

Uafklaret dyspnø

Emil Wolsk^{1,2}, Kasper Rossing², Jørn Carlsen², Michael Perch² & Finn Gustafsson^{2,3}

STATUSARTIKEL

- 1) Afdeling for Hjertesygdomme, Herlev-Gentofte Hospital
- 2) Hjertemedicinsk Klinik, Rigshospitalet
- 3) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2019;181:V07190381

Kronisk dyspnø uden oplagt årsag benævnes uafklaret dyspnø og er forbundet med funktionsnedsættelse og overdødelighed. Udredningen af uafklaret dyspnø er langtfra ensartet, hvilket betyder, at patienterne oplever mange kontakter med sundhedsvæsenet, gentagne parakliniske test samt risikerer mulig fejldiagnosticering og -behandling. Såfremt konventionel udredning ikke medfører en diagnose, der forklarer graden af dyspnø, bør patienten henvises til specialistudredning. De hyppigste diagnoser, der stilles ved specialistudredning, er hjertesvigt med bevaret udrykningsfraktion, pulmonal hypertension og mitokondriel myopati. Visse patienter med dyspnø får ikke påvist patofysiologiske fund og får derved ingen diagnostisk afklaring.

I denne artikel skitseres de hyppigste patofysiologiske mekanismer for uafklaret dyspnø og udredning herfor.

BAGGRUND

Dyspnø er ofte et symptom på dysfunktion i et eller flere organsystemer. Prævalensen af kronisk dyspnø (varighed > 1 måned) opgøres til 17-38% i befolkningen [1-3]. En del af symptombilledet ved kronisk dyspnø er arbejdsintolerans – en manglende evne til at udføre fysiske udfoldelser på samme niveau som jævnaldrende.

Ud over de fysiske restriktioner ved kronisk dyspnø og arbejdsintolerans er der med tilstanden forbundet en overdødelighed på ~ 40% i forhold til raske, efter at man har korrigeret for komorbiditet [2, 4]. Den prognostiske betydning af kronisk dyspnø og det subjektive ubehag retfærdiggør, at den bagvedliggende årsag eftersøges og om muligt behandles. Som oftest kan symptomerne forklares med åbenlys sygdom – f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), hjertesvigt el-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kronisk dyspnø er prævalent og forbundet med 40% overdødelighed.
- ▶ Årsagerne til uafklaret dyspnø kan findes i forskellige organsystemer, hvilket kan komplicere udredningen.
- ▶ Patienter, der trods udredning fortsat ikke har fået en diagnose, bør tilbydes udredning på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital eller Aarhus Universitetshospital.

TABEL 1 / De hyppigste årsager til uafklaret dyspnø.

Hjertesvigt med bevaret ejektionsfraktion
Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension og kronisk tromboembolisk pulmonal sygdom
Dysautonomi
Mitokondriel myopati
Kronotrop inkompetence
Constrictio cordis

TABEL 2 / Typiske diagnostiske test foretaget i udredning for henholdsvis kronisk dyspnø: konventionel udredning, og uafklaret dyspnø: avanceret udredning.

<i>Konventionel udredning</i>
Udvidet lungefunktionsundersøgelse
Røntgenundersøgelse af thorax/HRCT
Standardblodprøver + ekg
Ekkokardiografi
Hjerte-CT: mistanke om koronar sygdom
<i>Avanceret udredning</i>
VO ₂ -max-test
Højresidig hjertekateterisation under arbejde
Ventilations-/perfusionsscintigrafi: mistanke om lungeembolier
Muskelbiopsi: mistanke om mitokondriel myopati
Neurofysiologisk test: mistanke om dysautonomi
HRCT = high-resolution computed tomography; VO ₂ -max = maksimal iltoptagelse.

ler anæmi, men i ca. 15% af tilfældene er der ikke nogen oplagt årsag til dyspnøen [5] (Tabel 1).

Reklassifikationen af kronisk dyspnø til uafklaret dyspnø sker, når ætiologien ikke kan fastslås på trods af konventionel udredning som standard-basal lungemedicinsk og kardiologisk udredning (Tabel 2).

