



CME

Zertifizierte Fortbildung

Lungengefäßbeteiligung bei Lebererkrankungen

Philipp Douschan^{1,2}

¹ Klinische Abteilung für Pulmonologie, Medizinische Universität Graz und Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung, Graz, Österreich

² Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Institute for Lung Health (ILH), Excellence Cluster Cardio-Pulmonary Institute (CPI), Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland

Zusammenfassung

Patienten mit Lebererkrankungen entwickeln häufig Pathologien der pulmonalen Zirkulation. Zum einen kann eine portopulmonale Hypertonie (POPH) auftreten, die durch einen proliferativen Umbau der pulmonalen Arteriolen gekennzeichnet ist und zu einer Rechtsherzbelastung führt, zum anderen ein hepatopulmonales Syndrom (HPS) mit Gefäßerweiterung und arteriovenösen Malformationen und daraus resultierendem Ventilations-Perfusions-Mismatch. Beide Störungen gehen mit einer erhöhten Mortalität und einer verminderten Lebensqualität einher. Die Diagnose der POPH erfolgt durch Echokardiographie und Rechtsherzkatheter, und es stehen pulmonal vasoaktive Medikamente für ihre Therapie zur Verfügung. Das HPS wird mittels Kontrastechokardiographie sowie Blutgasanalyse diagnostiziert. Medikamentöse Therapien gibt es derzeit noch keine. Im Falle einer geplanten Lebertransplantation ist auf die jeweiligen Besonderheiten im Management beider Störungen und mögliche Kontraindikationen zu achten.

Schlüsselwörter

Leberzirrhose · Hypertonie, portal · Hypertonie, pulmonal · Hepatopulmonales Syndrom · Rechtsherzkatheter

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrages ...

- kennen Sie die wichtigsten pulmonalvaskulären Komplikationen bei Lebererkrankungen,
- sind Sie in der Lage, diese Krankheitsbilder zu definieren,
- wissen Sie, welche Untersuchungen den Verdacht auf eine portopulmonale Hypertonie oder ein hepatopulmonales Syndrom bestätigen können,
- kennen Sie die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen bei Vorliegen eines hepatopulmonalen Syndroms oder einer portopulmonalen Hypertonie.

Einleitung

Pulmonale Komplikationen bei Leberzirrhose sind in der medizinischen Literatur seit über einem Jahrhundert beschrieben. Vor allem Beobachtungen hinsichtlich struktureller Veränderungen der Lungenstrombahn führten in den Fachkreisen des ausgehenden 19. Jahrhunderts zu Spekulationen über mögliche Interaktionen zwischen Leber und Lunge. In Ermangelung adäquater Therapien wurde diesen sog. Begleiterscheinungen von **Lebererkrankungen** lange Zeit jedoch keine besondere Aufmerksamkeit zuteil. Mit Aufkommen der Lebertransplantation in den 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts, heute ein wesentlicher Bestandteil im therapeutischen Repertoire eines jeden größeren hepatologischen Zentrums, änderte sich dies jedoch schlagartig. So konnte der klinische Verlauf von Patienten durch das Vorliegen einer solchen Komplikation dramatisch verschlechtert werden. Im Folgenden soll auf die häufigsten Formen pulmonalvaskulärer Komplikationen bei Lebererkrankungen, ihre Definition, Diagnostik und Therapie eingegangen werden.

Lungenhochdruck bei Leberzirrhose – die portopulmonale Hypertonie (POPH)

Bei der portopulmonalen Hypertonie (POPH) handelt es sich um eine Form der präkapillaren pulmonalen Hypertonie, welche üblicherweise bei Menschen mit Leberzirrhose und **portalem Hypertonus** beobachtet werden kann. Entsprechend den jüngst publizierten **ERS/ESC Leitlinien** (ERS: European Respiratory Society, ESC: European Society of Cardiology) aus dem Jahr 2022 sowie den Proceedings des letzten *World Symposium on Pulmonary Hypertension* aus dem Jahr 2018 wird die POPH zu den assoziierten Formen der **pulmonalarteriellen Hypertonie** gezählt (APAH, [1, 2]). Histopathologische Aufarbeitungen von Gewebeproben von Patienten mit POPH zeigen ein Bild vergleichbar mit dem der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (IPAH). Histologische Merkmale der POPH sind u. a.

- eine Intimafibrose und -hypertrophie,
- plexiforme Läsionen der Gefäßwände,
- Hypertrophie der Muskelzellen der Media sowie
- In-situ-Thrombosen.

Die zugrunde liegenden Ursachen dieses **Gefäßumbaus** sind noch nicht vollständig verstanden. Erschwert wird die Erforschung der POPH durch das Fehlen eines etablierten experimentellen Modells. Vermutet wurden u. a. eine im Zuge des Leberschadens überschießende Expression vasoaktiver und vasoproliferativer Mediatoren und eine vermehrte Reizung des pulmonalarteriellen Gefäßsystems durch Scherkräfte im Zuge der, bei portaler Hypertonie häufig beobachteten, hyperdynamen Zirkulation. Des Weiteren wurden **autoimmunologische Prozesse** oder direkte Schädigungen des pulmonalen Gefäßsystems durch Viren (Hepatitis C) diskutiert [3]. Frauen mit POPH scheinen zudem häufiger an Autoimmunhepatitiden zu leiden [4]. Interessanterweise wird die portopulmonale Hypertonie auch bei Krankheitsbildern mit erhaltener Leberfunktion und ohne das Vorliegen einer portalen Hypertonie beobachtet, so u. a. bei seltenen angeborenen portosystemischen Shunts (Aber-

Pulmonary vascular involvement in hepatic diseases

Liver disease may be complicated by pulmonary vascular diseases. Portopulmonary hypertension (POPH) is caused by a proliferative vasculopathy affecting small pulmonary arteries, causing an increase in pulmonary vascular resistance and right heart strain. In contrast, hepatopulmonary syndrome (HPS) is caused by pulmonary vascular dilatation and arterio-venous malformations leading to a ventilation/perfusion mismatch. Both conditions are associated with increased mortality and poor quality of life. POPH is diagnosed using echocardiography and right heart catheterization and can be treated with pulmonary vasoactive drugs. HPS is diagnosed by means of contrast enhanced echocardiography and blood gas analysis. Currently, there is no approved drugs for HPS. In case of liver transplantation, care must be taken to optimize management of patients with coexisting pulmonary vascular disease.

