

Dyspnoe-Episoden, aber nie im Liegen

Hypoxämie – Das Problem ist nicht immer die Lunge

Dr. med. David Wimmersberger^a, PD Dr. med. Manuela Funke-Chambour^b, Dr. med. Patrizia Malagutti^c, Prof. Dr. med. Maria Monika Wertli^a, Dr. med. Yonas Martin^a

Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern: ^a Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin; ^b Universitätsklinik für Pneumologie; ^c Universitätsklinik für Kardiologie

Fallbeschreibung

Eine 77-jährige Patientin wird aufgrund von Dyspnoe notfallmässig dem Inselspital Bern zugewiesen. Seit dem Morgen bestand zunehmende Ruhedyspnoe. Husten, Fieber oder Thoraxschmerzen werden von der Patientin verneint. Sie berichtet über seit Jahren bestehende Dyspnoe-Episoden, vor allem in sitzender und aufrechter Position, nie im Liegen oder in der Nacht. Die Tochter der Patientin (Pflegefachfrau) konnte mittels Pulsoxymeter eine periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂) von 79% messen. Trotz der Gabe von 3 L Sauerstoff via Nasenbrille durch den Rettungsdienst wurde nur eine Sauerstoffsättigung von 88–90% erreicht.

Als relevante Vorerkrankungen sind bei dieser Patientin rezidivierende Lungenarterienembolien (LAE), ein mit «continuous positive airway pressure» (CPAP) therapiertes obstruktives Schlafapnoesyndrom, eine hypertensive Kardiopathie (HFpEF) und ein Status nach zerebrovaskulärem Insult (CVI) bei persistierendem Foramen ovale (PFO) vor sieben Jahren bekannt. Eine orale Antikoagulation mit Rivaroxaban in therapeutischer Dosierung wird regelmässig eingenommen.

Bei Eintritt zeigte sich eine afebrile, hypertone (152/75 mm Hg), leicht tachykarde (102/min) und tachypnoeische (32/min) Patientin mit einer peripheren SpO₂ 88% bei nasaler Gabe von Sauerstoff (FiO₂ 28%). Die kardiopulmonale Untersuchung war unauffällig.

Elektrokardiographisch konnte ein normokarder Sinusrhythmus ohne Repolarisationsstörungen dokumentiert werden. Die arterielle Blutgasanalyse (aBGA) objektivierte eine respiratorische Partialinsuffizienz bei einem PaO₂ von 77 mm Hg (unter FiO₂ 28%) und einem PaCO₂ von 30 mm Hg (pH 7.39, Bikarbonat 19,4 mmol/l, A-a Gradient 69,7 mm Hg). Das NT-pro-BNP war im Normbereich (185 pg/ml).

Aufgrund der Vorgeschichte mit rezidivierenden LAE wurde auf der Notfallstation ein Angio-Computertomogramm (-CT) des Thorax durchgeführt, das keine akute LAE, Infiltrat, Veränderung des Lungenparenchyms oder arteriovenöse Malformation zeigte.



David Wimmersberger

Frage 1: Was ist Ihr nächster diagnostischer Schritt?

- Transthorakale Echokardiographie (TTE)
- Kleine Lungenfunktion (Spirometrie)
- Lungenzintigraphie
- Bodyplethysmographie mit Diffusionskapazität
- Polysomnographie

Es sollte nun zum Ausschluss einer Ventilations- und Diffusionsstörung eine pneumologische Standortbestimmung mittels Bodyplethysmographie und Diffusionskapazität durchgeführt werden. Die Spirometrie ist diesbezüglich nicht ausreichend, da dabei weder das Residualvolumen respektive die totale Lungenkapazität noch die Diffusionskapazität untersucht werden. Die Lungenzintigraphie ist die Untersuchung der Wahl zum Ausschluss eines Ventilations-Perfusions-Mismatch (V/P-Mismatch). Aufgrund der bestehenden Antikoagulation und dem unauffälligen Angio-CT Thorax (keine Pathologien, die zu einem diese ausgeprägte Hypoxämie erklärenden V/P-Mismatch führen würden) wurde auf eine weitere Abklärung mittels Lungenzintigraphie verzichtet. Die Polysomnographie dient unter anderem der Diagnose komplizierter Schlafapnoesyndrome und bringt hier keine zusätzlichen Erkenntnisse. Bei unauffälliger kardiopulmonaler Untersuchung, normwertigem NT-pro-BNP und unauffälligem Angio-CT Thorax ist die TTE zu diesem Zeitpunkt der Abklärung nicht der nächste diagnostische Schritt.