Der er ikke opgørelser over antallet af personer i Danmark med kronisk dyspnø, men med udgangspunkt i estimater fra udlandet af prævalensen af kronisk dyspnø drejer det sig om ca. 400.000 personer i Danmark, og en del af disse patienter – ca. 60.000 – vil have uafklaret dyspnø [5-7]. Det er derfor sandsynligt, at man som læge i Danmark ofte vil komme i kontakt med patienter, der har uafklaret dyspnø.

KONVENTIONEL UDREDNING

Årsagerne til dyspnø spænder traditionelt set over flere specialer, og nogle af årsagerne er relativt sjældne. Pa-

tienter, der har dyspnø uden oplagt årsag, kan således opleve meget forskellig kontakt med sundhedsvæsenet. I en retrospektiv opgørelse fra en uafklaret dyspnø- og arbejdsintolerans klinik på Brigham & Women's Hospital, Boston, var patienterne blevet udredt af læger fra i alt 15 forskellige specialer [8]. Dette illustrerer den ætiologiske mangfoldighed, der kan medføre dyspnø, og den manglende systematik ved udredningen af patienterne.

I gennemsnit havde patienterne haft symptomer i 511 dage (spændvidde: 292-1.095 dage) før henvisningen til en klinik for uafklaret dyspnø [8]. I tillæg havde de gennemgået et stort antal undersøgelser, bl.a. havde mere end 75% af patienterne fået foretaget gentagne prøver (blodprøver, billeddiagnostik etc.), uden at det gav yderligere diagnostisk resultat [8].

En konventionel udredning af dyspnø omfatter en sandsynlighedsbetragtning over, hvilket organsystem der skønnes at være årsagen til åndenøden. Diagnostisering af årsagen til dyspnø kan således føre patienterne igennem mange specialer og derved en potentiel lang udredningsperiode.

Når man ved en konventionel udredning ikke påviser en patologisk årsag til dyspnøen (Tabel 2), eller de diagnostiske fund ikke modsvarer graden af dyspnø, kan der være indikation for en mere avanceret udredning for uafklaret dyspnø. Denne udredning vil således typisk være målrettet patienter, der har dyspnø, uden at man kan finde en tilstrækkelig forklaring, hvilket også indbefatter uforholdsmæssig forværring af dyspnø hos patienter med anden stabil grundsygdom (f.eks. lungefibrose).

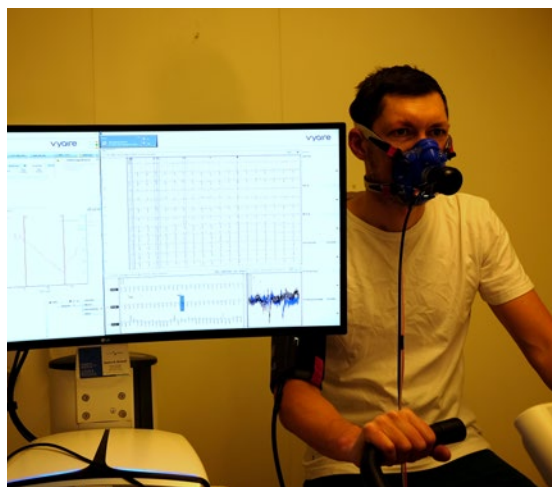
UDREDNING AF UAFKLARET DYSPNØ

I udredningen ansues tilstanden (uafklaret dyspnø og/eller arbejdsintolerans) som en subjektiv oplevelse af ubehag ved vejtrækning, hvilket som oftest skyldes manglende ilt til et eller flere målorganer. Der forekommer funktionelle og neurologiske tilstande, hvor ilttilgængeligheden ikke er årsagen til dyspnø, men dette vil som oftest være udelukkelsesdiagnoser, der vil kunne sandsynliggøres under udredningen og yderligere verificeres ved f.eks. neurofysiologiske test.

LUFTVEJE OG LUNGER

En mindre gruppe patienter – som oftest yngre atleter – har disproportional eller intermitterende dyspnø, som udløses ved kraftigere anstrengelse. I disse tilfælde vil man ved specialiseret udredning i lungemedicinsk regi primært undersøge for astma og stemmebåndsdysfunktion.