Keywords

Liver cirrhosis · Hypertension, portal · Hypertension, pulmonary · Hepatopulmonary syndrome · Right heart catheterization

nathy-Malformationen, [5]). Möglicherweise, so die Vermutung, könnten daher auch **Endotoxine** aus dem Gastrointestinaltrakt für eine Schädigung des Lungenarterienendothels und eine daraus resultierende pulmonalarterielle Hypertonie verantwortlich sein. Umgekehrt gibt es auch Fälle mit portaler Hypertonie ohne Parenchymschaden, die zur PAH (pulmonalarterielle Hypertonie) führen, beispielsweise im Rahmen einer **perinatalen Portalvenenthrombose**.

Epidemiologie

Eine erste bedeutende epidemiologische Studie zur Häufigkeit der portopulmonalen Hypertonie wurde 1991 publiziert. Bei retrospektiven Analyse von Lungengewebeproben von 2459 verstorbenen Leberzirrhosepatienten wiesen Hadengue et al. [6] bei 0,73% Veränderungen wie bei PAH nach. Demgegenüber zeigten nur 0,13% der Untersuchten ohne Zirrhose derartige **Lungengefäßveränderungen**. Die Vermutung lag somit nahe, dass Leberzirrhose ein Risikofaktor für die Entstehung einer PAH ist. In den folgenden Jahrzehnten wurde dieser Verdacht in unterschiedlichen Kollektiven, vorwiegend aus Transplantationszentren, weiter bestätigt. Laut momentanen Schätzungen aus Transplantationskollektiven ist von einer Prävalenz der POPH bei **Leberzirrhose** zwischen 2 und 6% auszugehen. Laut einer rezenten Studie dürfte die allgemeine Prävalenz bei Leberzirrhose um die 2% liegen [7].

Diagnostik bei Verdacht auf portopulmonale Hypertonie

Die Diagnostik der portopulmonalen Hypertonie basiert im Wesentlichen auf den derzeit gültigen Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie und hat sich seit der letzten Weltkonferenz nur geringfügig verändert [1, 8]. Es liegt eine **unspezifische Klinik** vor. Wie bei anderen chronischen Lungenerkrankungen stehen je nach Schweregrad eine **Belastungsdyspnoe** und eine **Leistungsmin-derung** im Vordergrund. In einem ersten Schritt sollten daher häufige kardiopulmonale Erkrankungen, wie Asthma, COPD (chro-

Tab. 1 Echokardiographische Zusatzkriterien für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie. (Adaptiert nach [1, 8])		
A: Rechter Ventrikel	B: Pulmonalarterie	C: V. cava inferior (VCI) und rechtes Atrium (RA)
RV/LV basaler Durchmesser > 1,0	Pulmonalarterielle Akzelerationszeit < 105 ms und/oder midsystolisches Notching	VCI-Durchmesser > 21 mm mit vermindertem inspiratorischem Kollaps
Abflachung des interventrikulären Septums (Exzentrizitätsindex > 1,1)	Frühe diastolische pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit > 2,2 m/s	RA-Fläche endsystolisch > 18 cm ²
TAPSE/sPAP-Verhältnis < 0,55 mm/mm Hg	PA-Durchmesser > Aortenwurzeldurchmesser Pulmonalarteriendurchmesser > 25 mm	
Zumindest Punkte aus 2 verschiedenen Kategorien sollten erfüllt sein, um die echokardiographische Wahrscheinlichkeit zu erhöhen		
LV linker Ventrikel, PA Pulmonalarterie, RV rechter Ventrikel, sPAP systolischer pulmonalarterieller Druck, TAPSE „tricuspid annular plane systolic excursion“		

nische obstruktive Lungenerkrankung („chronic obstructive lung disease“), Linksherzschwäche sowie ein hepatischer Hydrothorax als Ursache ausgeschlossen werden. Im Setting einer vorbestehenden Leberzirrhose kommt erschwerend hinzu, dass ansonsten wegweisende Krankheitszeichen wie **Ödeme** häufig als Folgen der Lebererkrankung angesehen werden und selten an das Vorliegen einer pulmonalvaskulären Komplikation gedacht wird.

Bildgebung und Basisdiagnostik

Erste Hinweise auf eine POPH als Ursache für eine persistierende Dyspnoe finden sich häufig in der **Röntgenuntersuchung des Thorax**. Wegweisend in Richtung pulmonale Hypertonie sind hier v. a. prominente und dilatierte Pulmonalarterien, eine Rechtsherzverbreiterung oder ein aufgebrauchter retrosternaler Raum. Andererseits können auch einige der zuvor genannten Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden. Hierzu zählen: schwere obstruktive emphysematöse oder interstitielle Lungenerkrankungen, eine Linksherzschwäche mit chronischer pulmonalvenöser Stauung oder Pleuraergüsse.

Auch mittels **Lungenfunktionsprüfung** sollten relevante obstruktive oder restriktive Störungen ausgeschlossen werden. Lungenfunktionsveränderung im Zuge einer Leberzirrhose sind keine Seltenheit. Insbesondere eine **eingeschränkte Atemmechanik** und **reduzierte Lungenvolumina** in Folge eines Aszites, einer Hepato- und Splenomegalie oder eines hepatischen Hydrothorax werden häufig beobachtet. Zudem wurden reduzierte DLCO-Werte (DLCO: Kohlenmonoxid-diffusionskapazität [„diffusing capacity of the lung for carbon monoxide“]) bei fortgeschrittener Leberzirrhose beschrieben [9].

Im Ruhe-EKG (EKG: **Elektrokardiogramm**) können sich Zeichen einer chronischen Rechtsherzbelastung abbilden. Hierzu zählen ein Rechtstyp, ein Rechtsschenkelblock, ST-Negativierungen und

ein verspäteter R/S-Umschlag. Ebenso kann ein erhöhtes BNP (B-Typ natriuretisches Peptid [„brain natriuretic peptide“]) oder NT-proBNP (biologisch inaktives BNP) Anhalt für eine kardiale Genese der Dyspnoe bei Lebererkrankung darstellen.

