

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Das Hepatopulmonale Syndrom

Schenk P, Müller C

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (3), 38-46

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Das Hepatopulmonale Syndrom

P. Schenk, C. Müller

Das Hepatopulmonale Syndrom kommt als Komplikation einer Reihe von Lebererkrankungen vor. Es ist durch die typische Trias Lebererkrankung (meist Zirrhose), intrapulmonale Vasodilatation auf kapillärem und präkapillärem Niveau und pathologische arterielle Oxygenierung charakterisiert. Es kann mit anderen, primär kardialen und pulmonalen Erkrankungen koexistieren. Neben diffuser pulmonaler Vasodilatation nahe der Gasaustauschzone (mit verminderter Hämoglobin-Oxygenierung im zentralen kapillären Blutstrom) kommt es – weit seltener – zu lokalisierten, arteriovenösen Anastomosen. Als hauptverantwortlicher Mediator wird vermehrt produziertes Stickoxid angenommen. Die Diagnose beruht einerseits auf einem erniedrigten PaO₂ oder einer erhöhten AaDO₂ in der arteriellen Blutgasanalyse, andererseits auf einer positiven Kontrastechokardiographie oder positiven Perfusions-szintigraphie mit ^{99m}Technetium-makroaggregiertem Albumin. Die Prävalenz beträgt bei Patienten mit Zirrhose 5–32 %, das Mortalitätsrisiko ist erhöht (unabhängiger Risikoparameter). Die einzige anerkannte Therapie stellt die Lebertransplantation dar.

The hepatopulmonary syndrome complicates several liver diseases and is characterised by the typical triad of liver disease (usually cirrhosis), intrapulmonary vasodilatation at the capillary and pre-capillary level, and pathological arterial oxygenation. It may coexist with primary cardiopulmonary diseases. Mostly, diffuse intrapulmonary vasodilatation near the gas exchange area is present (with consecutive impaired haemoglobin-oxygenation in the central capillary blood-flow); rarely, localized arteriovenous anastomoses can be detected. Increased production of nitric oxide is considered as the main mediator for vasodilatation. Diagnosis is based on arterial blood gas analysis (reduced PaO₂ or elevated AaDO₂) and a positive contrast echocardiography or ^{99m}Technetium macroaggregated albumin scan. Reported prevalence in patients with cirrhosis is 5–32 %, mortality is high (independent risk factor). The only established therapy is liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2 (3): 38–46.

Interaktionen von Leber-Lunge wurden von Wissenschaftlern seit langer Zeit intensiv beforscht [1]. Die Beobachtung, daß eine Leberschädigung Auswirkungen auf die Lunge hat, ist auch angesichts der anatomischen Beziehung der beiden Organe nicht verwunderlich. Ein Beispiel ist die Lungenschädigung als Folge einer akuten Ischämie-Reperfusion der Leber, ein seit Jahren aktuelles Forschungsgebiet [2]. Die klassischen Auswirkungen einer (in erster Linie chronisch) erkrankten Leber auf die Lunge umfassen einerseits das hepatopulmonale Syndrom, andererseits die portopulmonale Hypertension.

Definition

Das hepatopulmonale Syndrom (HPS) ist durch die typische Trias (1) Lebererkrankung, (2) intrapulmonale Vasodilatation und (3) pathologische arterielle Oxygenierung charakterisiert [3, 4]. Der ursprünglich noch geforderte Ausschluß einer primär pulmonalen oder kardialen Erkrankung [5, 6], die *per se* zu einer Hypoxämie führen kann, ist heute nicht mehr aufrechtzuerhalten. Eine Koexistenz des HPS mit einer primär pulmonalen oder kardialen Erkrankung ist sehr wohl möglich, allerdings kann die Abschätzung des Effekts der jeweiligen Erkrankung (HPS vs. pulmonale/kardiale Erkrankung) auf den gestörten Gasaustausch schwierig sein [7]. Pleuraergüsse, reduzierte Lungenvolumina durch ausgeprägten Aszites und eine Nikotin-assoziierte chronisch-obstruktive Lungenerkrankung finden sich häufig bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung.

Historisches

Eine Assoziation von Leberzirrhose und Lungenveränderungen wurde erstmals von dem Straßburger Arzt M. Flückiger in der Wiener Medizinischen Wochenschrift 1884 beschrieben [8]: Eine 37jährige Frau mit Leberzirrhose hatte seit 5 Jahren eine periphere Zyanose und Trommel-schlegelfinger. Die Obduktion, durchgeführt von Prof. v.

Recklinghausen, zeigte eine ausgeprägte Dilatation der Lungenarterien und -venen sowie eine „Blutfülle“ in beiden Lungen. 1935 beschrieb Snell 3 Patienten mit Leberzirrhose und verminderter arterieller Sauerstoffsättigung [9]. Eine genaue Pathophysiologie wurde erstmals von Rydell und Hoffbauer beschrieben [10]: Ein 17jähriger Mann mit dekompensierter Leberzirrhose hatte einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) von < 45 mmHg sowie einen intrapulmonalen Shunt von 40 % des Herzminutenvolumens. Durch Beatmung mit 100 % Sauerstoff war die Zyanose nahezu verschwunden. Die Autopsie ergab intrapulmonal dilatierte Arterien, Venen und arteriovenöse Anastomosen. 1977 wurde erstmals der Begriff „Hepatopulmonales Syndrom“ für die Konstellation Hypoxämie, intrapulmonale Vasodilatation und Lebererkrankung vorgeschlagen [11], in Analogie zum hepatorenenalen Syndrom. Von Krowka von der Mayo-Clinic und Rodriguez-Roisin aus Barcelona erfolgten weitere grundlegende Arbeiten.

Pathophysiologie

Strukturelle Veränderungen

Charakteristisch für das HPS sind einerseits diffuse intrapulmonale Gefäßdilatationen auf präkapillärem und kapillärem Niveau mit *punctum maximum* in den Lungenbasen. Dies konnte in histologischen Untersuchungen post-mortem gezeigt werden [12, 13], insbesondere nach

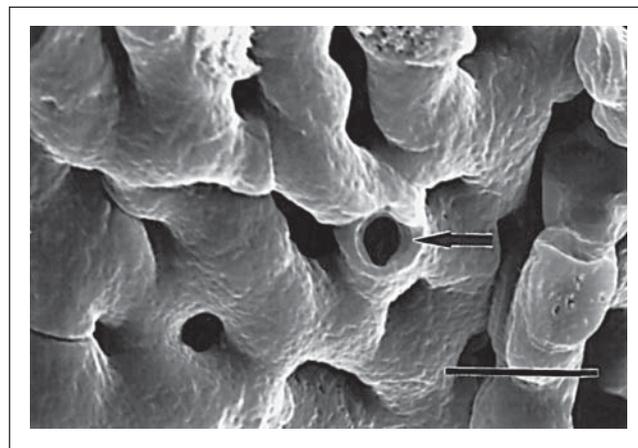


Abbildung 1: Elektronenmikroskopisches Bild dilatiertes Lungenkapillars beim HPS (Nachdruck aus [14], © 1996, with permission from Elsevier)

Aus der Klinischen Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Peter Schenk, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-mail: peter.schenk@akh-wien.ac.at

Injektion von mikro-opaker Gelatine in die Lungenarterien [14]. Die Kapillaren (normaler Durchmesser 8–15 µm) und Präkapillaren nahe der Gasaustauschzone sind extrem dilatiert, bis zu 500 µm im Durchmesser. Eine elektronenmikroskopische Aufnahme wird in Abbildung 1 gezeigt. Andererseits gibt es auch – wesentlich seltener (< 10%) – direkte, dilatierte, arteriovenöse Anastomosen sowohl intrapulmonal, als auch an der Pleura (dort wurden sie als „Spider naevi der Pleura“ bezeichnet). Von Krowka wurden diese beiden Typen anhand der Pulmonalarteriographie unterschieden: Typ I: diffuse, feine, netzartige Gefäßerweiterungen; Typ II: lokalisierte, einzelne arteriovenöse Anastomosen (Abb. 2). Dies hat auch therapeutische Konsequenzen (s. u.).

