

Strokovni prispevek/Professional article

ODKRIVANJE HEPATOPULMONALNEGA SINDROMA PRI BOLNIKI Z JETRNO CIROZO

DETECTION OF HEPATOPULMONARY SYNDROME IN PATIENT WITH LIVER CIRRHOSIS

Davorin Dajčman

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2006-06-22, sprejeto 2006-08-24; ZDRAV VESTN 2006; 75: Supl. II: 15-9

Ključne besede *hepatopulmonalni sindrom; jetrna ciroza*

Izvleček

- Izhodišča** *Hepatopulmonalni sindrom je posledica sprememb v pljučnem ožilju, ki se pojavijo kot zaplet kronične jetrne bolezni. Zvečuje smrtnost med bolniki z jetrno cirozo, še posebej tistimi, ki čakajo na presaditev jeter. Danes je znano, da pri teh bolnikih predstavlja povsem neodvisni dejavnik tveganja za smrt, stopnja hipoksemije in napredovalost jetrne okvare pa imata največji vpliv na prognozo bolnika. Izboljšanje preživetja kroničnih jetrnih bolnikov je zato odvisno od zgodnjega odkrivanja hepatopulmonalnega sindroma pri manj razvitih oblikah jetrne bolezni.*
- Bolniki in metode** *V obdobju med letom 2000 in prvi polovici leta 2005 smo opazovali 115 bolnikov z jetrno cirozo, in sicer 63 moških in 52 žensk, starih med 29 in 67 let, z jetrno cirozo stopnje B ali C po Child-Poughovi klasifikaciji zaradi različnih vzrokov in portalno hipertenzijo. V opazovano skupino so bili vključeni bolniki na podlagi vključitvenega in izključitvenega merila.*
- Rezultati** *Klinično smo posumili na hepatopulmonalni sindrom pri 18 bolnikih. Med 18 bolniki smo s testom vdihavanja 100 % kisika potrdili znake HPS pri 9 (57,7 %) bolnikih; 6 moških in 3 ženskah, medtem ko je ultrazvočna preiskava srca s kontrastom bila značilna za HPS pri 8 (51,3 %) bolnikih; 5 moških in 3 ženskah. Vseh 18 bolnikov je imelo jetrno cirozo stopnje C po klasifikaciji Child-Pough.*
- Zaključki** *Na podlagi številnih izsledkov predlagamo način zgodnjega odkrivanja hepatopulmonalnega sindroma ob upoštevanju stadija jetrne bolezni po klasifikaciji Child-Pough in izražene hipoksemije. Pravilna anamneza o platičneji in plinska analiza arterijske krvi kot hitro dostopni preiskavi brez ali z majhno invazivnostjo imata ključno vlogo pri presejanju bolnikov z jetrno cirozo in razvojem HPS, ki ga dokončno opredelimo s testom vdihavanja 100-odstotnega kisika in ultrazvočno preiskavo srca s kontrastom.*

Key words *hepatopulmonary syndrome; liver cirrhosis*

Abstract

Background *Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a pulmonary vascular disorder, complicating hepatic disease, and is responsible for an increased morbidity and mortality among patients awaiting liver transplantation. Nowadays, it is recognized as an independent risk factor for death in this patient population. The severity of hypoxemia and the advanced stage of the liver dysfunction are determinants for the prognosis. Therefore, the possibility to be successful, thus improving survival, consists of addressing HPS at an earlier stage, giving more attention to moderate evidences of this pathology instead of the severe ones.*