Stellenwert der Echokardiographie

Als entscheidende Untersuchung beim Verdacht auf eine portopulmonale Hypertonie gilt die Echokardiographie. Daher sollte bei allen Patienten mit Leberzirrhose und unklarer Atemnot sowie routinemäßig bei allen Menschen vor Lebertransplantation ein **echokardiographischer Suchtest** durchgeführt werden. Entsprechend der aktuellen Leitlinien zur Diagnose der pulmonalen Hypertonie sind zur Abschätzung des Risikos für das Vorliegen einer solchen zumindest ein Marker der **rechtsventrikulären Nachlast** (systolischer pulmonalarterieller Druck [sPAP] oder trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit [TRV]) in Kombination mit dem Vorliegen additiver **Rechtsherzbelastungszeichen**,

- morphologische Veränderungen des rechten Ventrikels,
- funktionelle oder morphologische Veränderungen im Bereich der Pulmonalarterie und
- Anzeichen für eine zentralvenöse Stauung,

heranzuziehen (Tab. 1 und Abb. 1). Basierend auf diesen Messungen kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer POPH abgeschätzt werden [1, 8]. Eine portopulmonale Hypertonie gilt als sehr wahrscheinlich bei einer **TRV > 3,4 m/s (sPAP > 50 mm Hg)** oder einer TRV = 2,9–3,4 m/s (sPAP = 37–50 mm Hg) sowie dem Vorliegen zusätzlicher Rechtsherzbelastungszeichen. In diesem Fall ist eine weiterführende Abklärung mithilfe einer Rechtsherzkatheteruntersuchung angebracht. Bei intermediärem Risiko (TRV ≤ 2,8 m/s mit additiven Rechtsherzbelastungszeichen oder TRV = 2,9–3,4 m/s ohne deren Existenz) sollte ebenfalls, insbesondere beim Vorhan-

TRV m/s (sPAP mmHg)	Andere Zeichen der RH-Belastung?	Echokardiographische Wahrscheinlichkeit
≤ 2,8 m/s (≤ 36 mmHg) oder nicht messbar	Nein	Niedrig
≤ 2,8 m/s (≤ 36 mmHg) oder nicht messbar	Ja	Intermediär
2,9 – 3,4 m/s (37 – 50 mmHg)	Nein	
2,9 – 3,4 m/s (37 – 50 mmHg)	Ja	Hoch
> 3,4 m/s (> 50 mmHg)	Nicht notwendig	

Abb. 1 ◀ Echokardiographische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie mit $mPAP \geq 25$ mm Hg ($mPAP$ mittlerer pulmonalarterieller Druck, RH Rechtsherz-, $sPAP$ systolischer pulmonalarterieller Druck, TRV trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit). (Adaptiert nach [1, 8])

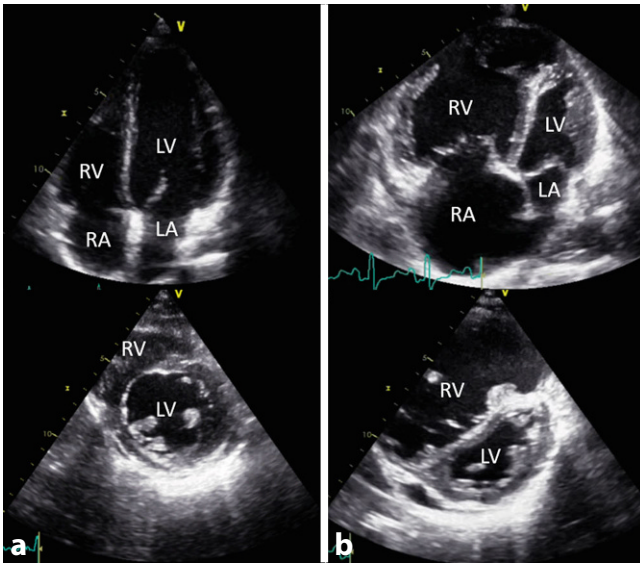


Abb. 2 ▲ **a** Normalbefund eines Vierkammerblicks, darunter einer parasternal kurzen Achse, **b** Befund bei schwerer POPH (portopulmonale Hypertonie): Vierkammerblick: rechter Ventrikel (RV) dilatiert und rechtsventrikuläre Wand hypertrophiert; in parasternal kurzer Achse: Kompression des linken Ventrikels (LV) mit Abflachung und Verlagerung des Septums und Ausbildung eines sog. D-Shape-Zeichens, LA linker Vorhof (Atrium), RA rechter Vorhof

densein von mit einer PAH assoziierten Faktoren, eine invasive Abklärung erwogen oder der Patient zumindest echokardiographisch im Verlauf kontrolliert werden. Eine POPH gilt bei einer $TRV < 2,8 \text{ m/s}$ ohne zusätzliche Rechtsherzbelastungszeichen faktisch als ausgeschlossen. Am Rande ist zu erwähnen, dass sich trotz der jüngsten Änderung der Definition der pulmonalen Hypertonie (zuvor definiert durch einen mittleren pulmonalarteriellen Druck $[mPAP] \geq 25 \text{ mmHg}$; nun definiert als $mPAP > 20 \text{ mmHg}$), die Cutoff-Werte zur Abschätzung der TRV oder des sPAP mittels Echokardiographie für die Vorhersage einer PH nicht verschoben haben. Neben dem Nachweis einer Rechtsherzbelastung (Abb. 2) ist zudem im Zuge der Echokardiographie auf mögliche **linksherzbedingte Ursachen** für eine pulmonale Hypertonie, wie relevante Klappenitien, eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF) oder eine relevante linksventrikuläre diastolische Dysfunktion zu achten.

► **Merke**

Bei V. a. POPH sollte eine Echokardiographie erfolgen.

