



© Viacheslav Iacobchuk / Dreamstime

Manchmal reicht es nicht, die Sauerstoffsättigung nur im Liegen zu messen.

## Progrediente Dyspnoe

# Nicht im Liegen «stehen» bleiben

Dr. med. Daniel Schweckendiek<sup>a</sup>; Dr. med. Aurora Tatu<sup>a</sup>; PD Dr. med. Aju Pazhenkottil<sup>b</sup>; Dr. med. Thomas Gaisl<sup>c</sup>, MPH;  
Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler<sup>a</sup>; Prof. Dr. med. Beat Müllhaupt<sup>a</sup>; Prof. Dr. med. Andreas E. Kremer<sup>a</sup>, PhD, MHBA  
Universitätsspital Zürich, Zürich; <sup>a</sup> Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie; <sup>b</sup> Klinik für Kardiologie; <sup>c</sup> Klinik für Pneumologie

Den Kommentar zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1299 in dieser Ausgabe.

## Hintergrund

Im Abklärungsgang von zunehmender Dyspnoe sollte neben der Sauerstoffsättigung im Liegen zusätzlich immer auch der Wert im Stehen gemessen werden. Gibt es dabei einen deutlichen Unterschied, muss nebst primär pulmonalen und/oder kardialen Ursachen auch an eine Leberfunktionsstörung gedacht werden.

## Fallbericht

### Anamnese

Eine 57-jährige adipöse Patientin stellte sich bei der ersten Konsultation mit Atemnot in der interdisziplinären Notfallambulanz vor. Anamnestisch litt die Patientin an einer seit einigen Wochen zunehmenden Dyspnoe. Ferner

berichtete sie über einen ungewollten Gewichtsverlust von rund 17 kg in drei Monaten auf aktuell 84 kg bei einer Körpergrösse von 1,67 m, was einem Body Mass Index (BMI) von 30,1 kg/m<sup>2</sup> entspricht. Im Rahmen dieser initialen Vorstellung erfolgte eine erste kardiale Abklärung. Mittels Angio-Computertomographie wurden Lungenembolien ausgeschlossen. Laborchemisch fand sich ein normaler NT-proBNP-(«N-terminal pro-B-type natriuretic peptide»-)Wert. Im Elektrokardiogramm (EKG) zeigte sich ein normofrequenter Sinusrhythmus, Linksagetypp ohne Rechtsherzbelastungszeichen oder relevante Erregungsrückbildungsstörungen. Die Patientin wurde daraufhin wieder in die häusliche Umgebung entlassen.

Im Rahmen einer zweiten Konsultation eine Woche später wurde die persistierende

Dyspnoe bei weiterhin unauffälligem EKG und normalem NT-proBNP-Wert als funktionell eingestuft. Eine ambulante erweiterte kardiologische Standortbestimmung wurde jedoch empfohlen. Mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) konnte dabei eine normale Auswurfraction (Ejektionsfraction [EF]: 65%) dokumentiert und Klappenvitien konnten ausgeschlossen werden. Klinisch und bildmorphologisch fanden sich keine Hinweise für eine relevante pulmonale Drucksteigerung (geschätzte «systolic pulmonary artery pressure» [sPAP]: 26 mm Hg; «tricuspid annular plane systolic excursion» [TAPSE]: 20 mm), die Vena cava war normalkalibrig und normal atemvariabel. Die Patientin verneinte pektanginöse Beschwerden oder Palpitationen. Ein ebenfalls durchgeführtes Langzeit-EKG lieferte keine

rhythmogene Ursache der Dyspnoe. HbA<sub>1c</sub>-Wert und LDL- («low density lipoprotein»-) Cholesterin-Spiegel waren normwertig.

Wenige Wochen später erfolgte schliesslich eine dritte Vorstellung über die Notfallambulanz. Die Dyspnoe war mittlerweile so ausgeprägt, dass der Patientin bereits bei geringen körperlichen Anstrengungen schwindelig wurde und sie eine schwere Atemnot entwickelte. Zu diesem Zeitpunkt war sie nur noch rollstuhlmobil.

### Status

Die Patientin war bei Aufnahme normotensiv und normofrequent, die Sauerstoffsättigung unter Raumluft betrug 91%. In der klinischen Untersuchung imponierte jedoch eine massive Sprech- und Tachydyspnoe mit einer Atemfrequenz von 30/min. Die Lungenauskultation erbrachte lediglich ein basales Knistern. Die Halsvenen waren nicht gestaut, der hepatojuguläre Reflux war negativ, die Bauchdecke war weich ohne abdominellen Druckschmerz bei lebhaften Darmgeräuschen.