Patients and methods	<i>Between the year 2000 and first half of the year 2005 we observed 115 patients with liver cirrhosis B and C expressed as class of Child-Pough classification of different etiology and portal hypertension (63 men and 52 women). All patients were included on the basis of inclusion and exclusion criterion.</i>
Results	<i>Clinically we suspected on hepatopulmonary syndrome in 18 patients. With 100 % oxygen inhalation test we confirmed the hepatopulmonary syndrome in 9 patients (57.7 %), 6 men and 3 women, on the other hand contrast echosonography was positive in 8 patients (51.3 %), 5 men and 3 women. All these patients had liver cirrhosis grade C, expressed as class of Child-Pough.</i>
Conclusions	<i>On the basis of scientific evidence, we suggest a sample for detecting HPS among patients with liver cirrhosis, founded on the integration of two main factors: the severity of hepatic disease, expressed as class of Child-Pough, and the severity of the hypoxemia. The key role in diagnosis of hepatopulmonary syndrome are anamnesis of platipnea and arterial blood oxygen analysis as a less invasive diagnostic methods. However final diagnosis is achieved with 100 % oxygen inhalation test and contrast echosonography.</i>

Uvod

Hepatopulmonalni sindrom (HPS) je reverzibilna motnja izmenjave plinov v pljučih, za katero so značilne tri spremembe: napredovala kronična jetrna okvara, znotrajpljučna dilatacija žilja in hipoksemija arterijske krvi zaradi porušenega razmerja med ventilacijo in perfuzijo (V_A/Q) v odsotnosti drugih bolezni pljuč ali srca (1-3). Pojavi se lahko kot zaplet številnih kroničnih jetrnih bolezni, vendar je najpogostejši vzrok ciroza jeter zaradi velike razširjenosti na račun alkoholne okvare jeter. Najpogostejše vzroke HPS prikazuje Razpredelnica 1 (3).

Razpr. 1. Kronične jetrne okvare, pri katerih se lahko razvije HPS.

Alkoholna ciroza	Nodularna hiperplazija
Kriptogena ciroza	Biliarna atrezija
Primarna biliarna ciroza	Budd-Chiarjev sindrom
Kronični hepatitis različnih vzrokov	Pomanjkanje alfa ₁ -antitripsina
Postnekrotična jetrna ciroza	Necirotična portalna hipertenzija
Fulminantna jetrna odpoved	Wilsonova bolezen in hemokromatoza
Primarni sklerozantni holangitis	Posttransplantacijska zavrtnitvena reakcija
Kongenitalna jetrna fibroza	Tirozinemija

Pojav HPS bistveno vpliva na potek zdravljenja bolnikov z jetrno cirozo, saj pomembno skrajša njihovo preživetje (1, 2). Ker je presaditev jeter edina dokazana oblika premagovanja HPS, je zgodnje odkrivanje HPS zelo pomembno za načrtovanje bolnikovega zdravljenja. Napredovalost jetrne okvare in stopnja hipoksemije sta najpomembnejša napovedna dejavnika razvoja HPS in uspešnosti njegovega zdravljenja. Najpogostejša sprememba pri bolnikih s HPS je blaga do zmerna hipoksemija, ki nastane kot posledica dilatacije pljučnega žilja oziroma zvečanega šantnega pretoka v pljučih in spremenjenega razmerja med ventilacijo in perfuzijo. Bolniki imajo povečan minutni volumen in zmanjšano upornost v pljučnih arterijah, običajno se pojavi dispnea, cianoza ter betičasti prsti, če težave trajajo dalj časa (1-5). Razvije se plati-

pneja, oblika dispnoičnih težav, ki se pojavijo med spreminjanjem lege telesa iz ležečega položaja v stoječi položaj. Ne glede na vzrok jetrne bolezni je zmeraj prisotna portalna hipertenzija. Značilno je zvečanje gradienta delnega tlaka kisika (PaO_2) med alveoli in pljučnimi kapilarami v stoječem položaju - ortodeoksija. Značilen klinični znak je dispnea v stoječem položaju - platipnea. Klinično odkrivanje HPS omogočajo štiri metode: test s 100-odstotnim kisikom, ultrazvok srca s kontrastom, scintigrafija pljuč z označenimi albumini in arteriografija pljuč (1-3). V zadnjem času ugotavljajo vlogo dušikovega oksida (NO) kot pomembnega posrednika dilatacije pljučnega in systemskega žilja. Do danes še ne poznamo uspešnega zdravljenja z zdravili, dispnejo pa lahko izboljša zdravljenje s 100-odstotnim kisikom (4-9). V prispevku je prikazan predlog za zgodnje potrjevanje HPS pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo, ki je posledica izsledkov opazovanja na Oddelku za gastroenterologijo in endoskopijo Splošne bolnišnice Maribor, kjer smo določali prisotnost HPS pri bolnikih z jetrno cirozo.