Da patienterne vil have gennemgået en lungefunktionsundersøgelse før udredning for uafklaret dyspnø, vil de, der har patologiske lungevolumina i hvile, som oftest ikke indgå i den avancerede udredning, medmin-



FIGUR 1 / Patient på cykelergometer under maksimal iltoptagelse-test. Udåndingsluften analyseres løbende under stigende arbejde.

dre f.eks. en mild grad af KOL ikke står mål med svær funktionsdyspnø. Ud over selve arealet af alveoleoverfladen i lungerne, der er afgørende for ilttransporten, er diffusionen af ilt fra alveoler til blod en vigtig komponent. Derfor indgår en udvidet lungefunktionsmåling med diffusionsmåling som standard i udredningen. Årsagerne til nedsat diffusionskapacitet er som oftest lungesygdomme (f.eks. lungefibrose og KOL), men hjertesvigt kan ligeledes påvirke ilt diffusionen betragteligt [9].

LUNGE OG HJERTE

En stor andel af patienterne med uafklaret dyspnø har normale forhold ved undersøgelser i hvile og frembyder kun patologiske fund under belastning. Ved uafklaret dyspnø er det derfor afgørende, at patienten undersøges under fysisk aktivitet, hvor eventuelle patologiske forhold demaskeres og kan korreleres med graden af dyspnø.

En hjørnestein i udredningen er måling af iltoptagelsen hos patienten. Ved en maksimal iltoptagelse-test (VO₂-max-test) måler man gasudvekslingen (O₂ og CO₂) for hele kroppen i hvile og under anstrengelse (Figur 1). Praktisk foretages dette som oftest med patienten på cykel eller løbebånd, hvor indåndings- og udåndingsluften analyseres kontinuerligt. Målet er at få kvantificeret patientens fornemmelse af dyspnø og/eller arbejdsintolerans sammen med objektive målinger af iltoptagelsen og arbejdskapaciteten (antal watt). At få kvantificeret patientens iltoptagelse (»konditallet«) har betydelig prognostisk værdi [10, 11]. Endvidere har det ofte stor pædagogisk værdi for patienten at få et egentligt mål for graden af dyspnø og arbejdsintolerans.

Teoretisk er VO₂-max begrænset af minutvolumen, diffusionskapaciteten i lungerne, blodets iltbærende kapacitet og den perifere ilt ekstraktion, overvejende i

TABEL 3 / Tilstande, hvor hjertekateterisation bidrager til diagnosen.

Højresidigt hjertesvigt
Constrictio cordis og restriktiv kardiomyopati
Hjertesvigt med bevaret ejektionsfraktion
Hjertesygdom der forværres under arbejde: hjerteklapsygdom, arytm, shunt
Nedsat evne til at øge minutvolumen under arbejde, f.eks. lavt fyldningstryk, kronotrop inkompetence
Pulmonal hypertension
Mitokondriel myopati: nedsat perifer iltoptagelse og højt laktatniveau
High-output hjertesvigt, f.eks. leversygdom, vaskulær shunt

skeletmuskulaturen. Hos raske personer og patienter med hjertesvigt vil hjertets minutvolumen være den primært begrænsende faktor for VO_2 -max. Hos patienter med betydende lungesygdom kan VO_2 -max imidlertid være begrænset af den nedsatte respiratoriske reserve under belastning, hvilket også vurderes med arbejdstesten. Andre vigtige informationer, som opnås ved arbejdstesten, kan være udvikling af arytmier, tegn på hjerteiskæmi eller manglende pulsstigning (kronotrop inkompetence) under den fysiske belastning, som kan være forklarende for symptomerne. Sjældent vil en patologisk sympatisk regulering af det kardiovaskulære system (pulsrespons, vaskulær tonus) være årsag til dyspnø (dysautonomi).

HJERTE OG MUSKLER

Cirkulationen af blod og ilt fra lungerne til de arbejdende muskler er som oftest den limiterende komponent for arbejdsvejen hos syge såvel som raske. Med alderen bliver hjertet stivere, dets fyldningshastighed nedsat og evnen til at øge pulsen mindre. Dette afstedkommer, at det aldrende hjerte kan yde mindre (faldende minutvolumen), hvilket allerede er målbart fra 30-årsalderen [12].

En kardiologisk udredning af dyspnø vil derfor være oplagt, medmindre der er andre indlysende årsager til patientens dyspnø. Patienter bør altid få foretaget ekkokardiografi og ekg samt eventuelt udredning for myokardieiskæmi. Såfremt dette ikke giver diagnostisk afklaring, kan en højresidig hjertekateterisation (RHC) være nødvendig. Ved en RHC tilvejebringer man informationer om intrakardiale tryk og hjertets minutvolumen. Praktisk indføres et silikonekateter på 2,5 mm i diameter i venesystemet og føres med blodstrømmen gennem de højresidige hjertekamre og ud i pulmonalarterien, hvor relevante mål kan indhentes. Ubehaget for patienten er minimalt, og proceduren foretages i lokalbedøvelse. RHC-målinger giver en langt bedre forståelse af hæmodynamikken, hvis undersøgelsen foretages under fysisk aktivitet, hvilket som oftest er den

situation, hvor patienten angiver at have dyspnø. Ved udredning af uafklaret dyspnø vil patienten ofte blive udredt med en RHC under arbejde, typisk på et cykelergometer. Under stigende belastning foretages der målinger for at afdække f.eks. patologiske intrakardiale trykstigninger (hjertesvigt) eller øget karmodstand i lungekredsløbet (pulmonal arteriel hypertension), der kan forklare patientens symptomer, omend den prognostiske og behandlingsmæssige konsekvens fortsat er uafklaret [13].

Det er påvist, at patienter med dyspnø som kardinalsymptom godt kan have normale trykforhold i hjertet i hvile, men at der kan opstå et svært patologiske forhold under fysisk belastning [14]. En sådan diskrepans imellem de intrakardiale forhold i hvile og under belastning, hvor dyspnøen er mest udtalt, understreger vigtigheden af at kortlægge patientens hæmodynamik under arbejde. Afhængig af de patologiske forhold vil de hæmodynamiske profiler være forskellige og som oftest diagnostiske (Tabel 3).

Muskels energiomsætning øges markant under arbejde, og iltoptagelsen i musklerne kan hos raske personer øges mere end tifold under fysisk anstrengelse [15]. Dette forudsætter, at musklen kan optage ilt fra blodet, samt at ilt kan indgå i den oxidative fosforylering i mitokondrierne og derved skabe energi til den arbejdende muskel. Hos nogle patienter er kapillærtætheden i skeletmuskulaturen nedsat som led i overvægt, hjertesvigt og diabetes [16, 17], hvilket nedsætter deres funktionsevne. Hos andre patienter er selve mitokondrierne defekte, hvilket betyder, at iltmolekylerne ikke indgår i den oxidative fosforylering i tilstrækkelig grad, selv om tilbuddet af ilt til mitokondrierne er rigeligt. Herved bliver laktatniveauerne abnormt høje i forhold til det arbejde, der ydes, og dannelsen af adenosintrifosfat bliver utilstrækkelig [18]. Mistanken om nedsat iltforbrug i musklerne bekræftes under RHC-undersøgelsen ved, at returblodet fra kroppen til hjertet har en høj iltkoncentration. Diagnosen mitokondriel myopati stilles hos op imod en fjerdedel af patienterne med uafklaret dyspnø [8].

UDREDNING AF KRONISK DYSPNØ I DANMARK

Den konventionelle udredning af patienter med kronisk dyspnø bør indeholde en lungemedicinsk og kardiologisk speciallægevurdering. Sammen med standardblodprøveanalyser, vil man således kunne finde årsagen til kronisk dyspnø hos størstedelen af patienterne (Tabel 2).

Patienter, der trods ovenstående udredning fortsat ikke har fået en diagnose, bør tilbydes udredning på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital eller Aarhus Universitetshospital. Udredningen er forankret i hjertemedicinsk regi, men diagnostikken foregår oftest multidisciplinært sammen med bl.a. lungemedici-

ner, radiologer og andre relevante specialer. Sandsynligheden for, at den korrekte diagnose stilles, øges hermed, idet den patofysiologiske baggrund for dyspnø ikke nødvendigvis kun er begrænset til et enkelt organsystem.

Ved at have en multidisciplinær enhed til at udrede uafklaret dyspnø sikres endvidere en hurtigere og smidigere udredning for patienten. Der vil være en ensartet og protokolleret udredning, der sikrer, at patienten ikke udsættes for gentagne prøver og ambulante besøg hos forskellige specialer, hvilket er et reelt problem hos denne patientgruppe (Figur 2).

Når man har fastslået den patofysiologiske årsag til dyspnøen, kan den rette behandling iværksættes, og patienten kan få vished for årsagen til funktionsbegrænsningen, hvilket har utrolig stor værdi for patienten. Lige så vigtigt er det, at man kan undgå fejlmedicinering. Omkring halvdelen af de patienter, der udredes for uafklaret dyspnø, har fået udskrevet ≥ 2 præparater uden effekt – formentlig pga. diagnostisk usikkerhed – med deraf følgende risiko for bivirkninger [8].

Man kan forestille sig, at en korrekt diagnose er samfundsmæssigt besparende pga. reduktion i specialisthenvisninger, parakliniske undersøgelser og tilknytningen til arbejdsmarkedet, om end der ikke foreligger dokumentation for dette. En samlet ekstensiv udredning har også værdi for patienter, hvor man ikke har fundet en definitiv diagnose. Fraværet af patologiske fund, trods multimodale diagnostiske tiltag, må anses som et positivt prognostisk tegn og kan indgå i dialogen med patienten om at indstille yderligere udredning og forhåbentligt dæmpe usikkerheden hos den enkelte.

KONKLUSION

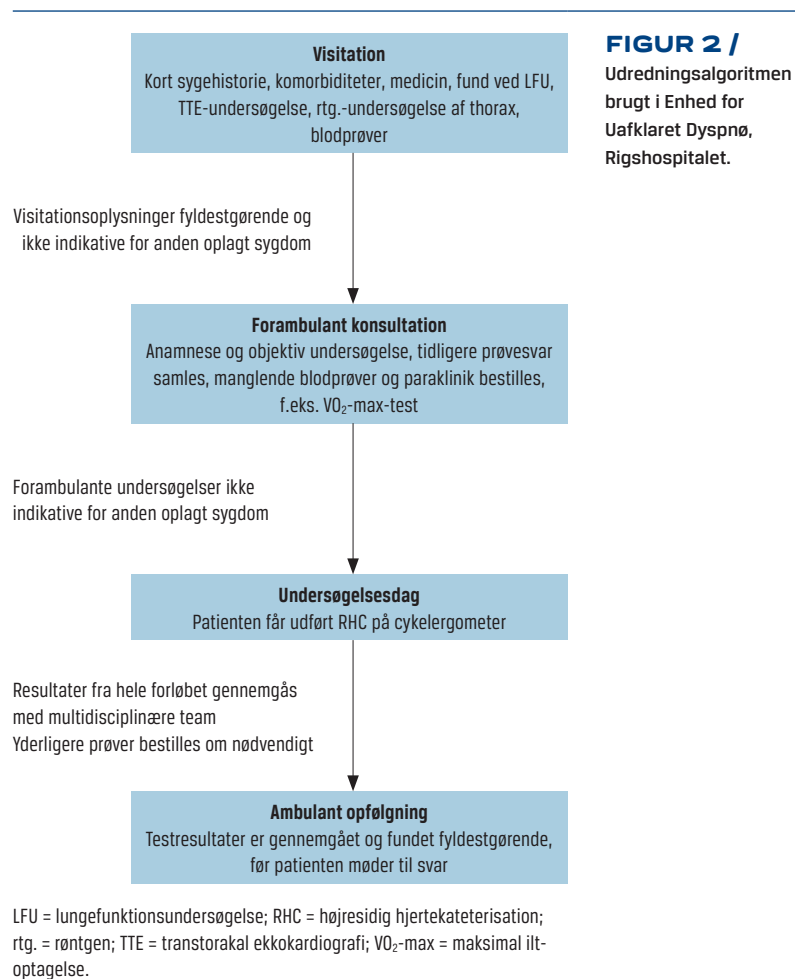
I Danmark anslås det, at 400.000 personer lider af kronisk dyspnø, der både prognostisk og funktionsmæssigt er betydende. Udredningen har historisk set ikke været systematiseret, hvilket ikke mindst skyldes den ætiologiske mangfoldighed, der fører til dyspnø. Hvis symptomerne ikke kan forklares ud fra fundene ved konventionel lungemedicinsk og kardiologisk udredning, bør patienten henvises til yderligere udredning på et hjertecenter mhp. at få klarlagt de tilgrundliggende patofysiologiske mekanismer. Dette har stor værdi for patienten, og ydermere kan fejlmedicinering undgås.

SUMMARY

Emil Wolsk, Kasper Rossing, Jørn Carlsen, Michael Perch & Finn Gustafsson:

Unexplained dyspnoea
Ugeskr Læger 2019;181:Vo7190381

Chronic dyspnoea without obvious cause is termed unexplained dyspnoea and is associated with a reduced functional capacity and increased mortality. The diagnostic



path for patients with unexplained dyspnoea is far from uniform, which leads to numerous encounters with healthcare professionals, multiple diagnostic tests, and possible medication errors. In this review, the evaluation of unexplained dyspnoea is explained as well as possible pathophysiological mechanisms leading to chronic dyspnoea.

KORRESPONDANCE: Emil Wolsk. E-mail: wolsk@dadlnet.dk

ANTAGET: 20. november 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. december 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Sarkar S, Amelung PJ. Evaluation of the dyspneic patient in the office. *Prim Care* 2006;33:643-57.
- Ahmed T, Steward JA, O'Mahony MS. Dyspnoea and mortality in older people in the community: a 10-year follow-up. *Age Ageing* 2012;41:545-9.
- Mogelvang R, Goetze JP, Schnohr P et al. Discriminating between cardiac and pulmonary dysfunction in the general population with dyspnea by plasma pro-B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1694-701.
- Waller K, Kaprio J, Kujala UM. Dyspnea and all-cause mortality: 28-yr follow-up study among adult twins. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1538-45.
- Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician* 2005;71:1529-37.
- Currow DC, Plummer JL, Crockett A et al. A community population survey of prevalence and severity of dyspnea in adults. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:533-45.
- Danmarks Statistik. 2019. www.dst.dk (30. jun 2019).
- Huang W, Resch S, Oliveira RK et al. Invasive cardiopulmonary exercise

- testing in the evaluation of unexplained dyspnea: insights from a multidisciplinary dyspnea center. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1190-9.
9. Deis T, Balling L, Rossing K et al. Lung diffusion capacity in advanced heart failure: relation to central haemodynamics and outcome. *ESC Heart Fail* 2019;6:379-87.
 10. Nadruz W, West E, Sengeløv M et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with reduced, midrange, and preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006000.
 11. Kunutsor SK, Kurl S, Khan H et al. Associations of cardiovascular and all-cause mortality events with oxygen uptake at ventilatory threshold. *Int J Cardiol* 2017;236:444-50.
 12. Wolsk E, Bakkestøm R, Thomsen JH et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail* 2017;5:337-46.
 13. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.
 14. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588-95.
 15. Secher NH, Clausen JP, Klausen K et al. Central and regional circulatory effects of adding arm exercise to leg exercise. *Acta Physiol Scand* 1977;100:288-97.
 16. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH et al. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014;113:1211-6.
 17. Groen BBL, Hamer HM, Snijders T et al. Skeletal muscle capillary density and microvascular function are compromised with aging and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2014;116:998-1005.
 18. Jeppesen TD, Orngreen MC, van Hall G et al. Lactate metabolism during exercise in patients with mitochondrial myopathy. *Neuromuscul Disord* 2013;23:629-36.