### Befunde

Laborchemisch fand sich bei regelrechtem Differentialblutbild ein minimal erhöhter INR- («International Normalized Ratio»-)Wert von 1,3, der Spontan-Quickwert war leichtgradig erniedrigt und lag bei 65%. In der serumchemischen Untersuchung fand sich eine gering erhöhte Aspartat-Aminotransferase-(AST-)Wert von 39 U/l bei ansonsten normwertigen Befunden für die Alanin-Aminotransferase (ALT), die Cholestase- und Retentionsparameter sowie die Elektrolyte und das C-reaktive Protein. Eine arterielle Blutgasanalyse (aBGA) offenbarte eine hypoxämische respiratorische Insuffizienz unter Raumluft mit einem pH-Wert von 7,46, einem

Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>) von 7,3 kPa, einem Kohlendioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>) von 3,8 kPa und einem alveoloarteriellen pO<sub>2</sub>-Gradienten (A-a-Gradienten) von 8,1 kPa. Erstmals wurde bei dieser Patientin auch die Sauerstoffsättigung im Stehen gemessen. Dabei fiel, im Gegensatz zum Liegen, die O<sub>2</sub>-Sättigung unter Raumluft von 92% auf 79% ab mit reaktiver Tachykardie und Schwindel (Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom). Zudem zeigte sich eine Lippenzyanose. Nach Gabe von 1 L Sauerstoff lag die Sauerstoffsättigung im Liegen bei 97%.

### Diagnose

Bei erhöhtem INR-Wert trotz intravenöser Vitamin-K-Substitution im Verlauf, sonographisch inhomogenem Leberparenchym im B-Bild (B: «brightness modulation») und stark erhöhtem A-a-Gradienten wurde der Verdacht eines hepato pulmonalen Syndroms (HPS) geäussert. Die Verdachtsdiagnose bestätigte sich im «Bubble-Kontrast»-TTE: Nach Infusion geschüttelter Kochsalzlösung via peripherer Verweilkanüle liessen sich sechs Herzschläge nach der Passage des rechten Vorhofs viele «Microbubbles» im linken Vorhof und Ventrikel nachweisen (Abb. 1A–C) als möglicher Hinweis auf einen intrapulmonalen Shunt. Im Normalfall, also bei gesunder Lunge, bleiben die «Microbubbles», die aus der geschüttelten Kochsalzlösung stammen, in den feinen Lungenkapillaren hängen und passieren sie nicht.

In einem Leberbiopsat präsentierte sich histologisch eine mässiggradige gemischt-vesikuläre Steatose (gesamt etwa 60%, davon makrovesikulär etwa 40%) mit vereinzelter hepatozellulärer Ballonierung sowie azinären Entzündungsfoci und zirrhatisch umgebautem Leberparenchym. Laborchemisch und histopa-

thologisch fanden sich keine Hinweise auf eine autoimmune, infektiöse oder hereditär-metabolische Genese der Leberschädigung.