Funktionelle Veränderungen

Mehrere Mechanismen wurden als Ursache für die Hypoxämie beschrieben, in erster Linie auf Grund von Untersuchungen mittels Multipler Inert-Gas-Eliminationstechnik [15]: Ventilations-/Perfusions-Mismatch, alveolo-kapilläre Diffusionsstörung und intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt. Leichte Formen des HPS sind charakterisiert durch einen Ventilations-/Perfusions-Mismatch, bedingt durch eine Zunahme der Perfusion bei gleichbleibender Ventilation. Eine gestörte hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion sowie ein vermehrter pulmonaler Blutfluß spielen hierbei eine wichtige Rolle [16]. Fortgeschrittenere Formen des HPS sind hauptsächlich durch einen intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt und eine Diffusionslimitierung gekennzeichnet (Abb. 3). Nachdem die Zufuhr von reinem Sauerstoff zu einem weit höheren Anstieg des PaO₂ führt (die meisten Patienten zeigen einen normalen Anstieg des PaO₂ auf > 400 mmHg) als dies bei einem rein anatomischen Shunt zu erwarten wäre, wurde der zu Grunde liegende Mechanismus als „Diffusion-Perfusion-Impairment“ definiert: O₂-Moleküle von den angrenzenden Alveolen können nicht in das Zentrum der extrem dilatierten Kapillaren diffundieren, um das Hämoglobin in den Erythrozyten zu oxygenieren. Dies kann durch das Einatmen von 100% O₂ über eine Gesichtsmaske überwunden werden (Abb. 4). Diese Diffusionslimitierung wird noch verstärkt durch ein hohes Herzminutenvolumen (hyperdynamie Zirkulation bei Leberzirrhose), welches die Erythrozyten-Transitzeit in den Lungenkapillaren (normal 0,5–0,75 Sekunden) weiter verkürzt. Dies erklärt auch die Verschlechterung der Hypoxämie unter Belastung, weil dabei das Herzminutenvolumen weiter ansteigt.

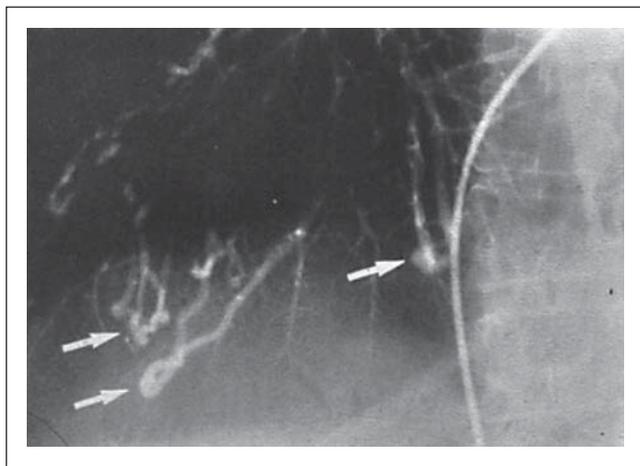


Abbildung 2: Pulmonalisangiographie: arteriovenöse Anastomosen (Nachdruck aus [43], with permission of Chest)

Tabelle 1: Intrapulmonale Vasodilatation – Potentielle Mediatoren

- Stickoxid (NO)
- Atrialer Natriuretischer Faktor (ANP)
- Substanz P
- Plättchen-aktivierender Faktor (PAF)
- Glukagon
- Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP)
- Prostazyklin (Pgl2)
- Calcitonin
- Endothelin
- Serotonin
- Prostaglandin F2a
- Angiotensin I

Mediatoren für die pulmonale Vasodilatation

Eine Reihe von Mediatoren wurde hypothetisch für die intrapulmonale Vasodilatation verantwortlich gemacht (Tab. 1). In den letzten Jahren erfuhr besonders Stickoxid (NO) großes wissenschaftliches Interesse. Exhalatives NO ist signifikant erhöht bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten mit kompensierter Zirrhose und Normalpersonen [17–20] und korreliert signifikant mit dem Schweregrad der Zirrhose [20]. Es ist signifikant erhöht bei Zirrhose-Patienten mit HPS vs. ohne HPS [17, 20], korreliert signifikant mit dem Gasaustausch (arterielle Oxygenierung) [20], dem Herzminutenvolumen (hyperdynamie Zirkulation) [18] sowie dem Lungengefäßwiderstand [19]. Im Tiermodell (Ratten, bei denen durch eine Ligatur des Ductus choledochus eine Zirrhose induziert wurde) kam es zu einem dreifach erhöhten Gehalt an endothelialer NO-Synthase (eNOS) in der Lunge im Vergleich zu Kontrolltieren, lokalisiert vor allem in den alveolarnahen Kapillaren und Präkapillaren. Der eNOS-Gehalt korrelierte mit dem Gasaustausch, der NO-Bildung und -Aktivität [21]. Weiters wurde zusätzlich zu eNOS auch eine erhöhte pulmonale Expression an induzierbarer NO-Synthase (iNOS) nachgewiesen, vornehmlich lokalisiert in intravaskulären Makrophagen [22]. Eine unspezifische Hemmung der NOS durch NG-Nitro-L-Arginin-Methylester (L-NAME) verhinderte die Entwicklung eines HPS [22]. Die vermehrte iNOS-Expression ist offensichtlich bedingt durch eine erhöhte Zirkulation an Zytokinen (TNFα, IL-6 etc.) [23] sowie Endotoxin [23], verursacht durch eine bakterielle Translokation im Darm (in bis zu 70% im Tierversuch nachweisbar). Im Tierversuch reduzierte die Suppression der Makrophagen-iNOS durch Pentoxifyllin die NO-Produktion [24] und eine Prävention der bakteriellen Translokation (Antibiotikaprophylaxe) verminderte den HPS-Schweregrad [25].

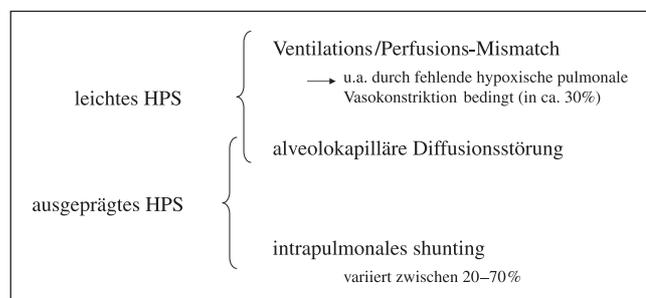


Abbildung 3: Mehrere Mechanismen wurden als Ursache für die Hypoxämie beim HPS beschrieben: Ventilations-/Perfusions-Mismatch (bei leichten Formen des HPS), eine wichtige Rolle spielt hierbei eine gestörte hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion sowie ein vermehrter pulmonaler Blutfluß; Diffusionslimitierung und intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt (fortgeschrittene Formen des HPS) (Nachdruck aus: Schenk P. Intensiv News 2004; 8 (1): 11–4, mit Genehmigung des Medicom-Verlags)

Endothelin

Endothelin-1- (ET-1-) Spiegel im Plasma sind bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht [26], offensichtlich als Folge einer erhöhten Produktion in der zirrhotischen Leber [27]. Im HPS-Tierversuch steigen Plasma-ET-1-Spiegel um mehr als das 4fache an, parallel mit einem Anstieg der Leber-ET-1-mRNA. Die erhöhte ET-1-Produktion findet vorwiegend in den Gallenwegen statt; Plasma-ET-1-Spiegel korrelieren signifikant mit dem Gasaustausch und Lungen-eNOS-Gehalt [28]. Erhöhte ET-1-Spiegel stimulieren in der Lunge vermehrt exprimierte ET_B -Rezeptoren [29], über die es zu einer vermehrten pulmonalen eNOS-Expression kommt [29, 30], was schließlich zu einer gesteigerten pulmonalen NO-Produktion und damit intrapulmonalen Vasodilatation führt. Diese tierexperimentellen Daten beim HPS konnten durch eigene Ergebnisse am Menschen bestätigt werden: Patienten mit Zirrhose und HPS hatten signifikant höhere ET-1-Plasmaspiegel als Patienten mit Zirrhose ohne HPS, in beiden Fällen lagen die Spiegel deutlich über dem Normalbereich (Abb. 5). ET-1-Spiegel korrelierten signifikant mit dem Gasaustausch (mit PaO_2 : $r = -0,52$, $p = 0,007$) sowie mit Plasma-Nitrat ($r = 0,7$, $p < 0,001$) als NO-Metabolit [31].