Diagnosestellung der portopulmonalen Hypertonie

Bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer POPH wird in weiterer Folge eine invasive Messung der pulmonalen Hämodynamik über **Rechtsherzkatheter** (RHK) empfohlen [1]. Hierfür wird über eine venöse Schleuse ein Swan-Ganz-Katheter über das rechte Herz in einer Pulmonalarterie platziert. Neben der Erfassung des mittleren **pulmonalarteriellen Drucks** (mPAP) sollten mithilfe der Fick-Methode oder Thermodilution das **Herzminutenvolumen** (HMV) sowie der **pulmonalarterielle Verschlussdruck** (PAWP) bestimmt werden. Anhand dieser 3 Messwerte kann zudem der **pulmonalvaskuläre Widerstand** ($PVR = [mPAP - PAWP] / CO$) errechnet werden. Schließlich können bei Leberzirrhose über den RHK drei unterschiedliche hämodynamische Muster (Tab. 2) erfasst und differenziert werden. Typisch und häufig für Patienten mit portaler Hypertension ist eine hyperdynamische Zirkulation mit normalem oder leichtgradig erhöhtem mPAP (Tab. 2: Muster 1). Als wichtige Differenzialdiagnose kann zudem mittels PAWP eine pulmonalvenöse Stauung, wie bei Linksherzschwäche, als Ursache für die pulmonale Hypertonie ausgeschlossen werden (Tab. 2: Muster 2). Die POPH selbst ist, wie eingangs erwähnt, als präkapillare pulmonale Hypertonie definiert (Tab. 2: Muster 3). In den kürzlich veröffentlichten Leitlinien der ERS und ESC aus dem Jahr 2022 wird die POPH durch einen $mPAP \geq 20 \text{ mmHg}$ bei erhöhtem $PVR > 2 \text{ WU}$ und normalem $PAWP < 15 \text{ mmHg}$ definiert. In den Vorgängerleitlinien aus dem Jahr 2015 war sie noch durch einen mPAP von 25 mmHg und ein PVR von 3 WU charakterisiert [10]. Grund für die Definitionsänderung waren Studien, laut welchen eine milde PH im Bereich von $21\text{--}24 \text{ mmHg}$ mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [11]. Inwiefern dies auch auf Patienten mit POPH zutrifft, ist allerdings noch nicht geklärt. In Zusammenschau mit der häufig vorliegenden hyperdynamischen Zirkulation und einer damit verbundenen leichtgradigen Erhöhung des mPAP dürfte in Zukunft insbesondere die Beurteilung des PVR eine Rolle spielen, da dieser als wesentlicher Parameter für den Nachweis einer pulmonalvaskulären Komponente von diagnostischer Bedeutung ist. Laut einem neuen Abstract aus dem Vorjahr dürfte er bei 2% der Lebertransplantationskandidaten mit einem mPAP von $21\text{--}24 \text{ mmHg}$ tatsächlich über 3 WU betragen und somit eine solche präkapillare pulmonalvaskuläre Komponente vorliegen [12]. Im Anschluss an die RHK-Untersuchung sollte zum Ausschluss einer chronisch thromboembolischen Lungengefäßerkrankung eine **Ventilations-/Perfusionsszintigraphie** erfolgen. Das ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da Patienten mit Leberzirrhose, trotz der bei ihnen eingeschränkten Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber, scheinbar ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) aufweisen [13, 14]. Ob diese Häufung von akuten VTE auch mit

Tab. 2 Hämodynamische Muster bei Patienten mit Leberzirrhose und/oder portalem Hypertonus			
Hämodynamisches Muster	mPAP	PVR	PAWP
Muster 1: hyperdynamer Kreislauf	Normal oder ↑	Normal oder ↓	Normal
Muster 2: postkapillare PH	↑	Normal	↑
Muster 3: POPH	↑	↑	Normal

mPAP mittlerer pulmonalarterieller Druck, *PVR* pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand, *PAWP* pulmonalarterieller Verschlussdruck, *PH* pulmonale Hypertonie, *POPH* portopulmonale Hypertonie

einer erhöhten Anzahl chronischer thromboembolischer Gefäßerkrankungen bei Leberzirrhose einhergeht, ist allerdings noch nicht geklärt.

Therapie

Aus therapeutischer Sicht wurden innerhalb des letzten Jahrzehntes deutliche Fortschritte erzielt. War man bisher auf kleine Fallserien und Daten von IPAH-Patienten angewiesen, wurden zuletzt erste größere Studien zur gezielten vasoaktiven Therapie bei POPH abgeschlossen und publiziert. Ähnlich wie bei den anderen Formen der PAH wird abhängig vom Risikoprofil eine initiale Mono- oder **Kombinationstherapie** empfohlen [1]. Ziel der medikamentösen Therapie ist eine Verbesserung der **pulmonalen Hämodynamik** und somit auch der Klinik und Prognose. Substanzklassen, die uns zur Verfügung stehen sind:

- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i),
- lösliche Guanylatzyklasestimulatoren (sGC-Stimulatoren),
- Endothelinrezeptorantagonisten (ERA),
- Prostanoid- und
- nichtprostanoidische Prostanoidrezeptorantagonisten (IP-Agonisten).

Sowohl PDE5i als auch Prostanoid- und ERA scheinen im Fall der POPH zu einer Besserung der hämodynamischen Parameter zu führen. Zu erwähnen ist, dass sämtliche Medikamente trotz der jüngsten Änderung in der Definition der PAH nur für Patienten mit einem $mPAP \geq 25$ mm Hg und einem $PVR > 3$ WU erprobt sind [1].

► Merke

Pulmonalvasoaktive Medikamente sind bei POPH erst ab einem $mPAP$ von 25 mm Hg erprobt und zugelassen.

In einer ersten randomisierten Studie bei Menschen mit POPH wurde der **Endothelinrezeptorantagonist** Macitentan gegen Placebo getestet und zeigte eine signifikante Verbesserung der PVR, ohne jedoch eine Besserung in funktionellen Parametern wie dem Schweregrad der Dyspnoe oder der 6-min-Gehstrecke zu bewirken [15]. Ein weiterer Endothelinrezeptorantagonist, Ambrisentan, wies in einer „open-label“ Multizentrumsstudie ebenfalls positive Effekte hinsichtlich der pulmonalen Hämodynamik auf. Zudem besserte sich die funktionelle Klasse laut WHO (Weltgesundheitsorganisation; WHO-FC), jedoch ohne eine Verlängerung der Gehstrecke [16]. Laut dem französischen PH-Register (PH: pulmonale Hypertonie) kommen im Schnitt bei 74% der Patienten initial **Monotherapien** und bei 15% und 1% duale oder Triple-Kombinationstherapien zum Einsatz. In diesen Registerdaten zeigte sich zudem im Gesamtkollektiv eine signifikante Besserung der Hämodynamik sowie der WHO-FC und der Gehstrecke [17]. Als supportive Maßnahme kann bei einem $p_aO_2 < 60$ mm Hg (p_aO_2 : arterieller Sauerstoffpartialdruck) eine **Langzeitsauerstofftherapie** (LTOT) erwogen werden.

Prognose der portopulmonalen Hypertension

Die POPH zählt zu den Formen der PAH mit der schlechtesten Prognose. Das Überleben hängt wesentlich von der Schwere der zugrundeliegenden Lebererkrankung ab. Laut Analysen des französischen PH-Registers liegen die 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten bei 84%, 69% und 51%. Das beste Überleben wiesen jene Patienten auf, welche noch für eine **Lebertransplantation** gelistet und schließlich auch transplantiert werden konnten [17]. In diesem Kollektiv wurden 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 92%, 83% und 81% berichtet. Allerdings stellt eine schwere POPH, ab einem $mPAP > 35$ mm Hg, eine **Kontraindikation** für eine Lebertransplantation dar. Der Grund hierfür liegt in der deutlich erhöhten perioperativen Mortalität, welche bei diesen Patienten um 35% beträgt [18]. Ebenso ist der PVR ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität von Leberzirrhosepatienten auf der Transplantationswarteliste [19]. Ziel ist es daher, vor einer Transplantation den pulmonalarteriellen Mitteldruck durch vasoaktive Therapie auf unter 35 mm Hg bzw. den PVR unter 3 WU zu senken. Mittels Mono- oder Kombinationstherapien können bei immerhin 70% der POPH-Patienten, bei welchen eine Lebertransplantation indiziert wäre, diese Kriterien erreicht werden. In den meisten Fällen der POPH kommt es nach der Transplantation zu keiner Resolution der pulmonalen Gefäßerkrankung. Dennoch weisen Patienten mit POPH nach erfolgreicher Lebertransplantation unter Fortführung der vasoaktiven Therapie ein deutlich **besseres Überleben** als jene ohne Transplantation auf, und sie sollte diesen Menschen daher nicht vorenthalten werden.

► Cave

Eine Lebertransplantation ist bei einer POPH mit einem $mPAP > 35$ mm Hg kontraindiziert.

Hepatopulmonales Syndrom

Neben vasoproliferativen Veränderungen der Lungenstrombahn, mit daraus resultierendem Lungenhochdruck, beobachtet man bei Patienten mit Leberzirrhose ein weiteres Syndrom, welches die Lungenstrombahn umgekehrt beeinflusst. Interessanterweise geht das sog. hepatopulmonale Syndrom (HPS) mit der Ausbildung einer **Vasodilatation** im Bereich der Kapillarstrombahn (HPS Typ I) und in manchen Fällen sogar mit Gefäßneubildungen ähnlich einem M. Osler der Lunge mit **arteriovenösen Malformationen** (HPS Typ II) einher. Im Falle des HPS Typ I kommt es zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke und, im Zuge der Hyperdynamie des Lungenkreislaufs, zu einer verminderten Kontaktzeit des Hämoglobins mit der Gasaustauschfläche (funktioneller Rechts-links-Shunt). Beim HPS Typ II entstehen schließlich anatomische Rechts-links-Shunts. In beiden Fällen ist ein **Ventilations-Perfusions-Mismatch** (V/Q-Mismatch) mit Anstieg des alveoloarteriellen Sauerstoffpartialdruckgradienten ($AaDO_2$) und schließlich einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (p_aO_2) die Konsequenz.

Aus pathophysiologischer Sicht können wir beim HPS auf etablierte Tiermodelle wie das der gallengangligierten Ratte zurückgreifen. Beobachtet wurden hier u. a. eine vermehrte Expression von Endothelin 1 (ET-1) und die Absonderung des Tumor-Ne-

kröse-Faktors alpha (TNF α) aus geschädigten Hepatozyten, was wiederum zu einer vermehrten Expression von induzierbarer und endothelialer NO-Synthase (iNOS und eNOS) führt. In einem weiteren Ansatz wird eine Translokation von Makrophagen in die Strombahn der Lunge diskutiert, welche dort einer vermehrten Exposition des Gefäßsystems gegenüber bakteriellen Produkten und Zytokinen aus dem Gastrointestinaltrakt entgegenwirken und mit einer Gefäßneubildung assoziiert sein könnten [20]. Depletion dieser Makrophagen oder der intestinalen Darmflora führten in diesen Tiermodellen zu einer Besserung des Gasaustausches. Neben einer Vasodilatation sind im Tiermodell vermehrte proangiogenetische Faktoren sowie zirkulierende proangiogenetische hämatopoetische Stammzellen nachweisbar [21, 22]. Mithilfe von **Tyrosinkinaseinhibitoren**, z. B. Sorafenib, konnten die HPS-typische Gefäßproliferation rückgängig gemacht und der Gasaustausch verbessert werden [23].

Epidemiologie

Die Erstbeschreibung des hepatopulmonalen Syndroms geht auf das Jahr 1894 zurück und wurde in der *Wiener Klinischen Wochenschrift* publiziert. Damals berichtete Dr. M. Flückiger über eine Patientin mit Leberzirrhose, welche nach ausgeprägten Hämoptysen am Klinikum Straßburg verstarb. Die Autopsie durch Prof. von Recklinghausen ergab Anhaltspunkte für eine ausgeprägte Dilatation pulmonaler Gefäße [24]. Im Jahr 1977 wurde der Begriff des hepatopulmonalen Syndroms (HPS) durch Kennedy u. Knudson eingeführt [25]. In der Folge wurden ähnliche Störungen bei unterschiedlichen Kollektiven von Menschen mit Leberzirrhose, **portokavalen Shunts** und bei **hypoxischer Hepatitis** beschrieben. Die Prävalenz unterliegt starken Schwankungen, je nachdem, welche Definition für die Diagnose des HPS herangezogen wurde, und liegt zwischen 4 und 47% [26, 27, 28]. Auch ein Überlappen zwischen einem HPS und einer POPH sowie die Transition einer POPH in ein HPS nach Therapie wurden in der Literatur beschrieben [29].

Klinik und Diagnostik

In den Anfangsstadien können Patienten mit HPS asymptomatisch sein. Mit Progredienz der Gasaustauschstörung treten vermehrt Dyspnoe unter Belastung und schließlich in Ruhe auf. Weitere beschriebene Merkmale sind **Trommelschlegelfinger**, **Orthodeoxie** (eine Verschlechterung der Oxygenierung im Sitzen mit Besserung im Liegen mit einer Differenz im p_aO_2 von mindestens 4 mm Hg bzw. im S_pO_2 [pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung] von mindestens 3%) und **Platypnoe** (das Auftreten von Dyspnoe beim Wechsel von liegender in die sitzende Position). Als Ursache für die beiden Letzteren wird eine, schwerkraftbedingte, Überperfusion von basalen Lungenabschnitten mit Zunahme des V/Q-Mismatches im Sitzen angenommen. Im Liegen kommt es wieder zu einer homogeneren Durchblutung aller Lungenabschnitte und somit zu einer Besserung der Sauerstoffsättigung und der Symptome.

Laut aktueller Empfehlungen sollte bei einer in der Blutgasanalyse nachgewiesenen **Gasaustauschstörung** mit einer alveolar-

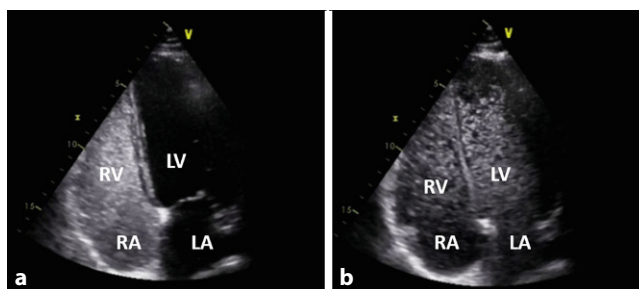


Abb. 3 ▲ Patientin mit Leberzirrhose mit in der klinischen Untersuchung festgestellten Trommelschlegelfingern, Angabe einer ausgeprägten Belastungsdyspnoe (WHO-FC [funktionelle Klasse laut Weltgesundheitsorganisation] III) und einem p_aO_2 in Ruhe bei 45 mm Hg, Kontrastechokardiographie: Bestätigung des Verdachts auf das Vorliegen eines hepatopulmonalen Syndroms, **a** im rechten Herzen anflutendes Kontrastmittel; **b** ausgeprägter Kontrastmittelübertritt in die linken Herzhöhlen nach 3 Herzschlägen, LA linkes Atrium, LV linker Ventrikel, RA rechtes Atrium, RV rechter Ventrikel

teriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$) \geq 15 mm Hg eine weiterführende Abklärung erfolgen. Liegt eine Störung des Gasaustausches vor und besteht der Verdacht auf ein hepatopulmonales Syndrom, soll nach dem Ausschluss häufiger kardiopulmonaler Ursachen für die Dyspnoe im nächsten Schritt eine **Kontrastechokardiographie** durchgeführt werden [30]. Die Echokardiographie dient zum einen zum Ausschluss einer POPH, zum anderen kann der **intrapulmonale Shunt** mittels Rechtsherzschallkontrastmittel nachgewiesen werden (**Abb. 3**). In den meisten Fällen wird hierfür aufgeschüttelte Kochsalzlösung verwendet. Die dabei erzeugten Luftbläschen werden üblicherweise in der pulmonalen Kapillarstrombahn resorbiert. Beim Vorliegen intrapulmonaler Gefäß Erweiterungen (IPVD: „intrapulmonary vascular dilatations“) mit einem Durchmesser von 15–60 μ m treten diese Bläschen in den pulmonalvenösen Gefäßbaum der Lunge über und erscheinen nach **3–6 Herzschlägen** in den linken Herzkammern (**Abb. 3b**). Bei mangelnder Ultraschallqualität kommt als Alternative eine **Perfusionszintigraphie** mit Technetium-99-markiertem Albumin (^{99m}Tc -MAA) mit Ermittlung der extrapulmonalen Akkumulation des Tracers im Gehirn oder der Niere zum Nachweis eines Shunts infrage. Diese Methode scheint allerdings nur zum Nachweis bereits stärker ausgeprägter Krankheitsbilder geeignet zu sein [27]. Aus hämodynamischer Sicht ist ein HPS im RHK meistens mit einer ausgeprägten hyperdynamen Kreislaufzirkulation und reduziertem PVR assoziiert (**Tab. 2**: Muster 1). Ein hepatopulmonales Syndrom wird schließlich beim Vorliegen von Gasaustauschstörungen und dem Nachweis einer IPVD diagnostiziert. In weiterer Folge kann eine Einteilung des Schweregrads, basierend auf der Verminderung des p_aO_2 , vorgenommen werden:

- mild ($p_aO_2 \geq 80$ mm Hg),
- moderat ($p_aO_2 < 80$ – 60 mm Hg),
- schwer ($p_aO_2 < 60$ – 50 mm Hg) und
- sehr schwer ($p_aO_2 < 50$ mm Hg).

► Merke

Diagnostische Kriterien für das Vorliegen eines HPS:

- Vorliegen einer Lebererkrankung
- Gasaustauschstörung (AaDO₂ ≥ 15 mm Hg)
- Nachweis eines intrapulmonalen Shunts (z. B. mittels Kontrastechokardiographie)

Therapie und Prognose des hepatopulmonalen Syndroms

Im Gegensatz zur POPH fehlen für das HPS noch immer therapeutische Ansätze. Basierend auf unserem Wissen aus experimentellen Studien könnte eine Hemmung **proangiogenetischer Signalwege** zum Erfolg führen. In einer kürzlich abgeschlossenen placebokontrollierten Studie zum Tyrosinkinasehemmer Sorafenib wurden allerdings, im Gegensatz zum Tierexperiment, keine Besserung der Oxygenierung und sogar eine Verschlechterung der Lebensqualität festgestellt [31]. Im klinischen Alltag steht daher weiterhin die **Symptomenkontrolle** im Vordergrund. So wird bei Vorliegen einer relevanten Oxygenierungsstörung versuchsweise eine Langzeitsauerstofftherapie empfohlen, mit dem Ziel, den S_pO₂ über 88% zu halten [32]. Im Vergleich zu Patienten ohne HPS weisen Menschen mit Leberzirrhose und dieser Störung eine doppelt so hohe Mortalität und eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität auf [33].

Eine Besonderheit des HPS stellt seine **Reversibilität** nach Lebertransplantation dar. War in den Anfangsjahren der Transplantationshepatologie ein schweres HPS noch eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation, werden diese Fälle heutzutage sogar priorisiert. In einer initialen Analyse zum Überleben von Patienten mit HPS mit und ohne Lebertransplantation wiesen Letztere mitunter das schlechteste Überleben auf [34]. Eine Subanalyse der HPS-Patienten, welche transplantiert wurden, ergab jedoch auch ein schlechteres Outcome im Verlauf nach Lebertransplantation, sobald der p_aO₂ unter 50 mm Hg betrug. Dementsprechend wird seit 2002 in den nordamerikanischen **Transplantationsleitlinien** [32] eine erhöhte Priorisierung von mittelschwer- bis schwergradigen HPS-Fällen für eine Lebertransplantation empfohlen, und es werden zusätzliche Punkte im „model of endstage liver disease score“ („MELD score“) vergeben. Ebenso wird in den europäischen Leitlinien ein HPS mit relevanter Störung der Oxygenierung als eigenständige Indikation für eine Lebertransplantation angesehen [35]. In Metaanalysen konnte ein positiver Effekt dieser **Priorisierung** hinsichtlich des Outcomes der HPS-Patienten nachgewiesen werden [36]. In jüngeren Publikationen wurde berichtet, dass selbst HPS-Patienten mit schwergradigen Gasaustauschstörungen, trotz des erhöhten perioperativen Risikos, signifikant von einer Lebertransplantation profitieren [37, 38, 39].

► Cave

Ein HPS stellt keine Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar.

Bei Vorliegen eines hepatopulmonalen Syndroms sollten somit ein **regelmäßiges Follow-up** erfolgen und bei Bedarf eine Langzeitsauerstofftherapie als supportive Maßnahme eingeleitet werden. Ein HPS stellt keine Kontraindikation für eine Lebertransplantation

dar, und es sollte daher frühzeitig an die Vorstellung an einem **spezialisierten Transplantationszentrum** gedacht werden.

Fazit für die Praxis

- Pulmonalvaskuläre Komplikationen bei chronischen Lebererkrankungen können die Prognose unserer Patienten deutlich einschränken und den Verlauf vor und nach der Lebertransplantation komplizieren.
- Gilt die portopulmonale Hypertonie derzeit noch als unheilbare Erkrankung, können wir mittels neuer pulmonalvasoaktiver Therapien ihren Verlauf und ihre Symptome bessern, und in manchen Fällen die Patienten bis hin zur Lebertransplantation und darüber hinaus stabilisieren.
- Im Falle des hepatopulmonalen Syndroms sind zwar keine medikamentösen Therapien verfügbar, jedoch konnten wir über die letzten Jahrzehnte sehr viel neue Erfahrungen im Umgang mit dieser Störung sammeln und so unsere Strategien im Management dieser Störung optimieren. Herausragende Bedeutung besitzt dabei die Lebertransplantation, welche als einzige kurative Therapie gilt.

Korrespondenzadresse

Dr. med. univ. Dr. scient. med. Philipp Douschan

Klinische Abteilung für Pulmonologie, Medizinische Universität Graz und Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung
Auenbruggerplatz 2, 8036 Graz, Österreich
philipp.douschan@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. P. Douschan: A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: ERS Training and Research Fellowship (CTF202004-00806). – Kongress und Reiseunterstützung durch: Actelion, AstraZeneca, Janssen, Boehringer Ingelheim, GSK, MSD, Novartis, Menarini; Honorare durch: Janssen, Actelion. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Facharzt UKGM (Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen), Facharzt Medizinische Universität Graz, Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung | 1. Sekretär der österreichischen Gesellschaft für Pneumologie.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie

den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al (2022) 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M et al (2019) Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 53(1):1801913
- Sangal RB, Taylor LE, Gillani F, Poppas A, Klinger JR, Ventetuolo CE (2014) Risk of echocardiographic pulmonary hypertension in individuals with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection. *Ann Am Thorac Soc* 11(10):1553–1559
- DuBrock HM, Cartin-Ceba R, Channick RN, Kawut SM, Krowka MJ (2021) Sex differences in portopulmonary hypertension. *Chest* 159(1):328–336
- Ohno T, Muneuchi J, Ihara K, Yuge T, Kanaya Y, Yamaki S et al (2008) Pulmonary hypertension in patients with congenital portosystemic venous shunt: a previously unrecognized association. *Pediatrics* 121(4):e892–e899
- Hadengue A, Benhayoun MK, Lebre C, Denton CP, Benhamou JP (1991) Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 100(2):520–528
- Douschan P, Kovacs G, Sassmann T, Stadlbauer V, Avian A, Foris V, et al (2022) Pulmonary vascular disease and exercise hemodynamics in chronic liver disease. *Respiratory Medicine* 2022:106987
- Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A et al (2019) Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 53(1):1801904
- Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS (1991) Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 90(6):693–700
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al (2015) 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 46(4):903–975
- Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al (2018) Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 197(4):509–516
- Pringuez H, Beurnier A, Boucly A, Ebstein N, Pichon J, Bulifon S et al (2021) Prognostic value of respiratory variables in candidates for liver transplantation. *Clin Probl*. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA3295>
- Ali M, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saedian K (2011) Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci* 56(7):2152–2159
- Wu H, Nguyen GC (2010) Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8(9):800–805
- Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, Sonka D, de Groot P, Hoepfer MM et al (2019) Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med* 7(7):594–604
- Preston IR, Burger CD, Bartolome S, Safdar Z, Krowka M, Sood N et al (2020) Ambrisentan in portopulmonary hypertension: a multicenter, open-label trial. *J Heart Lung Transplant* 39(5):464–472
- Savale L, Guimas M, Ebstein N, Fertin M, Jevnikar M, Renard S et al (2020) Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. *J Hepatol* 73(1):130–139
- Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA (2000) Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 6(4):443–450
- DuBrock HM, Goldberg DS, Sussman NL, Bartolome SD, Kadry Z, Salgia RJ et al (2017) Predictors of waitlist mortality in portopulmonary hypertension. *Transplantation* 101(7):1609–1615
- Thenappan T, Goel A, Marsboom G, Fang YH, Toth PT, Zhang HJ et al (2011) A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med* 183(8):1080–1091
- Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Shah V et al (2010) Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 139(1):130–139.e24
- Zhang J, Luo B, Tang L, Wang Y, Stockard CR, Kadish I et al (2009) Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 136(3):1070–1080
- Yang W, Zhang J, Hu B, Wu W, Venter J, Alpini G et al (2014) The role of receptor tyrosine kinase activation in cholangiocytes and pulmonary vascular endothelium in experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 306(1):G72–G80
- Flückiger M (1884) Vorkommen von trommelschlägelförmigen Fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr* 34:1457–1458
- Kennedy TC, Knudson RJ (1977) Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 72(3):305–309
- Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson JM (1995) Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic experience. *West J Med* 163(2):133–138
- Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB (1995) Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 109(4):1283–1288
- Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O et al (2002) Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 51(6):853–859
- Fussner LA, Iyer VN, Cartin-Ceba R, Lin G, Watt KD, Krowka MJ (2015) Intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transpl* 21(11):1355–1364
- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee (2004) Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 24(5):861–880
- Kawut SM, Ellenberg SS, Krowka MJ, Goldberg D, Vargas H, Koch D et al (2019) Sorafenib in hepatopulmonary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 25(8):1155–1164
- Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MAE et al (2016) International liver transplant society practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation* 100(7):1440–1452
- Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE et al (2008) Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 135(4):1168–1175
- Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ (2005) Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 41(5):1122–1129
- European Association for the Study of the Liver (2016) EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 64(2):433–485
- Aragon Pinto C, Iyer VN, Albitar HAH, Anderson A, Cajigas H, Simonetto DA et al (2021) Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: a systematic review. *Respir Med Res* 80:100852
- Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, Dierkhising RA, Rosen CB, Heimbach JK et al (2013) Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology* 57(6):2427–2435
- Kadry Z, Schaefer E, Krok K, Faust A, Stine JG, Schreibman IR et al (2021) Excellent outcomes with liver transplantation in hepatopulmonary syndrome across pre-transplant PaO2 spectrum. *JHEP Rep* 3(5):100351
- Jose A, Shah SA, Anwar N, Jones CR, McCormack FX, Sherman KE et al (2021) Predictors of outcomes following liver transplant in hepatopulmonary syndrome: an OPTN database analysis. *Respir Med* 190:106683



Lungengefäßbeteiligung bei Lebererkrankungen

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-zeitschrift-fuer-pneumologie

? Welche Untersuchung ist die Screeninguntersuchung der Wahl bei Verdacht auf portopulmonale Hypertonie?

- EKG (Elektrokardiogramm)
- Lungenfunktion
- Transthorakale Echokardiographie
- Abdomenultraschall
- Rechtsherzkatheter

? Die Überschreitung welches mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) ist eine absolute Kontraindikation für eine Lebertransplantation?

- 21 mm Hg
- 50 mm Hg
- 35 mm Hg
- 10 mm Hg
- 25 mm Hg

? Wodurch ist die portopulmonale Hypertonie hämodynamisch gekennzeichnet (MPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAWP: pulmonalarterieller Verschlussdruck, PVR: pulmonalarterieller Gefäßwiderstand)?

- MPAP erniedrigt, PVR erniedrigt, PAWP normal
- MPAP erhöht, PVR erhöht, PAWP normal
- MPAP normal, PVR normal, PAWP normal
- MPAP erhöht, PVR normal, PAWP erhöht
- MPAP normal, PVR erniedrigt, PAWP normal

? Wie lautet nach der aktuellen Empfehlung der European Respiratory Society die hämodynamische Definition der portopulmonalen Hypertonie (MPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAWP: pulmonalarterieller Verschlussdruck, PVR: pulmonalarterieller Gefäßwiderstand)?

- MPAP > 35 mm Hg, PVR > 3 WU, PAWP < 15 mm Hg
- MPAP < 25 mm Hg, PVR > 3 WU, PAWP > 15 mm Hg
- MPAP > 20 mm Hg, PVR > 2 WU, PAWP < 15 mm Hg
- MPAP > 25 mm Hg, PVR > 3 WU, PAWP > 25 mm Hg
- MPAP > 20 mm Hg, PVR > 3 WU, PAWP > 15 mm Hg

? Welche Substanzklassen kommen bei portopulmonaler Hypertonie als medikamentöse Therapie *nicht* zum Einsatz?

- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
- Endothelinrezeptorantagonisten
- Kalziumsensitizer
- Inhalative Prostanoiden
- Kombinationstherapie mit Endothelinrezeptorantagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

? Ab welchem p_aO_2 (arterieller Sauerstoffpartialdruck) sollte einem Patienten mit portopulmonaler Hypertonie eine Langzeitsauerstofftherapie empfohlen werden?

- < 60 mm Hg
- < 65 mm Hg
- < 70 mm Hg
- < 75 mm Hg
- < 80 mm Hg

? Dem hepatopulmonalen Syndrom liegt welcher Mechanismus zugrunde?

- Eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks
- Ein Ventilations-Perfusions-Mismatch
- Chronische Lungenembolien
- Ein Lungenemphysem
- Ein intrakardialer Shunt

? Welche Aussage ist *falsch*? Das hepatopulmonale Syndrom wird definiert durch folgende Kriterien:

- Vorliegen einer Gasaustauschstörung
- Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes
- Nachweis von intrapulmonalen Gefäßverweiterungen
- Vorliegen einer Lebererkrankung
- Anstieg des alveoloarteriellen pO_2 -Gradienten (pO_2 : Sauerstoffpartialdruck)

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

? Nach wie vielen Herzschlägen tritt bei einem hepatopulmonalen Syndrom das Kontrastmittel typischerweise in die linken Herzhöhlen über?

- Es zeigt sich ein sofortiger Übertritt.
- 0–3 Herzschlägen
- 3–6 Herzschlägen
- 6–9 Herzschlägen
- Gar nicht, es zeigt sich kein Kontrastmittelübertritt.

- Eine Lebertransplantation ist bei Vorliegen eines hepatopulmonalen Syndroms kontraindiziert.
- Ein hepatopulmonales Syndrom ist unabhängig vom Schweregrad eine Indikation zur Lebertransplantation.

? Welche Aussage zu hepatopulmonalem Syndrom und Lebertransplantation trifft zu?

- Es kommt meistens zu einer Besserung des Gasaustausches nach Transplantation.
- Häufig kommt es zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie.
- Das hepatopulmonale Syndrom ist durch eine Lebertransplantation nicht reversibel.



www.springermedizin.de/cme Automatische Übermittlung Ihrer CME-Punkte an die Ärztekammer

Die auf www.SpringerMedizin.de/cme erworbenen CME-Punkte können auf Ihren Wunsch hin elektronisch an die Ärztekammer übermittelt werden.

So einfach geht's:

> Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) hinterlegen
Möchten Sie Ihre auf CME.SpringerMedizin.de gesammelten CME-Punkte direkt an Ihre Ärztekammer übermitteln, hinterlegen Sie Ihre EFN bitte bei der Registrierung. Wenn Sie bereits registriert sind, können Sie Ihre EFN jederzeit unter dem Punkt *Meine Daten* nachtragen. Ihre CME-Punkte werden ab sofort automatisch an Ihre Ärztekammer übermittelt.

Weitere Informationen zur elektronischen Punkteübermittlung der Bundesärztekammer finden Sie unter www.eiv-fobi.de

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
www.SpringerMedizin.de/cme

Unser Tipp: Mit den **e.Med-Kombi-Abos** stehen Ihnen die CME-Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin in elektronischer Form zur Verfügung. Auf Wunsch erhalten sie mit den e.Med-Kombi-Abos darüber hinaus eine gedruckte Fachzeitschrift Ihrer Wahl.

Testen Sie e.Med kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter
www.springermedizin.de → „Abo-Shop“
oder telefonisch unter 0800-77 80 777
(Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)