

Dyspnoe

Teil 1: Grundlagen und Pathophysiologie

M. Gugger, H. Bachofen

«Im Atemholen sind zweierlei Gnaden: Die Luft einziehen, sich ihrer entladen; jenes bedrängt, dieses erfrischt, so wunderbar ist das Leben gemischt. Du danke Gott, wenn er dich presst; und danke ihm, wenn er dich wieder entlässt.»

Goethe. Der West-Östliche Divan

Einleitung

Atmen erfordert Muskelarbeit. Meist wird diese unbewusst geleistet (beispielsweise im Schlaf), kann aber auch bewusst aufrechterhalten und verändert werden (beispielsweise beim Trompetenspielen). Auch bei bewusster Steuerung wird die Atmung in der Regel nicht als unangenehm empfunden. Ist indessen die Atmung ungenügend, abnorm gesteigert oder behindert, wird aufgrund der bewussten Erfahrung eine unangenehme Empfindung, nämlich Atemnot bzw. Dyspnoe wahrgenommen. Diesem scheinbar einfachen Zusammenhang steht eine Komplexität von möglichen dyspnoeogenen Stimuli, Mechanismen und kognitiven Prozessen in der Entstehung von Dyspnoe gegenüber.

Seit den überlieferten Anfängen der Medizin wurde nach Erklärungen für die Dyspnoe gesucht. Erst im 19. Jahrhundert wurde versucht, die Dyspnoe mit definierten Organveränderungen in Zusammenhang zu bringen. So wurde aufgrund pathologisch-anatomischer Befunde zwischen **pulmonaler, kardialer und renaler Dyspnoe** unterschieden. Fand der Pathologe beim Verblichenen kein entsprechendes morphologisches Korrelat, wurde eine **neurogene bzw. psychisch bedingte Dyspnoe** postuliert. Über die Mechanismen in der Dyspnoegenese machte man sich damals keine grossen Sorgen: Das Ziel war vorgegeben, nämlich durch Behandlung der Organerkrankung, soweit dies möglich war, die Dyspnoe auch als nicht definiertes Symptom zu lindern. Diesem Konzept ist man auch heute noch mehrheitlich treu geblieben.

Auch bei den Physiologen stiessen damals die dyspnoeauslösenden Mechanismen auf wenig Interesse. Sie konzentrierten sich vielmehr auf die Probleme der Atemregulation. Die «Nebenbeobachtung», dass das willentliche Anhalten des Atems (breathholding), welches in einer Hypoxämie und Hyperkapnie resultiert, durch

einen unüberwindlichen Drang erneut zu atmen, d.h., durch eine Art von Dyspnoe limitiert wird, begründete die **Chemorezeptor-Theorie** der Dyspnoe. Aus einem anderen Gesichtswinkel hielten Neurophysiologen die Aktivität der respiratorischen Motoneurone in der Medulla und deren Steuerung durch pulmonale Reflexe (Hering-Breuer) als Dyspnoesensoren, und entwickelten die **Reflex-Theorie**. Erst in der Mitte des 20. Jahrhunderts wurden die abnorm erhöhte Atemarbeit und die entsprechenden Afferenzen aus der Atemmuskulatur als dyspnoeogene Stimuli voll erkannt, und eine **mechanische Theorie** trat in den Vordergrund. Trotz bzw. wegen der Widersprüche zwischen den verschiedenen Ansätzen gelangte man schliesslich zur einhelligen Ansicht, dass es keinen singulären Dyspnoestimulus und kein Dyspnoezentrum gibt. Vielmehr sind alle Netzwerke der Atemregulation – Aktivität des Atemzentrums, Atemmechanik, Chemorezeptoren, Mechanorezeptoren von Lunge und Thorax, Blutgase – beteiligt, und entsprechende Afferenzen haben Zugang zum Bewusstsein und spielen damit eine Rolle in der Dyspnoegenese. Diese physiologischen Aspekte zeichnen jedoch nur ein Teil des Gesamtbildes auf. In den letzten Jahrzehnten fokussierte die Forschung auf die ebenso wichtigen psychophysikalischen Aspekte der Erfassung, Wahrnehmung und subjektiven Gewichtung des Symptoms Dyspnoe.

