

Chronischer zentralnervös bedingter Singultus

Marco Vecellio^a, Konrad E. Bloch^b, Claudio L. Bassetti^a

UniversitätsSpital Zürich

^a Neurologische Klinik und Poliklinik, ^b Klinik für Pneumologie

Summary

Chronic centrally generated hiccup

Intractable hiccup (singultus) continues to fascinate and confuse physicians and patients alike. It results from involuntary transient contractions of the diaphragm while the glottis is spasmodically closed. The contractions of the diaphragm are usually evoked by irritation of the phrenic nerve by various aetiological factors or by damage to inhibiting regions of the central nervous system. Many cases of centrally generated hiccup are still misdiagnosed as idiopathic or psychogenic.

We report the case of a 43-year-old male with a pilocystic astrocytoma in the ponto-medullary region who presented with long-lasting intractable chronic hiccup and moderate neurological signs. We discuss pathophysiological models, the differential diagnostic approach and the therapeutic regimen. The value of MRI in the initial diagnosis of patients with intractable hiccup due to brainstem lesions is emphasised. In treating persistent hiccup induced by brainstem lesions, baclofen should be considered one of the first drugs of choice in view of its acceptable side effects and success rate compared with other drugs.

Klinischer Fallbericht

Über Genese, Differentialdiagnose und Therapie des Singultus wurde im Swiss Medical Forum kürzlich [1] berichtet. Wir präsentieren hierzu einen Fallreport eines seltenen zentralnervös bedingten chronifizierten Singultus, der therapeutisch schwierig zu beeinflussen war.

Es handelt sich um einen 43jährigen Mann, bei dem ein chronischer, trockener Reizhusten sowie ein chronischer Singultus erstmals 1997 nach der Operation eines pilozystischen Astrozytoms nahe des vierten Ventrikels auftraten. Die präoperativen Beschwerden bestanden in einem rotatorischen Schwindel nach links mit Verschlechterung in aufrechter Position. Die Schädel-MRI-Abklärung zeigte einen Tumor im Bereich des Bodens des vierten Ventrikels am ponto-medullären Übergang (Abb. 1). Im Oktober 1997 wurde extern die mikrochirurgische paravertebrale bilaterale Exstirpation des Tumors im Bereich der Basis des 4. Ventrikels durchgeführt. Histologisch wurde die Diagnose eines pilozystischen Astrozytoms gestellt. Postoperativ traten eine transiente Diplopie bei Blick nach rechts sowie ein intermittierender trockener Reizhusten auf. Im weiteren stellte sich unmittelbar postoperativ ein Singultus mit einer mittleren Frequenz von 15/Min. ein, der willkürlich jeweils nur kurzfristig unterdrückbar war. Starke Erregungszustände und Angstsituationen führten regelmässig zu einer Frequenzerhöhung des Singultus.

Bei hohem subjektivem Leidensdruck wurden verschiedene medikamentöse Behandlungsversuche mit Magnesium, Protonenpumpenhemmern (PPI), Beta-2-Mimetika und Antiepileptika (Carbamazepin und Valproat in hoher Dosierung) eingeleitet, die allesamt wirkungslos blieben.

Der Patient wurde daher im Frühjahr 2003 dem UniversitätsSpital Zürich der Abteilung Neurologie zugewiesen. Klinisch fanden wir ein cerebelläres Ausfallsyndrom mit leichtgradiger Stand- und Gangataxie, sakkadierter Augenfolgebewegung nach rechts, aufgehobenem vestibulookulärem Reflex nach rechts sowie einem Blickrichtungsnystagmus nach rechts.

Ein postoperatives Schädel-MRI (Abb. 2) zeigte eine Erweiterung des vierten Ventrikels und einen Substanzdefekt am dorsalen ponto-medullären Übergang. Es fanden sich keine Hinweise für ein Tumorrezidiv. Bei hohem subjektivem Leidensdruck wurden breitangelegte zusätzliche Abklärungen veranlasst, die keine eindeutige internistische oder psychogene Ursache/Komponente des Singultus nachweisen liessen. Eine HNO-ärztliche Untersuchung, ein Standard- und Holter-EKG, eine Spirometrie, ein Methacholintest und das Thorax-Röntgenbild waren unauffällig. Eine Bronchoskopie zeigte



Abbildung 1

Präoperativ sagittales MRI des Zerebrums mit Kontrastmittel (Gadolinium). Ausgeprägter tumoröser Prozess (Pfeil) mit inhomogener Kontrastmittelanreicherung und unscharfer Begrenzung. Histologisch Nachweis eines pilozystischen Astrozytoms dorsal am ponto-medullären Übergang. Starke Erweiterung des vierten Ventrikels.



Abbildung 2
 Postoperativ sagittales MRI des Zerebrums mit Kontrastmittel (Gadolinium). Kein Nachweis des Astrozytoms. Keine Anhaltspunkte für ein Rezidiv. Geringgradige Erweiterung des vierten Ventrikels. Substanzdefekt im Bereich des ponto-medullären Überganges.

keine endobronchialen Läsionen, der Larynx war anatomisch sowie funktionell unauffällig. Die Inhalation von Lidocain hatte keinen Einfluss auf den Husten oder Schluckauf, eine Auslösung der Beschwerden durch Irritation von Rezeptoren in der Bronchialschleimhaut wurde daher als unwahrscheinlich erachtet. Die gastroenterologische Abklärung erbrachte lediglich den Nachweis einer Ösophagitis Grad I bei axialer Hiatusgleithernie. Polysomnographisch wurden eine leichte Durchschlafstörung und ein vollständiges Verschwinden des Hustens und des Schluckaufs während des Schlafes aufgezeichnet. Therapeutisch wurde dem Patienten Baclofen (Lioresal®) in einer initialen Dosis von 15 mg/d mit langsamer Steigerung auf 30 mg/d verschrieben. Nach der langjährig unveränderten Leidensgeschichte zeigte sich nun erstmals eine erhebliche Besserung des Beschwerdebildes. Es kam zu einer signifikanten Frequenzreduktion des Singultus um mehr als die Hälfte, zudem traten im Wachzustand erstmals länger andauernde gänzlich freie Singultusintervalle auf.

Tabelle 1. Abklärungsschritte beim chronischen Singultus.

Basisabklärungen	Anamnese inkl. präzise Medikamentenerhebung
	Klinische Untersuchung mit ausführlichem Neurostatus
	Labor: BB, Lc diff, CRP, Na, K, Ca ²⁺
	Röntgen Thorax in 2 Ebenen
	Gastroskopie
Weitere Abklärungen je nach Verdachtsdiagnose	CT Thorax und/oder Abdomen
	MRI Gehirn
	Lungenfunktionstests
	Bronchoskopie

Kommentar

Singultus wurde bereits in der Antike beschrieben. In der Aphorismensammlung des Hippocrates findet sich die Umschreibung des Singultus als «Leberentzündung». Galen von Pergamon vertrat die Auffassung, der Schluckauf sei als ein «Rebellieren des Magens» bei heftigen emotionalen Erregungszuständen zu verstehen. Der «englische Hippocrates» Thomas Sydenham postulierte Zusammenhänge des Singultus mit hysterischen Erscheinungen.

Beim Singultus kommt es zu einem krampfartigen meist beidseitigen Zusammenziehen des Diaphragmas und der Interkostalmuskulatur, wobei rund 35 ms nach Beginn der Muskelkontraktion ein bis zu einer Sekunde dauernder Glottisschluss auftritt, der das typische Geräusch (Schluckauf, engl. hiccup oder hiccough, franz. hoquet, ital. singulto, Schweizer Dialekt «Hizgi» oder «Gluxi») hervorruft [1], da der inspiratorische Atemfluss abrupt unterbrochen wird. Die Singultusfrequenz ist interindividuell stark unterschiedlich.

Definitionsgemäss ist von einem persistierenden Singultus bei einer Dauer von 48 Stunden bis zu einem Monat auszugehen. Bei einer Dauer von mehr als einem Monat wird von chronischem Singultus (engl. intractable hiccup, franz. hoquet diabolique) gesprochen, ein berühmter Fall hiervon ist Papst Pius XII (1876–1958) [16]. In der Regel ist Singultus eine gutartige und selbstlimitierende Erscheinung. Doch bei Rekurrenz oder Persistenz ist Singultus als Hinweis einer zugrundeliegenden Erkrankung zu deuten und erfordert daher weitergehende Abklärungen, wobei sich ein schrittweise abgestuftes Vorgehen empfiehlt (Tab. 1). Chronischer Singultus tritt meist ohne schwere Folgeerscheinungen auf, jedoch sind auch soziale Invalidisierung, Dehydratation, Schlaflosigkeit und sogar Tod beschrieben [17]. Bei Patienten mit mechanischer Ventilation kann Singultus auch den maschinellen Atemzyklus triggern und so zu einer respiratorischen Alkalose führen.

Beim chronischen Singultus besteht gesamthaft eine ausgeprägte Geschlechtsgebundenheit, deren Ursache noch unbekannt ist. In einer ausführlichen Arbeit von Fisher [2] waren mehr als 90% der Fälle männlichen Geschlechts. Der funktionelle Singultus ohne organisches Korrelat tritt allerdings bei Frauen wesentlich häufiger auf [14] und ist meist mit einer psychiatrischen Begleiterkrankung assoziiert. Die Abhängigkeit des Singultus (Triggerung, Sistierung, Frequenzmodulation) von Emotionen, Stresssituationen oder Angstzuständen spricht für eine psychogene Überlagerung. Ätiologisch wurde beim Singultus lange von einer primitiven Reflexantwort ausgegangen, wobei die phrenische, vagale und sympathische Kette (T6–12) involviert sind. Dieser Reflexbogen

wird durch deszendierende Signale höher gelegener ZNS-Zentren (Hirnstamm, *Formatio reticularis*, *Medulla oblongata* sowie *Hypothalamus*) moduliert und inhibiert. Vereinfacht tritt *Singultus* somit bei einer Übererregung des Reflexbogens oder beim Ausfall höher gelegener inhibitorisch wirksamer Zentren (z.B. bei ZNS-Läsionen oder metabolischen Störungen) auf. Neuere Modellvorstellungen gehen von einer interaktionellen Dysfunktion verschiedener vegetativer Zentren im Hirnstammbereich aus. Hassler [3] beschrieb den Schluckauf als subkortikales myoklonisches Äquivalent, das im pontomedullären myoklonischen Dreieck von *Guillain-Mollaret* generiert werde. Andere Autoren [4–8, 15] entwickelten das Modell einer «Denervations-Hypersensitivität», welche durch eine Dysfunktion des olivaren Bezirkes und der anliegenden postero-lateralen Bezirke der *Formatio*

reticularis durch medulläre Läsionen hervorgerufen werde. Letztlich sind trotz der verschiedenen Modelle die präzisen Mechanismen der *Singultus*genese noch ungeklärt.

Ätiologisch ist aufgrund der neuronalen Komplexität eine Vielzahl von Störfaktoren zu erwarten. In der Tat wurden mehr als hundert verschiedene Ursachen beschrieben. So sind neben unterschiedlichen Läsionen im Hirnstammbereich auch peripherenervöse Störungen, toxisch-metabolische Entgleisungen, postoperativ bedingte mechanische Irritationen, medikamentöse Ursachen sowie psychogene Einflüsse zu berücksichtigen. Eine vereinfachte Übersicht zur Ätiologie und Differentialdiagnose findet sich in *Tabelle 2* ↻.

Bei unserem Patienten fand sich nach der vollständigen Entfernung des *Astrocytoms* eine interventionell bedingte Läsion im Bereich der Basis des vierten Ventrikels (*Abb. 2*). Die Topographie der Läsion am dorsalen ponto-medullären Übergang, das unmittelbar postoperative Auftreten des *Singultus* sowie die negative Suche nach anderen *Singultus*ursachen sprechen für einen kausalen Zusammenhang. Ähnliche Fälle mit chronischem *Singultus* bei Läsionen im Bereich der *Pons* oder der *Medulla oblongata* wurden beschrieben, so z.B. bei ischämischen Hirnstamminfarkten, dem rostralen *A.-basilaris-Syndrom*, der *Syringobulbie*, bei Neoplasien und bei der *Encephalomyelitis disseminata* [7].

Die unterschiedlichen nicht-medikamentösen therapeutischen Ansätze zur Behandlung des chronischen Schluckaufs sind verwirrend und wurden nicht in randomisierten Studien evaluiert. Neben einer Vielzahl exotisch anmutender Methoden wurden einige Ansätze meist in einzelnen Fallbeschreibungen als wirksam beschrieben. Anekdotisch weisen wir auf die psychologische Einflussnahme zur Behandlung des *Singultus* durch eine Form paradoxer Intervention mittels der «*Fünffranken-Methode*» durch *Hubschmid* [11] hin. *Tabelle 3* ↻ zeigt eine unvollständige Übersicht nicht-medikamentöser Behandlungsverfahren.

Die pharmakologischen Ansätze sind ebenfalls vielfältig und wurden nicht in prospektiven Doppelblindstudien verifiziert. Eine detaillierte Aufstellung der verschiedenen therapeutischen Modalitäten findet sich bei *Kuhn* [1]. In medikamentöser Hinsicht sollte bei chronifizierten, zentralnervösen Formen des *Singultus* *Baclofen* (*GABA-Agonist*) probatorisch eingesetzt werden [12], da für diese Substanz noch die beste Evidenz besteht. In der Tat war dieses Medikament bei unserem Patienten gut wirksam. Bei Versagen von *Baclofen* kann als Additivum *Neurontin*® (*Gabapentin*) bis zu einer Dosis von 1200 mg/d probatorisch Einsatz finden, da speziell in dieser Kombinationstherapie ebenfalls gute Resultate beschrieben werden [13].

Tabelle 2. Ätiologie und Differentialdiagnose des Singultus.

Selbstlimitierend	Idiopathisch
	Magendistension (z.B. vermehrte Magenfüllung beim Überessen, HCO ₃ -haltige Flüssigkeiten, Luftschlucken)
	Rasche Temperaturwechsel (z.B. heisse und anschliessend kalte Getränke, Saunaduschen mit raschem Temperaturwechsel)
	Alkoholeinnahme Anstrengung, Stress, Lachen
Rekurrierend oder persistierend	ZNS-Läsion/-Erkrankungen (am häufigsten am pontomedullärem Übergang): Neoplasma, Infektion, Ischämie (Stroke), Trauma
	Metabolische Enzephalopathien: Urämie, Hypokapnie (Hyperventilation)
	Irritation von N. vagus oder N. phrenicus bei Erkrankungen im Hals-Thorax-Abdomenbereich (u.a. Struma, Pneumonie, Myokardinfarkt, Perikarditis, Refluxösophagitis, Hepatitis, Neoplasien, Pankreatitis)
	Perioperativ (u.a. anästhesiebedingt)
	Psychogen Idiopathisch

Tabelle 3. Behandlungsansätze.

Medikamentös	<i>Baclofen</i> (<i>Lioresal</i> ®)	3 × 5–20 mg p.o.
	<i>Gabapentin</i> (<i>Neurontin</i> ®)	3 × 300–600 mg p.o.
	<i>Chlorpromazin</i> (<i>Chlorazin</i> ®)	3 × 25–50 mg p.o.
	<i>Carbamazepin</i> (<i>Tegreto</i> ®)	3 × 100–300 mg p.o.
	<i>Metoclopramid</i> (<i>Paspertin</i> ®)	3 × 10 mg p.o.
	<i>Haloperidol</i> (<i>Haldol</i> ®)	3 × 1–4 mg p.o.
	<i>Amitriptylin</i> (<i>Tryptizol</i> ®)	1 × 10–25 mg p.o.
Nicht-medikamentös	Akupunktur	
	Hypnose, Verhaltenstherapie	
	Atemmaneuver (<i>Valsalva</i> , Hyperventilation, Husten, Atem anhalten)	
	Nasale und pharyngeale Stimulation (z.B. Gurgeln, Eiswasser trinken, Niesen)	
	Vagusstimulation	
	Magenentleerung (induziertes Erbrechen)	
	Paravertebraler Block C3–C5, epiduraler Block unterhalb von C5	
	Faradische und galvanische Stromapplikationen, elektrophrenische Stimulation	
Blockade oder partielle Resektion des N. phrenicus		

Bei der Vielzahl der in der Literatur vorgeschlagenen Therapieverfahren scheint die Äusserung von Charles W. Mayo (1898–1968) zum Singultus auch nach über 70 Jahren nur wenig von ihrer Gültigkeit eingebüsst zu haben: «The amount of knowledge on any subject such as this can be considered as being in inverse proportion to the number of different treatments suggested and tried for it.»

Literatur

- 1 Kuhn M, Reinhart W. Singultus. Schweiz Med Forum. 2004; 4:1138–41.
- 2 Fisher C. Protracted Hiccup – A Male Malady. Boston, Massachusetts. 231–3.
- 3 Hassler R. Die neuronalen Systeme der extrapyramidalen Myoclonien und deren stereotaktische Behandlung. Aktuelle Neuropädiatrie. 1977;20–46.
- 4 Kane S, Thach W. Palatal myoclonus and function of the inferior olive: are they related? Exp Br Res. 1988;Suppl 11.
- 5 Lapresle J, Hamida M. The dentato-olivary pathway. Arch Neurol. 1970;22:135–43.
- 6 Matsua F, Ajax E. Palatal myoclonus and denervation supersensitivity in the central nervous system. Ann Neurol. 1979; 5:72–8.
- 7 Al Deeb SM, Sharif H, Al Moutaery K, et al. Intractable hiccup induced by brainstem lesion. J Neurol Sci. 1991;103: 144–50.
- 8 De La Fuente-Fernandez R. Hiccup and dysfunction of the inferior olivary complex. Med Clin (Barc). 1998;110:22–4.
- 9 Gigot A, Flynn P. Treatment of hiccups. J AM Med Assoc. 1952;150:760–4.
- 10 Arnulf I, Boisteau D, Whitelaw W, et al. Chronic hiccups and sleep. Sleep. 1996;19:227–31.
- 11 Hubschmid T. Psychologische Therapiemöglichkeiten des Singultus. Schweiz Med Forum. 2005;5:97.
- 12 Guélaud C, Similowski T, Bizec J, et al. Baclofen therapy for chronic hiccup. Eur Respir J. 1995;8:235–7.
- 13 Petroianu G, Hein G, Stegmeier-Petroianu A, et al. Gabapentin “add-on therapy” for idiopathic chronic hiccup (ICH). J Clin Gastroenterol. 2000;30:321–4.
- 14 Davis J. An experimental study of hiccup. Brain. 1970;93: 851–72.
- 15 Askenasy J. About the mechanisms of hiccup. Eur Neurol. 1992;32:159–63.
- 16 Fodstad H, et al. Diabolic hiccups. Yearbook of the South Swedish Medical Historical Society. 1991;28:117–25.
- 17 Souadjian J, Cain JC. Intractable Hiccup – Etiologic factors in 220 cases, Postgraduate Medicine. 1968;2:72–7.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. P. Brentini (Biasca) für die Zuweisung des Patienten und Dr. S. Kollias (Neuroradiologie USZ) für die Durchführung der MRI-Bilder.

Korrespondenz:
Dr. med. Marco Vecellio
Neurologische Klinik
und Poliklinik
UniversitätsSpital
Frauenklinikstrasse 26
CH-8091 Zürich
marcovecellio@yahoo.com