ET-1 gilt als einer der stärksten Vasokonstriktoren. Bei der pulmonalen Hypertension (u. a. auch bei der portopulmonalen Hypertension) kommt es über eine vermehrte ET-1-Produktion zur Stimulation von ET_A -Rezeptoren in der Lungenstrombahn und damit zu einer pulmonalen Vasokonstriktion (ET-Rezeptor-Antagonisten reduzieren die pulmonale Vasokonstriktion und damit den erhöhten Pulmonalarteriendruck). Ein Unterschied im Pathomechanismus zwischen dem HPS und der portopulmonalen Hyper-

tension liegt offensichtlich in der Expression des Typus der ET-1-Rezeptoren in der Lungenstrombahn: beim HPS überwiegen die ET_B -Rezeptoren, bei der portopulmonalen Hypertension die ET_A -Rezeptoren. Genetische Faktoren dürften für die unterschiedliche Expression eine große Rolle spielen.

Diagnostik

Kontrast-Echokardiographie

Diese Technik gilt mittlerweile als Goldstandard zum Nachweis intrapulmonaler Vasodilatation, sie ist einfach in der Durchführung, kann am Krankenbett durchgeführt werden und ist kostengünstig. Erstmals wurde diese Methode 1981 von Hind und Wong beschrieben [32]. Hierbei wird geschüttelte Kochsalzlösung (über einen 3-Weg-Hahn wird 10 ml NaCl mehrmals von einer 10 ml Spritze zur anderen 10 ml Spritze hin- und herbewegt) rasch intravenös injiziert. Die dabei entstehenden Microbubbles (15–180 μm Durchmesser) werden normalerweise im Lungenkapillarnetz gefiltert und gelangen nicht zum linken Vorhof. Bei einem Patienten mit intrapulmonaler Vasodilatation können die Microbubbles dilatierte Lungenkapillaren passieren und werden im linken Vorhof sichtbar – 3–6 Schläge nach initialer Passage durch den rechten Vorhof, entsprechend der Zeitdauer für die Passage der Lungenstrombahn (Abb. 6). Im Unterschied dazu tritt beim intrakardialen Shunt das Kontrastmittel sofort in den linken Vorhof/Ventrikel über. 5–47% der Patienten mit Zirrhose haben ein positives Kontrastecho [20, 32–39], im eigenen Patientenkollek-

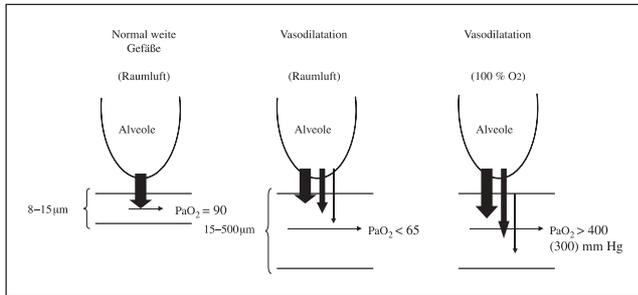


Abbildung 4: „Diffusions-Perfusions-Impairment“: Schematische Darstellung des Pathomechanismus für die Hypoxämie beim HPS. O_2 -Moleküle von den angrenzenden Alveolen können nicht in das Zentrum der extrem dilatierten Kapillaren diffundieren, um das Hämoglobin in den Erythrozyten zu oxygenieren. Dies kann durch das Einatmen von 100% O_2 über eine Gesichtsmaske überwunden werden.

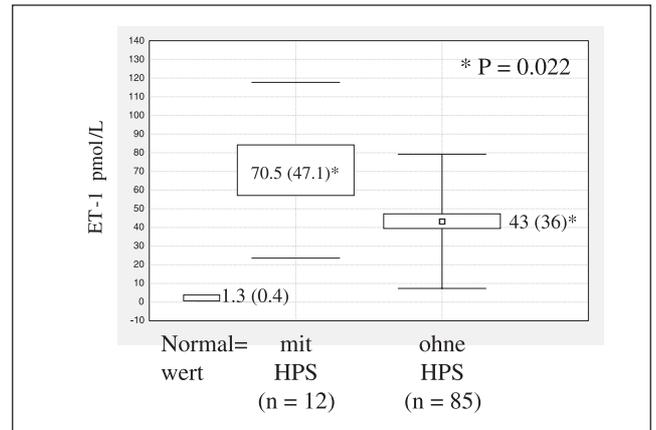


Abbildung 5: Plasma-Endothelin-1- (ET-1-) Spiegel (peripher venös) bei Leberzirrhose-Patienten mit und ohne HPS, zusätzlich ist der Normwert angegeben (Daten aus [31])



Abbildung 6: Transthorakale Kontrast-Echokardiographie (apikaler 4-Kammer-Blick) mit dem rechten Vorhof (RA), rechten Ventrikel (RV), linken Vorhof (LA) und linken Ventrikel (LV) eines Patienten mit HPS. (A): Vor der Applikation des Kontrastmittels (geschüttelte Kochsalz-Lösung); (B): Passage der Microbubbles durch den rechten Vorhof und rechten Ventrikel; (C): Sichtbarwerden der Microbubbles im linken Vorhof und linken Ventrikel, 6 Herzschläge nach der Passage durch den rechten Vorhof/rechten Ventrikel.

tiv waren es 34 % [40]. Andere bisher angewandte Kontrastmittel sind Indozyaninr n (bis 90  m Durchmesser) [33, 38] sowie modifizierte Gelatine [37]. Die Sensitivität wird durch die Anwendung der transösophagealen Echokardiographie erhöht [37, 39], ev. kann dabei das *punctum maximum* des Shunts lokalisiert werden (rechts-links, obere-untere Lungenvene); eine „Semiquantifizierung“ anhand der Dichte der sichtbaren Microbubbles wurde versucht.

Die transösophageale Kontrastechokardiographie hat keinen Einzug in die Routinediagnostik gefunden, weil (1) das transthorakale Kontrastecho ausreichend ist und (2) das Risiko der Auslösung einer Ösophagusvarizenblutung besteht, insbes. bei höhergradigen Varizen und bei Z. n. Blutung, auch wenn die Autoren [37, 39] bei insgesamt 125 untersuchten Patienten über keine Blutungsepisode berichteten.

^{99m}Technetium-makroaggregiertes Albumin

Die zweite Möglichkeit des Nachweises der intrapulmonalen Vasodilatation ist der Lungenscan mittels ^{99m}Technetium-makroaggregiertem Albumin. Normalerweise wird der gr o te Anteil im Lungenkapillarbett herausgefiltert: nur 3–6 % passieren die Lungenstrombahn bei Gesunden. Beim HPS kommt es zu vermehrtem Uptake über dem Gehirn, den Nieren und der Lunge (Abb. 7). Aus dem Verhältnis Lungen-Uptake zu extrapulmonalem Uptake kann der Shunt quantifiziert werden. Beim HPS sind Shunt-Ratios von 10–71 % beschrieben [41]. Der Nachteil dieser Methode ist die relativ niedrige Sensitivität und die Unmöglichkeit, einen intrapulmonalen von einem intrakardialen Shunt zu differenzieren.

Arterielle Blutgasanalyse

Eine Blutgasanalyse sollte im Liegen und im Stehen erfolgen (s. u.). Es sollte die alveolo-arterielle O₂-Partialdruckdifferenz (AaDO₂) berechnet werden: viele Patienten mit Zirrhose haben einen noch normalen PaO₂ auf Grund einer Hyperventilation (mit einem deutlich verminderten PaCO₂). Die AaDO₂ inkludiert den PaCO₂-Wert und ist damit genauer bei der Erfassung einer gestörten arteriellen Oxygenierung.

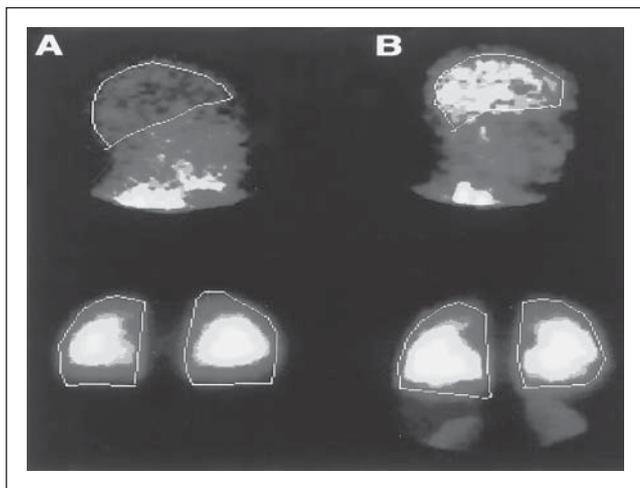


Abbildung 7: ^{99m}Technetium-makroaggregiertes Albumin-Lungenperfusionsscan. (A): Normale Shunt-Fraktion (2 %). (B): Pathologische Shunt-Fraktion (50 %) mit erhöhtem radioaktivem Uptake über dem Gehirn bei einem Patienten mit HPS (Nachdruck aus [41],   1998, with permission from American Gastroenterological Association)

$$AaDO_2 = PAO_2 - PaO_2$$

$$PAO_2 = (PB - PH_2O) \times FiO_2 - PaCO_2/RQ$$

(PAO₂ = alveolärer O₂-Partialdruck, PB = Barometerdruck, PH₂O = Wasserdampfsättigung in mm Hg bei 37°C (= 47), FiO₂ = O₂-Konzentration in der Inspirationsluft (bei Raumluft 0,21), RQ = Respiratorischer Quotient, für die standardisierte Blutgasanalyse mit 0,84 festgesetzt)

Bei Hypoxämie sollte eine Atmung mit 100 % O₂ angeschlossen werden (mit festsitzender Maske, Blutgasanalyse nach 10 Minuten).

Lungenröntgen

Das Lungenröntgen ist häufig unspezifisch. Charakteristisch ist eine verstärkte, basal betonte, interstitielle Zeichnung, fleckförmig verteilt, als Ausdruck der Vasodilatation [4].

Thorax-HR-CT

Die High-Resolution-Computertomographie (HR-CT) des Thorax ist diesbezüglich schon wesentlich genauer. Sie erf sst eine Verbreiterung des Interstitiums durch Gefäße sowie arteriovenöse Anastomosen [42]. Bei der im September 2003 in Wien stattgefundenen Jahrestagung der European Respiratory Society wurde die HR-CT als Standarduntersuchung von der ERS-Task Force empfohlen.

Lungenfunktion

Der einzige, beim HPS häufig pathologisch veränderte Lungenfunktionsparameter ist eine verminderte Diffusionskapazität, durchgeführt mit Kohlenmonoxid (DLCO), wohl Ausdruck des „Diffusion-Perfusion-Impairment“ [7, 41, 43–45]. Alle anderen Lungenfunktionsparameter sind uncharakteristisch.

Pulmonalarterienangiographie

Diese invasive Methode ist selektionierten Patienten (schwer hypox misch, mangelnder PaO₂-Anstieg auf 100 % O₂) vorbehalten, insbesondere zur Bestätigung des Verdachts auf arteriovenöse Anastomosen in der Lunge (Krowka Typ II). In der gleichen Sitzung können dargestellte arteriovenöse Anastomosen embolisiert werden.

Differentialdiagnose zur portopulmonalen Hypertension

Die Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten zur portopulmonalen Hypertension werden in Tabelle 2 aufgezeigt. Die portopulmonale Hypertension ist wesentlich seltener, zeigt die gleiche Lungenpathologie wie die primär pulmonale Hypertension, die Symptomatik tritt i. d. R. erst spät, korrelierend mit dem Ausmaß der pulmonalen Hypertension, auf. Sie ist mittels Echokardiographie (inkl. Doppler) in praktisch 100 % zu erkennen (Sensitivität = 100 %; damit Screening-Methode der Wahl), allerdings ist die Spezifität weit niedriger (ca. 50–60 %), d. h. ein Verdacht auf portopulmonale Hypertension sollte mittels Katheter invasiv bestätigt werden. Der Lungengefäßwiderstand ist erhöht und es besteht kein Rechts-Links-Shunt (außer im Spätstadium ein intrakardialer Rechts-Links-Shunt bei offenem Foramen ovale). Es gibt keine erkennbare Korrelation zum Schweregrad der Lebererkrankung.

Epidemiologie

Sowohl akute als auch chronische Lebererkrankungen können mit dem HPS einhergehen, am häufigsten wurde es jedoch bisher bei Patienten mit bereits bestehender Zir-

Tabelle 2: Unterschiede & Gemeinsamkeiten von HPS und portopulmonaler Hypertension

	Hepatopulmonales Syndrom	Portopulmonale Hypertension
Ursache	Hepatale oder nicht-hepatale portale Hypertension	Hepatale oder nicht-hepatale portale Hypertension
Pathologie/ Pathophysiologie	Präkapilläre & kapilläre Vasodilatation	pulmonale Vasokonstriktion
Prävalenz	5–32 %	Intimaproliferation, Mediahypertrophie, plexiforme Läsionen 0,5–4 %
Symptomatik/Klinik	Dyspnoe, Platypnoe, Spider	Symptome erst spät: Belastungsdyspnoe, Brustschmerz, periphere Ödeme, Synkopen
PaO ₂	Hypoxämie	Hypoxämie im fortgeschrittenen Stadium
Lungenröntgen	meist normal (manchmal basal betonte interstitielle Zeichnung)	Zeichen der pulm. Hypertension (R. descendens der Pulmonalarterie verbreitert)
Kontrast-Echo	verspäteter Übertritt von Bubbles in den linken Vorhof	rechter Vorhof & Ventrikel vergößert, interventr. Septumshift, Trikuspidalinsuffizienz, erhöhter transtriskuspidaler Gradient – bis ↓
HMV	↑	↑
PVR	↓	∅
Shunt	> 10 %	∅
Korrelation mit Child-Klassifikation	Ja	Nein
LTX	zumeist Besserung	unsicher; rel. KI; schlechte Prognose bei hohem Pulmonalarteriendruck

Tabelle 3: Bisherige Beschreibung des Hepatopulmonalen Syndroms bei Lebererkrankungen

- Zirrhose
- Alkoholisch
- Hepatitis C
- Hepatitis B
- Primär Biliäre Zirrhose
- Kryptogen
- M. Wilson
- α1-Antitrypsin-Mangel

Akute Hepatitis
 Chronische Hepatitis
 Nicht-zirrhatische portale Hypertension
 Akutes Leberversagen
 Abstoßung nach Lebertransplantation

rhose beschrieben (Tab. 3). Da es auch bei nicht-zirrhatischer portaler Hypertension beschrieben wurde [43, 46, 47], dürfte eine portale Hypertension, zumindest bei chronischen Lebererkrankungen, eine Hauptrolle spielen [3] – es besteht eine Korrelation mit der Häufigkeit [48] und dem Schweregrad an Ösophagusvarizen [49].

Prävalenz bei Leberzirrhose

In der Literatur sind bisher verschiedene Cut-off-Werte als Definition einer gestörten arteriellen Oxygenierung verwendet worden: PaO₂ < 70 mmHg [33–36], PaO₂ < 80 mmHg [1], AaDO₂ > 15 mmHg [20], AaDO₂ > 20 mmHg [50], AaDO₂ > altersabhängigen Normwert [38, 51]. Innerhalb des gleichen Patientenkollektivs variiert deshalb die Prävalenz von 15–32 %, je nach verwendetem Cut-off [40]. Da die Blutgas-Normwerte prinzipiell altersabhängig sind, sollte die AaDO₂ > altersabhängigen Normwert als Cut-off bevorzugt werden. Damit ergibt sich in unserem Patientenkollektiv eine Prävalenz von 28 % [40]. Damit werden durchaus auch leichte Formen des HPS miteinfaßt. Von einem klinisch signifikanten HPS wird häufig ab einem PaO₂ < 70 mmHg gesprochen (Prävalenz in unserem Patientenkollektiv 15 %) [40].

Klinische Präsentation und Symptomatik

Bei den meisten Patienten mit HPS stehen Zeichen und Symptome von Seiten der Zirrhose im Vordergrund: Ösophagusvarizen, Z. n. gastrointestinaler Blutung, Hepato- und Splenomegalie, Aszites, Ikterus, Palmarerythem und Spider naevi. Pulmonale Charakteristika sind: Ruhedyspnoe (bei 57 % in unserem Patientenkollektiv [40]), Belastungsdys-

pnoe, Platypnoe (Zunahme der Dyspnoe in aufrechter im Vergleich zu liegender Körperposition), Orthodeoxie (Abfall des PaO₂ um > 3 mmHg oder > 10 % im Stehen im Vergleich zur liegenden Körperposition), Zyanose, Trommelschlegelfinger [52]. Platypnoe und Orthodeoxie werden durch die basal betonte intrapulmonale Vasodilatation erklärt: im Stehen kommt es schwerkraftbedingt zu einer stärkeren Durchblutung der Lungenbasen und damit zu einer Zunahme des Shunts [4]. Bei einigen Patienten kommt es zu einer Hypoxämie bereits vor der Diagnosestellung einer Lebererkrankung. Spider naevi werden signifikant häufiger bei Patienten mit HPS gefunden (79 % im Vergleich zu 39 % bei Zirrhosepatienten ohne HPS [40]), auch die Anzahl korreliert mit dem HPS [16, 53–55]. Kutane Spider naevi werden daher auch als Marker für eine intrapulmonale Vasodilatation angesehen. Diskrepante Daten existieren in der Literatur bez. der Korrelation des HPS mit dem Schweregrad der Lebererkrankung. Während die beiden Studien mit den größten Patientenzahlen (120 [56] und 111 Patienten [48]) eindeutig eine Korrelation mit dem Child-Pugh-Score zeigten, war in 3 kleineren Studien (mit 8 [57], 25 [41] und 25 Patienten [44]) keine Korrelation mit dem Schweregrad der Lebererkrankung nachweisbar. Eine mögliche Folge der pulmonalen Vasodilatation sind vermehrt vorkommende embolische Zerebralinsulte, wie sie bei HPS-Patienten beschrieben wurden [40, 58–60].

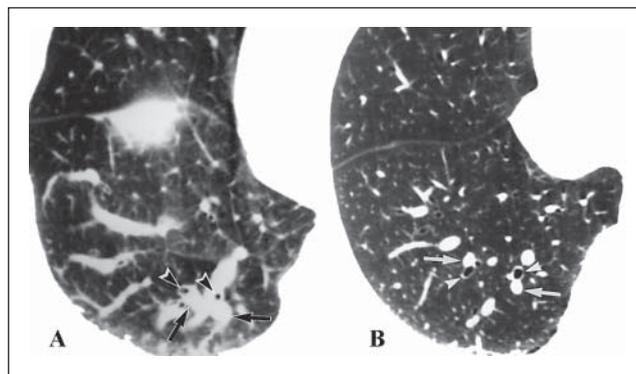


Abbildung 8: HR-CT vom rechten Unterlappen: (A) bei einem Patienten mit HPS. Die basalen Segment-Pulmonalarterien sind dilatiert. Der Durchmesser der Segment-Pulmonalarterien ist deutlich vergrößert, im Vergleich zu den parallel verlaufenden Bronchi (Pfeile). Diese Ratio ist deutlich erhöht im Vergleich zu einer Referenz-CT-Schicht eines Zirrhose-Patienten ohne HPS (B, Pfeile) (Nachdruck aus [90], with permission from Radiological Society of North America)

Schockleber

Sehr rezente eigene Untersuchungen zeigen, daß die Prävalenz des HPS bei Patienten mit Schockleber offensichtlich sehr hoch ist (80–90 %).

Prognose bei Leberzirrhose

In einer früheren, retrospektiven Studie wurde eine relativ hohe Mortalität von Zirrhose-Patienten mit HPS festgestellt [43]. An der Universitätsklinik für Innere Medizin IV in Wien wurde erstmals eine prospektive Studie an 111 Zirrhose-Patienten (24 % davon hatten ein HPS) durchgeführt [48]: Patienten mit HPS hatten ein signifikant niedrigeres Überleben (Abb. 9), dies zeigte sich auch in Kaplan-Meier-Kurven, unterteilt entsprechend dem Schweregrad der Zirrhose (Abb. 10) und war auch bei den Patienten, die nicht transplantiert wurden, nachweisbar. Der Schweregrad des HPS (Ausmaß der Hypoxämie) hatte einen bedeutenden Einfluß auf das Überleben (Abb. 11). Das Vorhandensein eines HPS war ein unabhängiger Risikofaktor, neben den bekannten Risikofaktoren Alter, Nierenfunktion, Bilirubin, Enzephalopathie bzw. Child-Pugh-Klassifikation.

Therapieoptionen

Lebertransplantation

Seit 1990 haben mehrere Case-Reports über die komplette Rückbildung eines HPS nach orthotoper Lebertransplantation (LTX) berichtet [38, 61–64]. Spätere Publikationen bestätigten diese Berichte [65–67]. Es ist jedoch schwierig, im Einzelfall den Verlauf nach LTX vorherzusagen. Prädiktoren für einen günstigen Verlauf sind: jüngeres Alter, das

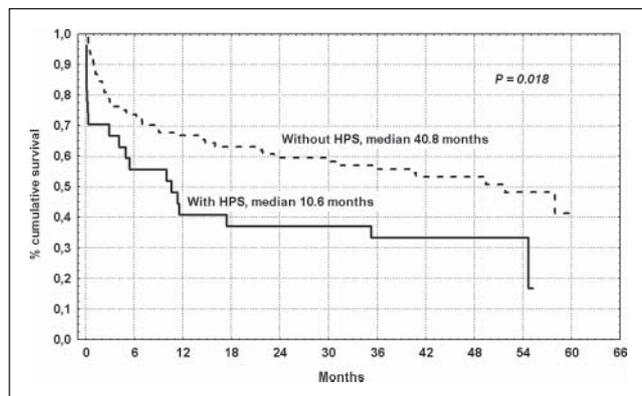


Abbildung 9: Kumulative Überlebensrate der Zirrhose-Patienten mit ($n = 27$) und ohne HPS ($n = 84$) (Nachdruck aus [48], © 2003, with permission from American Gastroenterological Association)