Definition

Dyspnoe ist kein klinischer Befund, sondern ein subjektives Symptom, welches sich durch verschiedene Empfindungen äussern kann. Als klinisch brauchbare Definition lässt sich Dyspnoe als unangenehme, beklemmende, erschwerte, erschöpfende, mit Angstgefühl einhergehende Atmung u.a.m. umschreiben. Die semantische Vielfalt ergibt sich aus variablen

Pneumologische Abteilung,
Departement für Magen-Darm-,
Leber- und Lungenkrankheiten,
Universitätskliniken, Inselspital,
Bern

Korrespondenz:
Prof. M. Gugger
Pneumologische Abteilung
Inselspital
CH-3010 Bern

E-mail: Matthias.Gugger@insel.ch

Überlagerungen von physiologischen, psychologischen, psychosozialen, umgebungsbedingten und kulturellen Faktoren. Die Formulierung umfassender, nicht bloss deskriptiver Definitionen wurde verschiedentlich versucht; wie die neueste der American Thoracic Society [1] sind diese aber kompliziert und klinisch unbrauchbar.

Damit erhebt sich aber die Frage, ob der Ansatz zu einer umfassenden Definition richtig ist, oder ob verschiedene definierbare Formen von Dyspnoe mit spezifischen Mechanismen abgrenzbar sind. Auf allfällige Beziehungen zwischen der Art (Qualität) der Dyspnoe und physiologischen Mechanismen wird weiter unten eingegangen. Zahlreiche Beobachtungen zeigen indessen, dass Atemnot, welche durch gleiche Stimuli erzeugt wird, durch verschiedene Individuen verschieden empfunden und verschieden beschrieben wird, und dies teils in Abhängigkeit von der persönlichen Erfahrung.

Physiologische und pathophysiologische Mechanismen der Dyspnoe

Es bestehen zahlreiche Hinweise, dass Dyspnoe durch eine übermässige Aktivierung des an der Atmung beteiligten sensorischen Systems hervorgerufen wird. Als vernünftige Organisation ist der Atemapparat faul, d.h., er versucht, die für die metabolische Homeostase erforderliche Leistung mit minimalem Aufwand zu erbringen. Bei inadäquater Belastung dürften (und diese Hypothese steht im Einklang mit neueren Untersuchungen mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie [2]) sensorische Afferenzen in höhere Gehirnzentren übermittelt und dort verarbeitet werden.

Wesentliche Einblicke in die **physiologischen Mechanismen** der Dyspnoe ergaben Beobachtungen an Gesunden, aber auch an Patienten mit kardiopulmonalen oder neurologischen Erkrankungen. In Tabelle 1 sind die (bekannten) Rezeptoren aufgeführt, welche in der normalen Atemregulation, zum Teil sicher auch in der Dyspnoegenese eine Rolle spielen. Für eine detaillierte Diskussion der möglichen Bedeutung der einzelnen Komponenten sei auf zwei neuere Standardwerke verwiesen [3, 4]: Zur Illustration der bereits unter physiologischen Bedingungen bestehenden Komplexität seien an dieser Stelle lediglich zwei Beispiele angeführt. Die Begründer der Chemorezeptor-Theorie im 19. Jahrhundert belegten die Bedeutung der Hypoxämie und Hyperkapnie als Atemstimuli; gleichzeitig nahmen sie an, dass beide Stimuli auch direkt in der Dyspnoegenese eine Rolle spielen. Diese letztere Annahme wurde indessen nicht allseits akzeptiert. Vielmehr wurde der folgende, indirekte Mechanismus postuliert: Die Aktivierung der Chemorezeptoren führt zur Stimulation zentraler Atemneurone, deren motorische Efferenzen nehmen zu, die Atemmuskelaktivität wird gesteigert, welche in einer Aktivitätssteigerung der Muskel-, Sehnen- und Lungenrezeptoren resultiert. Die Dyspnoe wäre damit eine sekundäre Folge der peripheren Rezeptorstimulation. Ein heroischer Selbstversuch schien diese Streitfrage zu lösen. Der Forscher unterzog sich einer vollständigen Curarisierung (mit Ausnahme eines mit einem Tourniquet versehenen Armes zur allenfalls erforderlichen Alarmbetätigung). Längere Atempausen oder die Zugabe von CO₂ zur Inspirationsluft führten bei ihm zu kaum nennenswerten Dyspnoe-Sensationen. Damit schien die Chemorezeptor-Theorie gestorben. Glücklicherweise wurde das Resultat durch weitere Experimente an Gesunden überprüft. Diese verspürten alle während längeren Atempausen und bei erhöhtem pCO₂ einen äusserst unangenehmen Lufthunger. Zusammen mit den Resultaten anderer Studien ist somit die Annahme gesichert, dass aktivierte Chemorezeptoren direkt und indirekt eine Rolle in der Dyspnoegenese spielen.

Ebenfalls angezweifelt wurde die Hypothese, dass vagale Afferenzen aus pulmonalen Rezeptoren von Bedeutung sind. Patienten mit hoher zervikaler Querschnittslähmung, bei welchen die Afferenzen aus thorakalen Rezeptoren blockiert sind, klagten indessen bei Verminderung des Atemzugvolumens ohne Änderung der Blutgase über einen quälenden Lufthunger. Ebenso konnte bei Gesunden und Lungenkranken gezeigt werden, dass eine vagale Blockade ein verlängertes Anhalten der Atmung erlaubt und auch die Anstrengungsdyspnoe vermindert. Offensichtlich entfalten pulmonale Afferenzen nicht nur beim Hund, wie viele Kliniker

Tabelle 1.
Rezeptoren, welche in der Dyspnoegenese eine Rolle spielen können.

Mechanorezeptoren	Lunge Dehnungsrezeptoren J-Rezeptoren
	Atemmuskulatur Muskelspindeln Golgi-Organ in Sehnen
	Luftwege Reiz- («irritant»-)Rezeptoren
Chemorezeptoren	Glomera carotica Glomera aortica Zentrale medulläre Chemorezeptoren
Zentrales Nervensystem	Registrierung der Efferenzen zur Atempumpe
Vaskuläre Rezeptoren	Mechanorezeptoren der Vorhöfe Barorezeptoren der Pulmonalarterien

Tabelle 2.
Wichtige pathophysiologische Mechanismen der Dyspnoe mit klinischen Beispielen.

Abnorme Impedanz der Atempumpe

Obstruktive / restriktive pulmonale Ventilationsbehinderungen

Störungen der Thoraxmechanik

Adipositas

Aszites

Abnorme Erhöhung der Ventilation

Stimulation des Atemzentrums (Hormone, Intoxikationen, Medikamente, Azidose)

Erhöhte Rezeptorenaktivität in Thorax und Lunge

Emotionale Faktoren (Hyperventilationssyndrom)

Störungen der Atemmuskulatur

Neuromuskuläre Erkrankungen

Mechanische Ineffizienz (Lungenüberblähung, Thoraxdeformation)

Malnutrition und / oder O₂-Mangel

Dekonditionierung

Dyskoordination und / oder Schwächung durch Medikamente

Abnorme Blutgase

Hyperkapnie

Hypoxämie

dies glaubten, sondern auch beim Menschen eine regulative Wirkung.

Wesentliche **pathophysiologische Mechanismen** folgen zweifellos physiologischen Bahnen. Durch die häufige Überlagerungen verschiedener Störungen des Atemapparates, des Herzkreislaufsystems, von weiteren Organerkrankungen, kognitiven und emotionalen Faktoren ist beim Individuum Patient die Ursache-Wirkungs-Beziehung noch schlechter definierbar. Trotz dieser Komplexität wurde verschiedentlich versucht, einheitliche und umfassende Theorien zu erarbeiten. Besonders attraktiv schien die Theorie der «length-tension inappropriateness» [5] bzw. der «efferent-reefferent dissociation». Darin wird postuliert, dass die Aktivität der respiratorischen Motoneurone bzw. deren Efferenzen mit der zu erwartenden Leistung der Atempumpe (erfasst via Afferenzen aus Thorax und Lunge) verglichen wird. Eine fehlende Übereinstimmung wäre Signal für eine Dysfunktion und entsprechend der Stimulus für Dyspnoe. Auch falls diese einheitliche Theorie zutreffend wäre, ergäbe sich für den Kliniker kein praktischer Nutzen, da die Efferenzen überhaupt nicht und die Leistung des Effektors bestenfalls teilweise objektivierbar sind.

Gewissermassen als «pathophysiologische Checkliste» sind in Tabelle 2 Mechanismen (z.T. mit klinischen Beispielen) aufgelistet, welche differentialdiagnostisch von Bedeutung sein können. Eine Durchsicht der Liste zeigt, dass

bei vielen Krankheitsbildern mehrere Mechanismen in der Dyspnoegenese beteiligt sind.

Die abnorme Erhöhung der Atemimpedanz findet sich bei den obstruktiven (Asthma, COPD) und restriktiven (Lungenparenchymerkrankungen, Lungenödem) Ventilationsbehinderungen als häufige Ursache der Dyspnoe. Durch Vorschaltung von resistiven oder elastischen Atembremsen kann die Situation auch bei Gesunden simuliert werden. Der Grad der Dyspnoe scheint insbesondere durch den notwendigen, maximalen Atemdruck, durch die Inspirationszeit und die Atemfrequenz bestimmt zu werden.

Abnorme Erhöhung der Ventilation (in Ruhe oder bei Körperarbeit) bedeutet, dass die Ventilation höher ist, als dies für die Anforderungen des Metabolismus notwendig wäre. Die abnorme Atemarbeit ist der Stimulus für die Dyspnoe.

Vielfältig sind die **Störungen der Atemmuskulatur**. Bei primären neuromuskulären Erkrankungen kann vorerst die fehlende Übereinstimmung zwischen motorischen Efferenzen und Afferenzen aus der Atempumpe (im Sinne der erwähnten Theorie der «efferent-reefferent dissociation») die Atemnot erklären. In fortgeschrittenen Stadien werden als Folge der ungenügenden Pumpenleistung bzw. der alveolären Hypoventilation die Hypoxämie und die Hyperkapnie als dyspnoogene Stimuli in den Vordergrund treten. Klinisch häufiger sind Veränderungen, welche die mechanische Effizienz der Atemmuskulatur vermindern. Trotz maximaler Aktivierung erbringt das abgeflachte oder gar invertierte Zwerchfell im schweren Asthmaanfall oder bei der emphysematösen Überblähung der Lunge keine ventilatorische Leistung mehr. Die Linderung der Dyspnoe durch chirurgische Lungenvolumenreduktion beim schweren Emphysem kann teilweise durch die Verbesserung der Funktionsgeometrie des Zwerchfells erklärt werden.

Besonders bei betagten Patienten ist die Dekonditionierung der Muskulatur ein wichtiges Glied in einem *Circulus vitiosus*. Anstrengungsatemnot wegen kardiopulmonaler Erkrankung, Inaktivität, ungenügende Ernährung, Dekonditionierung und weitere Zunahme der Dyspnoe (oft begleitet von Angst und Depression) können eine therapeutisch kaum beeinflussbare Dynamik ergeben. Nicht zu übersehen sind dabei mögliche iatrogene Zusatzschäden, nämlich die steroidinduzierte Myopathie und die muskuläre Diskoordination durch Benzodiazepine.

Kognitive Aspekte der Atemnot

Wie oben erwähnt (siehe Definition), schildert der Patient die Atemwahrnehmungen, welche unter dem Begriff «Dyspnoe» vereinfachend

zusammengefasst werden, mit ganz verschiedenen Worten. Ähnlich wie die «Sprache des Schmerzes» ist die «Sprache der Atemnot» vielfältig [6, 7] und wird durch zahlreiche Faktoren und Situationen beeinflusst. Die sprachliche Ausdrucksfähigkeit und der kulturelle Hintergrund der Patienten spielen sicher eine Rolle. Zahlreiche Studien unterstützen aber die Hypothese, dass es verschiedene Arten bzw. Qualitäten von Atemnot gibt aufgrund unterschiedlicher Aktivierung der verschiedenen Rezeptoren.

Erheblich ist vorerst einmal die Diskrimination von Missempfindungen bei der Anstrengungs-atemnot. Insbesondere Herz-Kreislauf-Kranke können am Ende eines symptomlimitierten Arbeitsversuchs auf dem Fahrradergometer nicht klar zwischen dem Gefühl der Erschöpfung und eigentlicher Atemnot unterscheiden. Diese Patienten weisen in der Regel eine ausgeprägte Dekonditionierung auf, so dass beide, Beinarbeit und Atemarbeit ähnliche Missempfindungen auslösen und sich ähnlich auf die körperliche Leistungsfähigkeit auswirken.

Hingegen vermögen Gesunde wie auch Patienten zwischen vermehrter Atemarbeit (Effort) und Atemnot (unangenehmer Drang mehr zu atmen) zu unterscheiden. Eine willentliche Erhöhung des Atemvolumens bei konstantem $p\text{CO}_2$ wird reproduzierbar als lästige Anstrengung (Effort) empfunden. Wird das gleiche Atemvolumen durch eine Erhöhung des $p\text{CO}_2$ erzwungen, verschwindet das Gefühl der Mehrarbeit, und das unangenehme Symptom Dyspnoe tritt in den Vordergrund. Diese Dissoziation zwischen der Wahrnehmung von Mehrbelastung und Empfindung von Dyspnoe bei gleicher Atemarbeit weist darauf hin, dass verschiedene Stimuli auf verschiedene Weise verarbeitet und verschieden wahrgenommen werden können [8].

Recht unterschiedlich ist auch die Wahrnehmung von Dyspnoe beim Asthma bronchiale, und hier sind Beobachtungen im Rahmen von Methacholin-Provokationstests recht aufschlussreich. Bei leichter Bronchokonstriktion klagen die Patienten in der Regel über ein Engegefühl bzw. ein Druckgefühl auf der Brust. Bei zunehmender Obstruktion wird v.a. über eine erschwerte Atmung (Effort) geklagt, und erst bei einem massiven Abfall des Erstsekundenvolumens wird eigentliche Atemnot und Lufthunger wahrgenommen. In Abhängigkeit vom Grad der Bronchobstruktion könnten somit verschiedene Rezeptoren aktiviert und die Afferenzen verschieden verarbeitet werden.

Mit einem detaillierten Dyspnoefragebogen wurde schliesslich bei mehreren hundert Patienten in Amerika und England ermittelt, ob verschiedene pathophysiologische Ursachen zu unterschiedlichen Empfindungsmustern führen [9]. Aufgrund einer aufwendigen Cluster-

Analyse scheinen Patienten mit COPD oder Lungenfibrose eher unter einer erschwerten Atmung (Effort) zu leiden, während Patienten mit Linksherzinsuffizienz und Lungenstauung vorwiegend über Lufthunger und Erstickungsangst klagen. Bei Asthmatikern stand hingegen das Gefühl der thorakalen Beengung im Vordergrund. Unsicher ist indessen, ob eine gleiche Untersuchung bei schweizerischen Patienten ein ähnliches Resultat ergäbe. Das Scheitern eines entsprechenden Versuchs bei französischen Patienten deutet jedenfalls darauf hin, dass die Symptomwahrnehmung und Verarbeitung auch durch kulturelle Faktoren beeinflusst wird.

Weitere Einflüsse auf die Wahrnehmung von Dyspnoe

In zahllosen Studien wurde versucht, die messbaren Funktionsausfälle des Atemapparates mit dem Grad der Dyspnoe zu korrelieren. Der Erfolg solcher Bemühungen war in der Regel bescheiden. Dies ist nicht erstaunlich, da die Mechanismen der Wahrnehmung des Symptoms und insbesondere deren Verarbeitung weit komplexer sind als alle bisherigen Modellvorstellungen von (reflektorischen) Feed-back-Mechanismen.

Beispielsweise kann die Wahrnehmung von Dyspnoe durch Begleitwahrnehmungen modifiziert werden. Nasale Luft- oder Sauerstoffzufuhr lindert bei vielen Patienten mit COPD die Dyspnoe, und dies unabhängig vom Blutgasstatus. Nach Oberflächenanästhesie der Nasenschleimhaut ist der Effekt nicht mehr zu beobachten, vielmehr verschlimmert sich die Dyspnoe.

Weit wichtiger als physikalische Begleiteinflüsse sind jedoch Einflüsse aus höheren Gehirnzentren. Die individuell unterschiedliche Wahrnehmung von Dyspnoe lässt sich in der Praxis bei Asthmatikern beobachten. Einzelne Patienten nehmen auch massive Verschlimmerungen der asthmatischen Luftwegobstruktion subjektiv nicht wahr und werden damit Opfer einer ungenügenden Behandlung. Interessanterweise verbessert sich objektivierbar ihre Symptomwahrnehmung bei Einsicht in die Resultate regelmässiger Peak-flow-Messungen. Offensichtlich brauchen sie zusätzliche, in höheren Zentren verarbeitete Informationen, um ihre Atemsymptomatik zu gewichten. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass frühere Erfahrungen von Atemnot (experimentell oder durch Krankheit hervorgerufen) langfristig die Wahrnehmung beeinflussen können, und dass die qualitative Beschreibung der Atemnot durch frühere Erfahrungen geprägt wird.

Klinisch von grösster Bedeutung sind indessen psychologische und emotionelle Einflüsse. Vor

allem chronisch Lungenkranke mit Atemnot leiden unter Angstzuständen und depressiven Verstimmungen, wobei die respiratorischen Beschwerden und die emotionale Symptomatik sich gegenseitig nachteilig beeinflussen. Im Einzelfall ist die Aufdeckung der Ursache-Wirkungs-Beziehung oft schwierig oder unmöglich. Einerseits können die Belastungen und die Invalidisierung durch die Erkrankung emotionale Störungen erklären. Andererseits führen Angst, Ungehaltnheit und Depression zur Verstärkung von Atemsymptomen, so dass diese nicht mehr zur Schwere der Funktionsausfälle des Herz-Lungen-Systems in Beziehung zu bringen sind. Einzubeziehen bei der Gewichtung der Symptomatik ist damit die gesamte Persönlichkeitsstruktur mit ihren Ängsten, Erfahrungen und Erwartungen im Rahmen des sozialen und kulturellen Umfelds.

Gewissermassen als Spitze der Komplexität ist in diesem Zusammenhang die Atemnot beim Hyperventilationssyndrom (behavioural breathlessness [10]) zu erwähnen, dessen primäre Störung nicht im Atemapparat liegt, und bei welchem die hyperventilationsbedingte Atemmehrarbeit äusserst schlecht mit der Symptomatik korreliert.

Danksagung

Für die Durchsicht des Manuskripts danken wir Herrn Prof. Dr. med. Paul Brütsch, Arzt für Allgemeine Medizin FMH und Mitglied der fakultären Instanz für Allgemeinmedizin (FIAM) der Universität Bern, Nelkenweg 2, 4950 Huttwil.

Literatur

- 1 Dyspnea. Mechanism, Assessment, and Management: A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321-40.
- 2 Mulnier HE, Adams L, Murphy K, Rosen SD, Wise RJS, Banzett DD. Areas of cerebral cortex activated by dyspnoea. *Neuroimage* 1998;7: 5430.
- 3 Adams L, Guz A, eds. *Lung Biology in Health and Disease. Vol 90: Respiratory Sensation*. New York: Marcel Dekker; 1996.
- 4 Mahler DA, ed. *Lung Biology in Health and Disease. Vol 111: Dyspnea*. New York: Marcel Dekker; 1998.
- 5 Howell JBL, Campbell FJM, editors. *Breathlessness*. London: Blackwell Scientific Publications; 1966.
- 6 Jones PW, Wilson RL. Cognitive aspects of breathlessness. In: Adams L, Guz A, editors. *Lung Biology in Health and Disease. Vol 90: Respiratory Sensation*. New York: Marcel Dekker; 1996.
- 7 Schwartzstein RM, Cristiano LM. Qualities of respiratory sensation. In: Adams L, Guz A, eds. *Lung Biology in Health and Disease. Vol 90: Respiratory Sensation*. New York: Marcel Dekker; 1996.
- 8 Demediuk BH, Manning H, Lilly J, Fencel V, Weinberger SE, Weiss JW, Schwartzstein RM. Dissociation between dyspnea and respiratory effort. *Am Rev Respir Dis* 1992;146: 1222-5.
- 9 Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1009-14.
- 10 Howell IBL. Behavioural breathlessness. *Thorax* 1990;45:287-92.