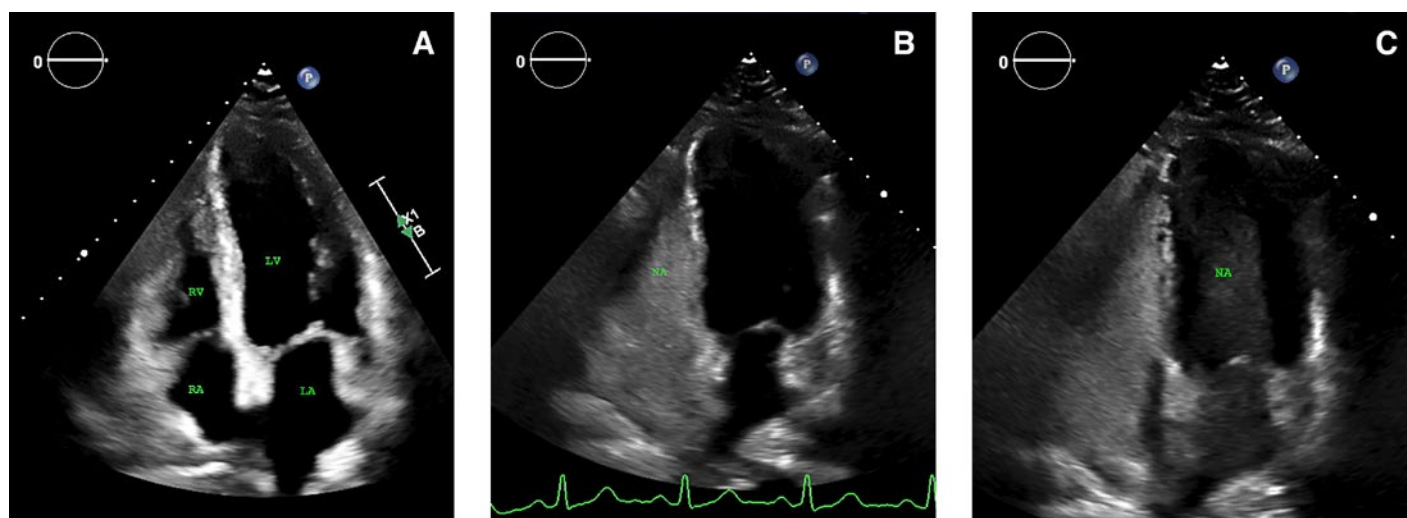
### Therapie und Verlauf

Im stationären Verlauf erfolgten weitergehende pneumologische Untersuchungen. Im Sechsen-Minuten-Gehtest fiel die Sauerstoffsättigung – trotz Applikation von 2 L O<sub>2</sub>/min – auf 82% ab. In einer Rechtsherzkatheteruntersuchung liess sich eine portopulmonale Hypertonie bei normalem pulmonalem Gefässwiderstand («pulmonary vascular pressure» [PVR]) ausschliessen. Symptomatisch erfolgte eine Therapie mit 2 L Sauerstoff in Ruhe und 4 L Sauerstoff unter Belastung, jeweils über die Nasenbrille. Darunter besserte sich die Dyspnoesymptomatik deutlich. Nach ausführlichen Gesprächen mit der Patientin und ihren Angehörigen erfolgte nach weitreichendem Ausschluss von Kontraindikationen eine Aufnahme auf die Warteliste zur Lebertransplantation.

### Diskussion

Das HPS ist durch drei Kriterien definiert: das Vorliegen einer Lebererkrankung, eine intrapulmonale Vasodilatation und eine abnormale Oxygenierung. Das Leitsymptom ist, wie auch in unserem Fall, eine progrediente Dyspnoe [1, 5].

Bei dieser Patientin führte erst die Messung der Sauerstoffsättigung im Stehen im Rahmen eines Provokationsmanövers nach Wochen der Verschlechterung zur Diagnose. Dies ist wenig erstaunlich, werden diese Patientinnen und Patienten doch häufig als Notfall eingeliefert und liegend abgeklärt. Eine aBGA im Liegen liefert meist keine oder nur geringfügige Abweichungen, sodass die Betroffenen nach Ausschluss



**Abbildung 1:** Transthorakale Echokardiographie (Vierkammerblick) mit gut erkennbarem Septum in der Mitte (A). Nach Gabe von NA («bubble test») sind die «Microbubbles» im rechten Vorhof und Ventrikel darstellbar (B). Sechs Herzschläge nach der Passage des rechten Vorhofs sind die «Microbubbles» im linken Vorhof und Ventrikel zu erkennen (C). LV: linker Ventrikel; LA: linker Vorhof; RV: rechter Ventrikel; RA: rechter Vorhof; NA: geschüttelte Natriumchloridlösung.

## Der besondere Fall

kardialer oder pulmonaler lebensbedrohlicher Ursachen wie Lungenembolie, Myokardinfarkt oder Pneumothorax oftmals wieder entlassen werden, ohne dass die auslösende Erkrankung erkannt wurde.