Die Bodyplethysmographie konnte eine restriktive Lungenerkrankung mit einer totalen Lungenkapazität von 4,43 l (97% des Soll) ausschliessen. Eine Obstruktion war ebenfalls nicht vorhanden: Die Einsekundenkapazität (FEV₁) lag bei 1,78 l (98% des Soll) und die forcierte Vitalkapazität bei 1,91 l (79% des Soll), so dass sich ein Tiffeneau-Index von 0,93 errechnen liess. Die korrigierte Diffusionskapazität (DLCOc) war ebenfalls normal (4,63 mmol/min*kPa, 79% des Soll).

Frage 2: Was ist der wahrscheinlichste pathophysiologische Mechanismus, welcher dieser Hypoxämie zugrunde liegt?

- a) Hypoventilation
- b) Ventilation/Perfusion-Mismatch
- c) Rechts-Links-Shunt
- d) Diffusionsstörung
- e) Erniedrigte inspirierte Sauerstofffraktion (FiO₂)

Nach Ausschluss der häufigen Krankheitsbilder sollte man nun einen Schritt zurücktreten und sich zur weiteren differentialdiagnostischen Klärung die fünf klassischen pathophysiologischen Mechanismen der Hypoxämie vergegenwärtigen (Tab. 1): Hypoventilation, Diffusionsstörung, V/P-Mismatch, Rechts-Links-Shunt (RL-Shunt) und erniedrigtes FiO₂ [1]. Da ein erniedrigtes FiO₂ vor allem in grossen Höhenlagen eine Rolle spielt, ist dieser Mechanismus hier am einfachsten auszuschliessen. Gegen eine Ventilationsstörung im Sinne einer Hypoventilation sprechen bei dieser Patientin der erniedrigte PaCO₂-Wert, das Fehlen von atemdeprimierenden Medikamenten, das Fehlen einer neurologischen Grunderkrankung und die normalen Lungenvolumina. Im Unterschied zum vorliegenden Fall äussern sich Diffusionsstörungen wie etwa bei interstitiellen Lungenerkrankungen oder Emphysem initial typischerweise mit Dyspnoe und Sauerstoffsättigungsabfall bei Belastung. Formal konnte dieser Pathomecha-

nismus als Ursache der Dyspnoe mit einer normalen DLCOc (unterstützt durch ein unauffälliges CT-Thorax) ausgeschlossen werden. Gegen einen V/P-Mismatch spricht das unauffällige Angio-CT Thorax bei bestehender Antikoagulation. Somit bleibt als letzter möglicher Pathomechanismus der Hypoxämie der RL-Shunt.

Frage 3: Was ist Ihr nächster diagnostischer Schritt?

- a) Transthorakale Echokardiografie (TTE)
- b) Transoesophageale Echokardiografie (TEE)
- c) Pulmonale Angiographie
- d) Rechtsherzkatheter
- e) Funktionelle Shunttestung

Die Echokardiographie und die pulmonale Angiographie ermöglichen lediglich die Lokalisierung von anatomischen Shunts (nicht unbedingt funktionell respektive klinisch relevant) jeweils ausschliesslich auf Ebene des Herzens oder der Lunge. Eine nicht-invasive Möglichkeit zur Diagnose eines RL-Shunts unabhängig der Lokalisation der zugrundeliegenden anatomischen Pathologie sowie zur Quantifizierung des Shuntvolumens ohne Einsatz eines Pulmonalkatheters bildet die funktionelle Shunttestung. Hier wird der arterielle PaO₂ vor und nach der Applikation von FiO₂ 100% gemessen, und es kann das Shuntvolumen mit der folgenden Formel approximiert werden: $Q_{shunt} (\%) = 100 \times \frac{673 - PaO_2}{2079 - PaO_2}$

Tabelle 1: Pathophysiologische Mechanismen und Differentialdiagnose der Hypoxämie.

Pathologischer Mechanismus	Charakteristika	Differentialdiagnosen ¹
Hypoventilation	<ul style="list-style-type: none"> - PaCO₂ mehr betroffen als PaO₂ - Ansprechen auf Erhöhung des FiO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - ZNS: atemdepressive Substanzen (z.B. Medikamente, Drogen), strukturelle Läsion, Ischämie - Adipositas-Hypoventilations-Syndrom - Peripher-neurologische und muskuläre Erkrankungen (Guillain-Barré-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose, Myasthenie, Muskeldystrophie usw.) - Erkrankungen der Thoraxwand (z.B. «flail chest», Kyphoskoliose)
Ventilations-Perfusions-Mismatch	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhter A-a Sauerstoffgradient² - Ansprechen auf Erhöhung des FiO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - Obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD, Asthma bronchiale) - Lungenarterienembolie - Interstitielle Lungenerkrankungen
Rechts-Links-Shunt	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhter A-a Sauerstoffgradient - Kein oder nur partielles Ansprechen auf Erhöhung des FiO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - Anatomische Shunts: intrakardiale Shunts, pulmonale arteriovenöse Malformationen, hepatopulmonales Syndrom³ - Physiologische Shunts: Atelektasen, Pneumonie, «acute respiratory distress syndrom»
Diffusionsstörung	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhter A-a Sauerstoffgradient - Hypoxämie initial durch Anstrengung ausgelöst oder verstärkt - Ansprechen auf Erhöhung des FiO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - Interstitielle Lungenerkrankung - Emphysem - Herzinsuffizienz (Lungenödem)
Erniedrigtes FiO₂	<ul style="list-style-type: none"> - Ansprechen auf Erhöhung des FiO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - Aufenthalt in grossen Höhenlagen

¹ Nicht erschöpfende Liste der Differentialdiagnose.

² A-a Sauerstoffgradient: Differenz zwischen Alveoläre (A) und arteriellem (a) Sauerstoffpartialdruck (PAO₂-PaO₂).

³ Hepatopulmonales Syndrom: pulmonale Vasodilatation aufgrund einer Hepatopathie führt zu einer erhöhten Perfusion im Vergleich zur Ventilation und somit zu einem funktionellen Shunt.

ZNS: Zentralnervensystem; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

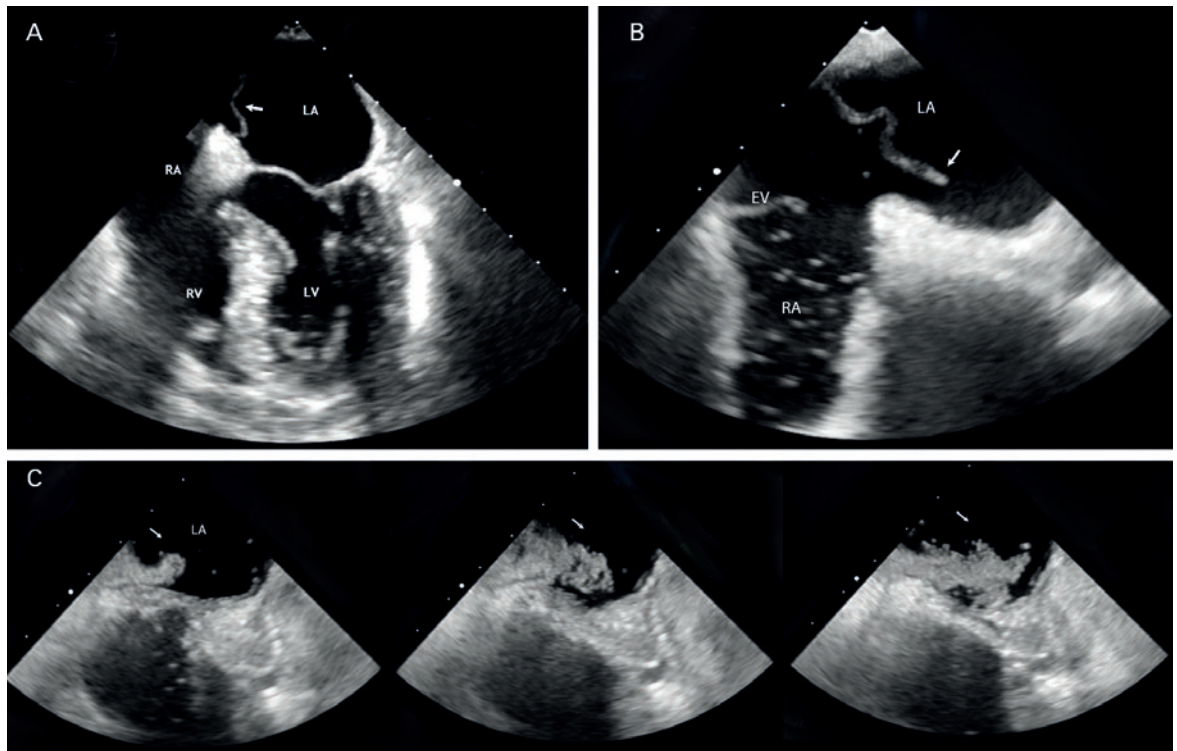


Abbildung 1: A) Transoesophageale Echokardiographie (TEE) 4-Kammer-Blick 42°: grosses Vorhofseptumaneurysma (Pfeil). B) TEE 70°: Vorhofseptumaneurysma mit Gewebedehiszenz (Pfeil), frei bewegliche Membrane, jedoch mit Verbindung anterior. C) TEE mit Bubble-Test-70°: Sequentielle Bilder mit Hinweis auf Shunt mittels Echoktrast (Pfeil) unter adäquatem Valsalvamanöver nachweisbar im Sinne von PFO Grad III.

LA: linker Vorhof; RA: rechter Vorhof; LV: linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel; EV: Valvula Eustachii.

Eine Shuntfraktion von 3–5% ist physiologisch, bedingt durch anatomische Gefässkurzschlüsse (Vv. cordis minimae, Vv. bronchiales) [2]. Bei gesunden Patienten mit einer Shuntfraktion <5% sollte der PaO₂ unter FiO₂ 100% bei >600 mm Hg liegen. Unsere Patientin zeigte ein Nativwert des PaO₂ von 53 mm Hg und einen Wert von 116 mm Hg unter FiO₂ 100%, so dass sich ein signifikantes Shuntvolumen von etwa 28% berechnen lässt.

Ein strukturelles Korrelat für einen RL-Shunt in der Lunge (etwa Atelektase, Pneumonie) liess sich im CT-Thorax bei Eintritt nicht nachweisen. Bei aktenanamnestisch vorbekanntem PFO wurde zur Einschätzung der aktuellen Grösse des PFO und zum bildmorphologischen Nachweis des RL-Shunts ein TEE durchgeführt (Abb. 1). Hier konnte mittels «Bubble-Test», bei dem die Injektion von 0,9%-iger NaCl-Lösung als Echo-Kontrast dient, ein PFO-Grad-III mit Vorhofseptumaneurysma, persistierender Valvula Eustachii und RL-Shunt im Valsalvamanöver objektiviert werden. Der pulmonalarterielle Druck und die biventrikuläre Funktion und Dimension waren normal ohne relevante Klappenvitien.

Frage 4: Was ist die Therapie der Wahl bei dieser Patientin?

- a) Heimsauerstoff
- b) Perkutaner PFO-Verschluss
- c) Kalziumantagonist
- d) Chirurgischer PFO-Verschluss
- e) Keine Therapie

Eine Sauerstofftherapie wird bei RL-Shunt die Hypoxämie nicht korrigieren können, da die Shuntfraktion nicht beeinflusst wird. Kalziumantagonisten sind eine mögliche Therapie bei pulmonalarterieller Hypertonie, die bei dieser Patientin nicht vorliegt. Aufgrund der rezidivierenden Hypoxämie- und Dyspnoe-Episoden ist das PFO mit nachgewiesenem funktionellem Shunt bei dieser Patientin als symptomatisch zu beurteilen, was einen Verschluss rechtfertigt. Der chirurgische PFO-Verschluss wird heutzutage nur in seltenen Situationen durchgeführt. Die Therapie der Wahl ist der perkutane PFO-Verschluss [3], der bei unserer Patientin auch erfolgte. Postinterventionell verbesserte sich die Dyspnoe deutlich, und die im Verlauf dokumentierten Sauerstoffsättigungen lagen zwischen 92% und 97% bei Raumluft.

Frage 5: Welche zusätzliche anatomische Anomalie prädisponiert für einen RL-Shunt bei Patienten mit PFO?

- a) Persistierende Valvula Eustachii
- b) Trikuspidalinsuffizienz
- c) Vorhofseptumaneurysma
- d) Alle Antworten a–c sind korrekt
- e) Keine Antwort ist korrekt

Ein PFO lässt sich bei 20–25% der Normalbevölkerung nachweisen und ist meist asymptomatisch [4]. Gewisse anatomische Anomalien wie eine Trikuspidalinsuffizienz oder, wie bei dieser Patientin, ein Vorhofseptumaneurysma und eine persistierende Valvula Eustachii prädisponieren für die Entstehung eines RL-Shunts bei Patienten mit PFO [5]. Die Valvula Eustachii dient im fetalen Kreislauf dazu, Blut direkt durchs Foramen ovale in den linken Vorhof zu leiten. So kann es bei Persistenz dieser Klappe im Erwachsenenalter auch bei normalem pulmonaler Druck zu einem RL-Shunt kommen [3, 6].

Diskussion

Dieser Fallbericht beschreibt eine Patientin mit seit Jahren bestehender intermittierender Dyspnoe aufgrund eines RL-Shunts bei PFO-Grad-III und Vorhofseptumaneurysma mit den zielführenden differentialdiagnostischen Überlegungen und der erfolgreichen kausalen Therapie. Die funktionelle Shunttestung ist beweisend für einen für die Hypoxämie ursächlichen relevanten RL-Shunt, wobei anatomisch die TEE mit «Bubble-Test» die Diagnose eines PFO sichert, nachdem alternative Shuntursachen ausgeschlossen wurden. Bemerkenswert ist bei dieser Patientin die Anamnese mit rezidivierenden Dyspnoe-Episoden im Sitzen und Stehen, niemals jedoch im Liegen. Zusammen mit dem nachgewiesenen PFO mit RL-Shunt im Valsalva-Manöver lässt sich das Vorliegen eines sogenannten Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom (POS) postulieren, bei dem typischerweise Episoden von Dyspnoe (Platypnoe) und Hypoxämie (-deoxie) in aufrechter Position (Ortho-) oder bei Valsalva-Manövern auftreten [5, 7]. Beim POS handelt es sich um ein relativ seltenes Syndrom, das 1949 durch Burchell et al. erstmals beschrie-

ben wurde [3]. Das PFO oder Vorhofseptumdefekte sind die häufigste Ursache des POS, andere Ursachen sind schwere Lungenerkrankungen und Hepatopathien, wobei aufgrund basaler arteriovenöser pulmonaler Shunts in aufrechter Position das Shuntvolumen zunimmt, was zur Desaturierung führt [3, 4]. Für die Diagnose sind einerseits eine funktionelle Komponente mit positionsabhängiger Desaturierung und andererseits eine anatomische Komponente mit Nachweis eines PFO oder Vorhofseptumdefektes mit RL-Shunt notwendig [6, 8]. Die definitive Therapie dieses Syndroms ist der PFO-Verschluss [3]. Eine Fallserie mit 683 Patienten mit PFO konnte bei 17 ein POS nachweisen (2,5%). Nach PFO-Verschluss zeigte sich bei 11 (65%) eine Besserung der Hypoxämie und Dyspnoe, bei den restlichen wurde eine konkomittierende schwere Lungenerkrankung für das fehlende Ansprechen verantwortlich gemacht [9].

Bei persistierender unklarer Hypoxämie ist zur Klärung der Differentialdiagnose die Vergegenwärtigung der fünf pathophysiologischen Mechanismen meistens zielführend. Bei typischer Anamnese mit Dyspnoe-Episoden in aufrechter Position sollte an das POS gedacht werden und ein RL-Shunt mittels funktioneller Shunttestung gesucht werden. Die häufigste Ursache des POS ist ein RL-Shunt bei PFO [3].

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

- 1 Petersson J, Glenn RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J*. 2014;44(4):1023–41.
- 2 Kroegel C. *Klinische Pneumologie*. 2014; p 89.
- 3 Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and management. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;47(1):64–6.
- 4 Mojadidi MK, Ruiz JC, Chertoff J, Zaman MO, Elgendy IY, Mahmoud AN, et al. Patent Foramen Ovale and Hypoxemia. *Cardiol Rev*. 2019;27(1):34–40.
- 5 Layoun ME, Aboulhosn JA, Tobis JM. Potential Role of Patent Foramen Ovale in Exacerbating Hypoxemia in Chronic Pulmonary Disease. *Tex Heart Inst J*. 2017;44(3):189–97.
- 6 Tobis JM, Narasimha D, Abudayyeh I. Patent Foramen Ovale Closure for Hypoxemia. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6(4):547–54.
- 7 Robin ED, Laman D, Horn BR, Theodore J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. *N Engl J Med*. 1976;294(17):941–3.
- 8 Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):613–23.
- 9 Mojadidi MK, Gevorgyan R, Nouredin N, Tobis JM. The effect of patent foramen ovale closure in patients with platypnea-orthodeoxia syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(4):701–7.

Antworten:

Frage 1: d. Frage 2: c. Frage 3: e. Frage 4: b. Frage 5: d.

Korrespondenz:
Dr. med.
David Wimmersberger
Universitätsklinik für
Allgemeine Innere Medizin,
Inselspital
Universitätsspital Bern
Freiburgerstrasse 18
CH-3010 Bern
dwimm[at]protonmail.ch