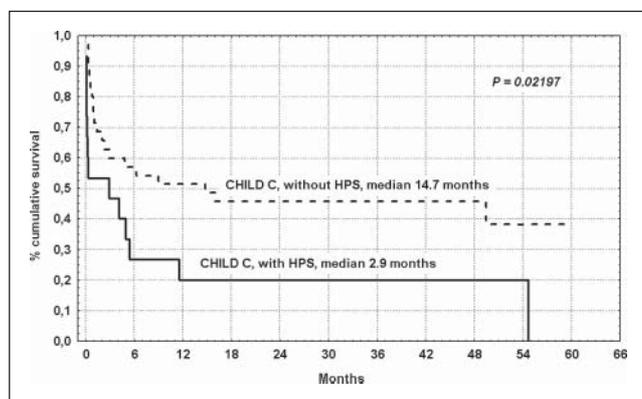


Abbildung 10: Kumulative Überlebensrate der Child-C Zirrhose-Patienten mit ($n = 15$) und ohne HPS ($n = 35$) (Nachdruck aus [48], © 2003, with permission from American Gastroenterological Association)

Ausmaß der präoperativen Hypoxämie, der Anstieg des PaO_2 unter 100 % O_2 (Anstieg auf > 400 mmHg), der angiographische Typ I nach Krowka (diffuse intrapulmonale Vasodilatation). Die Rückbildung des HPS nach LTX kann von 2 Wochen bis 14 Monate dauern [64, 68]. In 2 größeren, prospektiven Studien kam es zu einer Verbesserung in 86 % [69] und 82 % [66] der Patienten. Seit 1998 ist das HPS bei Kindern, und in vielen Zentren auch bei Erwachsenen, als Indikation für eine LTX anerkannt [70]. Patienten mit schwerer Hypoxämie haben jedoch eine erhöhte perioperative Mortalität: bei $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg erreicht sie 30 % [60, 66]. Laut einer rezenten Studie waren ein $\text{PaO}_2 \leq 50$ mmHg alleine oder in Kombination mit einem Shunt > 20 % die stärksten Risikofaktoren für eine erhöhte postoperative Mortalität [71]. Unsere Studie über die Prognose von HPS-Patienten [48] unterstützt die Vorgangsweise, Zirrhose-Patienten mit ausgeprägtem HPS ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) einen höheren MELD-Score zuzuteilen und sie damit auf der LTX-Warteliste vorzuziehen [71].

Interventionelle Radiologie

Die Embolisation von einzelnen, lokalisierten arteriovenösen Anastomosen stellt eine therapeutische Möglichkeit bei einem schwer hypoxämischen HPS-Patienten mit angiographischem Muster nach Krowka Typ II (mit nur geringem PaO_2 -Anstieg bei 100 % O_2 Atmung) dar. Allerdings gibt es in der Literatur nur einen einzigen Fallbericht, wo diese Intervention zu einem deutlichen Anstieg der Oxygenierung führte [72].

TIPS

Eine Dekompression der portalen Hypertension könnte – theoretisch – das Ausmaß eines HPS lindern. Tatsächlich zeigen 4 Case-Reports eine Verbesserung der Oxygenierung und eine Abnahme der Shunt-Fraktion nach Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS), der teilweise auch als Bridging bis zur LTX eingesetzt wurde [73–76]. Im Gegensatz dazu wurde in einem Case-Report berichtet, daß es zu keiner Verbesserung des HPS kam [77]. Vom wissenschaftlichen Standpunkt her ist es daher erforderlich, den Effekt des TIPS bei Patienten mit HPS hinsichtlich Gasaustausch, Hämodynamik, Zytokinen und Mediatoren systematisch zu untersuchen [78].

Methylenblau

Methylenblau ist ein oxidierender Farbstoff, der seit vielen Jahren bei der Nitratvergiftung, der Methämoglobinämie sowie als diagnostischer in vivo-Farbstoff eingesetzt wird.

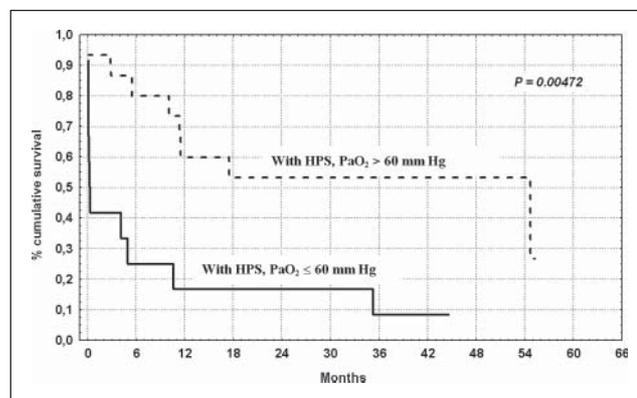


Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebenskurven von Patienten mit schwerem ($\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg) und leichtem bis moderatem HPS ($\text{PaO}_2 > 60$ mmHg) (Nachdruck aus [48], © 2003, with permission from American Gastroenterological Association)

Beim septischen Schock, bei dem es durch eine massive NO-Freisetzung zu einer ausgeprägten Vasodilatation und -paralyse kommt, führte es zu einem Anstieg des systemischen Blutdrucks und Gefäßwiderstandes sowie zu einer Verbesserung der kardialen Funktion [79] und Splanchnikusdurchblutung [80]. Die Hemmung der NO-Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur beruht auf der Blockade der löslichen Guanylatzyklase, des „second messengers“ von NO in den glatten Gefäßmuskelzellen.

Nach i.v.-Gabe einer Methylenblau-Kurzinfusion (3 mg/kg über 15 Minuten) kam es bei 7 Zirrhose-Patienten mit schwerem HPS ($\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg) zu einer signifikanten Verbesserung der Oxygenierung (von PaO_2 $58 \pm 2,5$ zu $74 \pm 11,5$ mmHg; von AaDO_2 $49 \pm 3,3$ zu $30 \pm 10,4$ mmHg), verbunden mit einer Abnahme des intrapulmonalen Shunts (von $41 \pm 3,1$ auf $25 \pm 4,5\%$, Abb. 12). Weiters kam es zu einer Normalisierung des niedrigen Pulmonalarteriendrucks, des niedrigen Lungengefäßwiderstandes und des hohen Herzminutenvolumens [81]. Diese Studie unterstreicht die pathogenetische Bedeutung von NO beim HPS und eröffnet neue Therapieperspektiven. Obwohl Methylenblau kaum Nebenwirkungen hat, ist eine wiederholte Gabe einem Patienten auf Grund des starken Farbstoffcharakters (es färbt den Harn, die Tränenflüssigkeit, den Speichel, den Stuhl und später auch die Haut blaugrün) nicht zumutbar [82].

L-NAME

Eine Fortentwicklung der NO-Hemmung stellt die Applikation von NG-Nitro-L-Arginin-Methylester (L-NAME) dar.

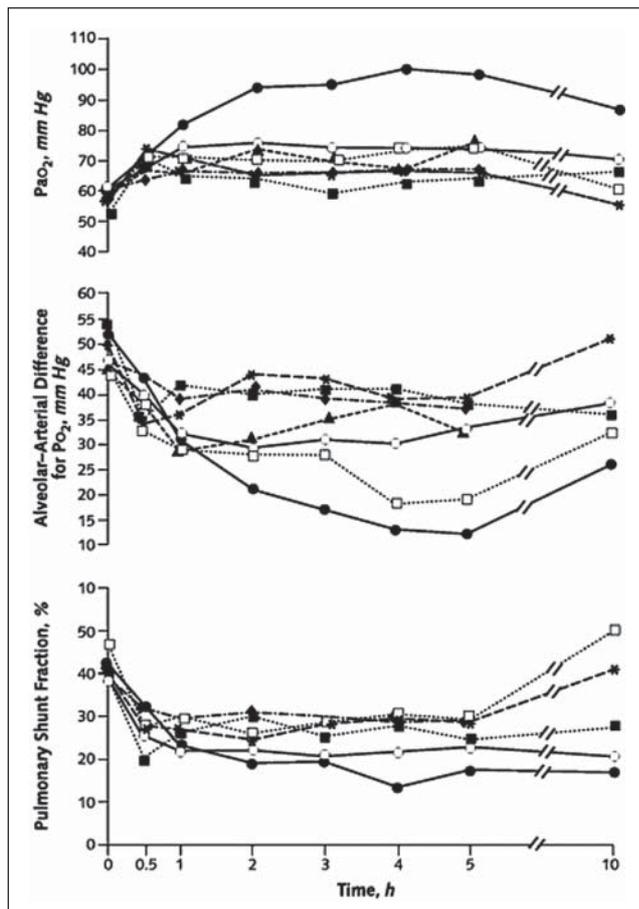


Abbildung 12: Gezeigt werden der Basalwert (Zeitpunkt 0) sowie serielle Messungen von PaO_2 , AaDO_2 sowie pulmonale Shunt-Fraktion nach i.v. Infusion von Methylenblau (3 mg/kg über 15 min) bei 7 Patienten mit Leberzirrhose und schwerem HPS (Nachdruck aus [81], with permission from American College of Physicians)

Es wurde inhalativ verabreicht, um mögliche systemische Nebenwirkungen gering zu halten: In einem Case-Report [83] verbesserte es die Hypoxämie, die Dyspnoe, die Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest) und reduzierte die erhöhte NO-Konzentration in der Ausatemluft. Diese ersten, vielversprechenden Ergebnisse konnten jedoch bei einer systematischen Untersuchung nicht bestätigt werden [Rodriguez-Roisin R., persönliche Mitteilung].

O₂-Langzeittherapie

Es existiert zunehmende Evidenz, daß die hepatozelluläre Hypoxie eine wichtige Rolle bei der Pathogenese und Progression der Leberzirrhose spielt [84–88]. In der Patientengruppe mit fortgeschrittener Zirrhose (Child C) hat eine arterielle Hypoxämie den größten Einfluß auf das Überleben [48]. Es ist daher naheliegend, daß eine arterielle Hypoxämie *per se* zu einer weiteren Funktionsverschlechterung der zirrhotischen Leber führen kann. Eine O₂-Langzeittherapie könnte daher das Überleben hypoxämischer HPS-Patienten verbessern [2], ähnlich wie bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, wo ein Benefit dokumentiert wurde [89] (eine diesbez. Studie, unterstützt von Linde Gas GmbH, Wien, ist in Vorbereitung).

Literatur:

1. Sherlock S. Disorders of the liver and the biliary system. 8th ed. Blackwell, Oxford, 1989; 82–6.
2. Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: a good relationship gone bad. Gastroenterology 2003; 125: 1261–4.
3. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. Chest 1994; 105: 1528–37.
4. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med 1995; 122: 521–9.
5. Rodriguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. Thorax 1992; 47: 897–902.
6. Rodriguez-Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary syndrome: the paradigm of liver-induced hypoxaemia. Baillieres Clin Gastroenterol 1997; 11: 387–406.
7. Martinez G, Barbera JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. J Hepatol 1999; 30: 882–9.
8. Flückiger M. Vorkommen von trommelschlägelförmigen Fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen. Wien Med Wochenschr 1884; 49: 1457–8.
9. Snell AM. The effects of chronic disease of the liver on the composition and physicochemical properties of blood: changes in the serum proteins; reduction in the oxygen saturation of the arterial blood. Ann Intern Med 1935; 9: 690–711.
10. Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. Am J Med 1956; 21: 450–60.
11. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. Chest 1977; 72: 304–9.
12. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider naevi. N Engl J Med 1966; 274: 291–8.
13. Davis HH, 2nd, Schwartz DJ, Lefrak SS, Susman N, Schainker BA. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. Chest 1978; 73: 507–11.
14. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. Clin Chest Med 1996; 17: 1–15.
15. Evans JW, Wagner PD. Limits on VA/Q distributions from analysis of experimental inert gas elimination. J Appl Physiol 1977; 42: 889–98.
16. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1085–92.
17. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, Alexander G, Demonceaux E, Borland C, Roe P, Jones GJ. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. Eur Respir J 1995; 8: 1883–5.
18. Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, Kakoki M, Watanabe F, Takenaka K, Shiratori Y, Momomura S, Omata M. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. Ann Intern Med 1995; 123: 110–3.
19. Sogni P, Garnier P, Gadano A, Moreau R, Dall'Ava-Santucci J, Dinh-Xuan AT, Lebrec D. Endogenous pulmonary nitric oxide production

- measured from exhaled air is increased in patients with severe cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 23: 471-3.
20. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, Bergerone S, Morello M, Marzano A, Martinasso G, Salizzoni M, Bucca C. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26: 842-7.
 21. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113: 606-14.
 22. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, Zerbib E, Dulmet E, Moreau R, Dinh-Xuan AT, Simonneau G, Herve P. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 879-85.
 23. Genesca J, Segura R, Gonzalez A, Catalan R, Marti R, Torregrosa M, Cereto F, Martinez M, Esteban R, Guardia J. Nitric oxide may contribute to nocturnal hemodynamic changes in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1539-44.
 24. Beshay E, Croze F, Prud'Homme GJ. The phosphodiesterase inhibitors pentoxifylline and rolipram suppress macrophage activation and nitric oxide production in vitro and in vivo. *Clin Immunol* 2001; 98: 272-9.
 25. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, Dulmet E, Libert JM, Mougeot C, Moreau R, Mazmanian M, Humbert M, Herve P. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 514-7.
 26. Asbert M, Gines A, Gines P, Jimenez W, Claria J, Salo J, Arroyo V, Rivera F, Rodes J. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 104: 1485-91.
 27. Pinzani M, Milani S, De-Franco R, Grappone C, Caligiuri A, Gentilini A, Tosti-Guerra C, Maggi M, Failli P, Ruocco C, Gentilini P. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1996; 110: 534-48.
 28. Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *J Hepatol* 1998; 29: 571-8.
 29. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Stockard CR, Grizzle WE, Fallon MB. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2003; 38: 556-63.
 30. Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999; 277: G944-52.
 31. Schenk P, Fuhrmann V, Schoeniger-Hekele M, Mueller C, Wagner OF. Endothelin-1 in patients with the hepatopulmonary Syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22 (Suppl 45): 19S.
 32. Hind CR, Wong CM. Detection of pulmonary arteriovenous fistulae in patient with cirrhosis by contrast 2D echocardiography. *Gut* 1981; 22: 1042-5.
 33. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990; 97: 1165-70.
 34. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 516-9.
 35. Jensen DM, Pothamsetty S, Ganger D, Rosenblatt H, Coy D, Soble J. Clinical manifestations of cirrhotic patients with intrapulmonary shunts. *Gastroenterology* 1994; 106: A912.
 36. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283-8.
 37. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, Ducerf C. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997; 111: 1236-40.
 38. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson JM. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic experience. *West J Med* 1995; 163: 133-8.
 39. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, Garcia-Rull S, de Luis DA. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1243-8.
 40. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, Mueller C. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51: 853-9.
 41. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998; 114: 305-10.
 42. McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, Mitchell J, Rodwin JD, McDermott VG. The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 1379-85.
 43. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-21.
 44. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, Wiesner RH. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO2 response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615-24.
 45. Martinez GP, Barbera JA, Visa J, Rimola A, Pare JC, Roca J, Navasa M, Rodes J, Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 651-7.
 46. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J, Chawla YK. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3395-9.
 47. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, Dincer D, Besisik F, Boztas G, Sozen AB, Mungan Z, Okten A. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 556-60.
 48. Schenk P, Schoeniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Mueller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-52.
 49. Caruso G, Catalano D. Esophageal varices and hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 12: 262-3.
 50. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 35-48.
 51. Aller R, Moreira V, Boixeda D, Moya JL, de Luis DA, Enriquez JL, Fogue L. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transthoracic echocardiography and histological confirmation. *Liver* 1998; 18: 285-7.
 52. Mueller C, Schenk P. Hepatopulmonary syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 339-47.
 53. Robin ED, Horn B, Goris ML, Theodore J, Kessel AV, Mazoub J, Tilikian A. Detection, quantitation and pathophysiology of lung "spiders". *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88: 202-16.
 54. Agusti AG, Roca J, Bosch J, Rodriguez-Roisin R. The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10: 251-7.
 55. Andrivet P, Cadranet J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest* 1993; 103: 500-7.
 56. Vachyrie F, Moreau R, Hadengue A, Gadano A, Soupison T, Valla D, Lebrec D. Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 1997; 27: 492-5.
 57. Whyte MK, Hughes JM, Peters AM, Ussov W, Patel S, Burroughs AK. Analysis of intrapulmonary right to left shunt in the hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 85-93.
 58. Abrams GA, Rose K, Fallon MB, McGuire BM, Bloomer JR, van Leeuwen DJ, Tutton T, Sellers MT, Eckhoff DE, Bynon JS, Jr. Hepatopulmonary syndrome and venous emboli causing intracerebral hemorrhages after liver transplantation: a case report. *Transplantation* 1999; 68: 1809-11.
 59. Oh KS, Bender TM, Bowen A, Ledesma-Medina J. Plain radiographic, nuclear medicine and angiographic observations of hepatogenic pulmonary angiodysplasia. *Pediatr Radiol* 1983; 13: 111-5.
 60. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Fujita S, Kiuchi T, Hayashi M, Yonemura T, Yoshibayashi M, Adachi Y, Shapiro JA, Tanaka K. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation* 1999; 67: 712-7.
 61. Stoller JK, Moodie D, Schiavone WA, Vogt D, Broughan T, Winkelman E, Rehm PK, Carey WD. Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 54-8.
 62. Schwarzenberg SJ, Freese DK, Regelman WE, Gores PF, Boudreau RJ, Payne WD. Resolution of severe intrapulmonary shunting after liver transplantation. *Chest* 1993; 103: 1271-3.
 63. Barry S, Pingleton S, Kindscher J, Eisenach J, Forster J. Comparison of shunt fractions pre- and post-liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1787-8.
 64. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115-23.
 65. Durand P, Baujard C, Grosse AL, Gomola A, Debray D, Dousset B,

- Devictor D. Reversal of hypoxemia by inhaled nitric oxide in children with severe hepatopulmonary syndrome, type 1, during and after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 437–9.
66. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RA, Wiesner RH. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 44–53.
 67. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG, Vierling JM, Ghobrial RM, Busuttil RW. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2002; 8: 925–31.
 68. Philit F, Wiesendanger T, Gille D, Boillot O, Cordier JF. Late resolution of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Respiration* 1997; 64: 173–5.
 69. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, Jones RM, Angus PW. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 1228–32.
 70. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: S31–5.
 71. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192–7.
 72. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RA. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995; 21: 96–100.
 73. Allgaier HP, Haag K, Ochs A, Hauenstein KH, Jeserich M, Krause T, Heilmann C, Gerok W, Rossle M. Hepato-pulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). *J Hepatol* 1995; 23: 102.
 74. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 978–83.
 75. Selim KM, Akriviadis EA, Zuckerman E, Chen D, Reynolds TB. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 455–8.
 76. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL, Odell P, Johnson MW, Gerber DA, Sandhu FS, Fair JH, Shrestha R. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2001; 7: 147–9.
 77. Corley DA, Scharschmidt B, Bass N, Somberg K, Gold W, Sonnenberg K. Lack of efficacy of TIPS for hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113: 728–31.
 78. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: what are we learning from interventional radiology, liver transplantation, and other disorders? *Gastroenterology* 1995; 109: 1009–13.
 79. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M, Kahn RJ, Vincent JL. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 259–64.
 80. Zhang H, Rogiers P, Preiser JC, Spapen H, Manikis P, Metz G, Vincent JL. Effects of methylene blue on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 1711–21.
 81. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Müller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 133: 701–6.
 82. Schenk P, Lehr S, Mueller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2001; 133: 738–40.
 83. Brussino L, Bucca C, Morello M, Scappaticci E, Mauro M, Rolla G. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003; 362: 43–4.
 84. Corpechot C, Barbu V, Wendum D, Chignard N, Housset C, Poupon R, Rosmorduc O. Hepatocyte growth factor and c-Met inhibition by hepatic cell hypoxia: a potential mechanism for liver regeneration failure in experimental cirrhosis. *Am J Pathol* 2002; 160: 613–20.
 85. Harvey PJ, Gready JE, Yin Z, Le Couteur DG, McLean AJ. Acute oxygen supplementation restores markers of hepatocyte energy status and hypoxia in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 641–5.
 86. Villeneuve JP, Dagenais M, Huet PM, Roy A, Lapointe R, Marleau D. The hepatic microcirculation in the isolated perfused human liver. *Hepatology* 1996; 23: 24–31.
 87. Brauer M, Lu W, Ling M. The effects of hypoxia on the bioenergetics of liver in situ in chronic ethanol-treated rats: a noninvasive in vivo 31P magnetic resonance spectroscopy study. *J Stud Alcohol* 1997; 58: 119–29.
 88. Froomes PR, Morgan DJ, Smallwood RA, Angus PW. Comparative effects of oxygen supplementation on theophylline and acetaminophen clearance in human cirrhosis. *Gastroenterology* 1999; 116: 915–20.
 89. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681–6.
 90. Lee KN, Lee HJ, Shin WW, Webb WR. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999; 211: 549–53.



Univ.-Prof. Dr. Peter Schenk

Geboren 1960 in Wien. Von 1978 bis 1985 Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion 1985. 1986 Zivildienst im LKH Klosterneuburg/Gugging. Ausbildung: Turnusarzt im LKH Güssing und LKH Oberpullendorf 1986–1989, jus practicandi 1989. 12/1989 bis 12/1990 Rehabilitationszentrum Hohegg der PVAng, 12/1990 bis 5/91 Universitätsklinik für Arbeitsmedizin Wien, 6/1991–11/1995 Universitätsklinik für Innere Medizin IV. 11/1996 Facharzt für Innere Medizin, 10/2000 Zusatzfacharzt für Internistische Intensivmedizin. 12/2001 Habilitation für das Fach Innere Medizin über das Thema „Pulmonale Zirkulation“.

Mitglied nationaler und internationaler Fachgesellschaften, Leiter des Kardiopulmonalen Arbeitskreises der Österreichischen Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulose.

Drei nationale wissenschaftliche Preise; 37 Publikationen in internationalen wissenschaftlichen Fachzeitschriften, 60 wissenschaftliche Präsentationen auf nationalen und internationalen Kongressen.

Wissenschaftliche Gebiete: Leber-Lungen-Interaktionen, pulmonale Zirkulation, Pneumoniediagnostik, ARDS, Pulmonal-embolie, Pharmakokinetik.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)