Je nach verwendetem Definitionskriterium für eine abnormale Oxygenierung beträgt die Prävalenz zwischen 5% und 32% [1, 2, 5]. Führende Ursachen sind chronische Lebererkrankungen inklusive (aber nicht zwingend mit) einer Leberzirrhose sowie eine portale Hypertension. Zu unterscheiden vom HPS ist die portopulmonale Hypertension. Während beim HPS eine Vasodilatation und Hypoxämie vorliegen, dominieren bei der portopulmonalen Hypertension Vasokonstriktion sowie -obstruktion mit einer pulmonal-arteriellen Hypertonie. Basierend auf pathophysiologischen Untersuchungen in präklinischen Modellen wird als Ursache eine lokale Überproduktion von Stickstoffmonoxid (NO) aus pulmonalen Endothelzellen mit konsekutiver Vasodilatation und Angiogenese vermutet. Beide Faktoren verursachen ein intrapulmonales «shunting» mit gestörtem Ventilations-Perfusions-Verhältnis [1, 5]. Laboranalytisch kennzeichnend ist ein erhöhter A-a-Gradient oder eine erhöhte pO<sub>2</sub>-Differenz von >15 mm Hg respektive >20 mm Hg ab einem Alter oberhalb von 65 Jahren [1]. Je nach Wert des A-a-Gradienten werden vier Schweregrade des HPS unterschieden [1, 4]. Interessanterweise korreliert dabei der Schweregrad der Hypoxämie nicht mit dem Schweregrad der Lebererkrankung [3].

Im Rahmen fortgeschrittener Lebererkrankungen bestehen mehrere Faktoren wie Anämie, Aszites, Hydrothorax oder Kachexie, die zu Dyspnoe führen können. Daher wird ein HPS oftmals erst verzögert diagnostiziert [1, 5]. Sehr spezifische Hinweise auf ein HPS sind aber Platypnoe und Orthodeoxie. Die Platypnoe beschreibt eine Zunahme der Dyspnoe, wenn die Betroffenen vom Liegen zum Stehen kommen. Eine Orthodeoxie besteht, wenn der pO<sub>2</sub>-Wert um mehr als 5% respektive 4 mm Hg im Stehen abfällt, verglichen mit den Werten in liegender Position. Ursächlich für diese Veränderungen ist die schwerkraftbedingte Umverteilung des Blutes zu den basalen Lungenabschnitten mit lokal ausgeprägter Vasodilatation [2]. Bei unserer Patientin zeigte sich dieses zusätzlich in einer deutlichen Lippenzyanose im Stehen. Begleitend können daneben Müdigkeit und Spidernävi sowie sogenannte Trommelschlegelfinger («digital clubbing») beobachtet werden [1]. Letztere waren bei unserer Patientin nicht vorhanden. Prinzipiell kann das HPS auch bei primären Lungenerkrankungen, insbesondere bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF), vorkommen [5].

Es existieren keine zugelassenen medikamentösen Therapien. Verschiedene im Tiermodell erfolgreiche Ansätze wurden ohne Erfolg auf den Menschen übertragen [1]. Die Lebertransplantation ist derzeit die einzige kurative Option. Erwähnenswert ist, dass Patientinnen und Patienten mit HPS eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu von Leberzirrhose Betroffenen ohne HPS aufweisen [4].

## Das Wichtigste für die Praxis

- Beim Abklärungsgang einer Dyspnoe stets auch die Sauerstoffsättigung im Stehen messen.
- Bei anderweitig nicht erklärbarer Dyspnoe an ein hepatopulmonales Syndrom (HPS) denken. Die Ursache dieses Syndroms sind intrapulmonale Shunts mit konsekutiv verminderter Oxygenierung des arteriellen Blutes.
- Die Diagnose wird mittels arterieller Blutgasanalyse mit Berechnung des alveoloarteriellen Gradienten, Nachweis eines intrapulmonalen Shunts in der transthorakalen Echokardiographie beim «bubble test» sowie Nachweis einer Lebererkrankung gesichert.
- Die Behandlung erfolgt symptomatisch mit einer Sauerstoffgabe; kurativ ist lediglich eine Lebertransplantation.

### Korrespondenz

Dr. med. Daniel Schweckendiek  
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[daniel.schweckendiek\[at\]usz.ch](mailto:daniel.schweckendiek[at]usz.ch)

Prof. Dr. med. Andreas E. Kremer, PhD, MHBA  
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[andreas.kremer\[at\]usz.ch](mailto:andreas.kremer[at]usz.ch)

### Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

### Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

### Literatur

- 1 Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I, et al. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018;24(12):1285–98.
- 2 Gupta S, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. *CMAJ*. 2018;190(8):E223.

- 3 Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(3):260–4.
- 4 Fuhrmann V, Krowka M. Hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol*. 2018;69(3): 744–5.
- 5 Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2378–87.



**Dr. med. Daniel Schweckendiek**  
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich