lancet* 1952; 1: 1230–1235
- 88 Jia Y, McLeod RL, Wang X et al. Anandamide induces cough in conscious guinea-pigs through VR1 receptors. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 831–836
- 89 Materazzi S, Nassini R, Gatti R et al. Cough sensors. II. Transient receptor potential membrane receptors on cough sensors. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 49–61
- 90 Jia Y, McLeod RL, Hey JA. TRPV1 receptor: a target for the treatment of pain, cough, airway disease and urinary incontinence. *Drug News Perspect* 2005; 18: 165–171
- 91 Morice AH, Geppetti P. Cough. 5: The type 1 vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. *Thorax* 2004; 59: 257–258
- 92 Trevisani M, Milan A, Gatti R et al. Antitussive activity of iodo-resiniferatoxin in guinea pigs. *Thorax* 2004; 59: 769–772
- 93 Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 487–517
- 94 Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1375–1384
- 95 Dicipinigitis PV, Dobkin JB. Antitussive effect of the GABA-agonist baclofen. *Chest* 1997; 111: 996–999
- 96 Takemura M, Quarcoo D, Niimi A et al. Is TRPV1 a useful target in respiratory diseases? *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 833–839
- 97 Groneberg-Kloft B, Feleszko W, Dinh QT et al. Analysis and evaluation of environmental tobacco smoke exposure as a risk factor for chronic cough. *Cough* 2007; 3: 6
- 98 Moore N, Noblet C, Joannides R et al. Cough and ACE inhibitors. *Lancet* 1993; 341: 61
- 99 Lin CS, Sun WZ, Chan WH et al. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth* 2004; 51: 654–659
- 100 Slavenburg S, Heijdra YF, Drenth JP. Pneumonitis as a consequence of (peg)interferon-ribavirin combination therapy for hepatitis C: a review of the literature. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 579–585
- 101 Elli A, Aroldi A, Montagnino G et al. Mycophenolate mofetil and cough. *Transplantation* 1998; 66: 409
- 102 Boggess KA, Benedetti TJ, Raghu G. Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity during pregnancy: a report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 367–370
- 103 Mitra S, Sinha PK, Anand LK et al. Propofol-induced violent coughing. *Anaesthesia* 2000; 55: 707–708
- 104 Roberts RJ, Wells AC, Unitt E et al. Sirolimus-induced pneumonitis following liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 853–856
- 105 Mallet P, Mourdi N, Dubus JC et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. *PLoS One* 2011; 6: e22792

Hinweis:

Dieser Artikel wurde geändert gemäß Erratum vom 27.6.2013.