Metode opazovanja

V postopek zgodnjega odkrivanja HPS pri bolnikih s cirozo jeter na Oddelku za gastroenterologijo in endoskopijo Splošne bolnišnice Maribor smo s preprostimi kliničnimi testi določali prisotnost HPS in ocenili delež bolnikov, ki pri okvari jeter in portalni hipertenziji razvije klinične težave z dihanjem, značilne za spremembe pljučnega obtoka pri HPS. V obdobju med letom 2000 in prvi polovici leta 2005 smo opazovali 115 bolnikov z jetrno cirozo brez težjih zapletov v obdobju spremljanja, med katere spadajo aktivna krvavitev iz varic v zgornjih prebavilih, jetrna koma in težje systemske okužbe. Med bolniki je bilo 63 moških in 52 žensk, starih med 29 in 67 let, z dokazano jetrno cirozo stopnje B ali C po Child-Poughovi klasifikaciji zaradi različnih vzrokov in posledično portalno hipertenzijo ne glede na število in pogostnost zapletov portalne hipertenzije. V opazovano skupino

so bili vključeni bolniki na podlagi vključitvenega in izključitvenega merila.

Vključitveno merilo oziroma potrditev jetrne ciroze pri opazovanih bolnikih

Pri vključevanju bolnikov smo za potrditev ciroze jeter in oceno napredovalosti po klasifikaciji Child-Pough uporabili sledeč diagnostični postopek (10):

1. *Anamneza*: znana jetrna bolezen in podatki o zdravljenju zaradi jetrne bolezni.
2. *Klinični status*: zlatenica, pajkasti nevusi, prosta tekočina v trebušni votlini (ascites); velikost jeter in vranice nista vplivala na vključevanje bolnikov v raziskavo.
3. *Laboratorijska ocena* zmanjšane sintetske jetrne funkcije (proteinogram, koagulogram, aktivnost holinesteraze) in aktivnost aminotransferaz ter glutarilne transferaze v serumu bolnika.
4. *Ocena portalne hipertenzije*: z ultrazvokom ugotovljena prosta tekočina v trebušni votlini, meritev pretoka v portalni veni, ocena prisotnosti in napredovalosti varic požiralnika in želodca z ezofagogastrodudenoskopijo (EGDS).
5. *Citološka ocena punktata* proste tekočine v trebušni votlini.
6. Določitev *aktivnosti tumorskih označevalcev*. Biopsija jeter ni bila nujna, ker je na podlagi zgoraj navedenih preiskav potrditev ciroze dovolj zanesljiva. Bolniki z opravljeno histološko diagnostiko so imeli prednost, vendar le-ta ni bila pogoj za vključitev v opazovano skupino. Uvodoma smo pri bolnikih opravili še:
 1. klinični pregled,
 2. laboratorijske preiskave,
 3. ultrazvok trebuha/merjenje pretoka v portalni veni,
 4. EGDS,
 5. punkcijo in citološko analizo proste tekočine v trebuhu (ob prisotnosti).

Izključitveno merilo

Bolniki z jetrno cirozo imajo običajno prisotne številne bolezenske spremembe tudi na drugih organskih sistemih, še posebej na dihalih. Ker spremljevalni dejavniki vplivajo na potek jetrne bolezni in oksigenacijo krvi, med našimi bolniki ni bilo takih z dokazano jetrno cirozo, vendar sočasno prisotnimi sledečimi spremembami:

1. pljučne bolezni;
2. bolezen srca (šant, zaklopke, dilatativna kardiomiopatija);
3. bolezen krvotvornih organov in huda anemija (blažja anemija je pri osebah s cirozo običajno prisotna);
4. nevrološke okvare, še posebej motnje v ventilacijskem aparatu;
5. motnje zavesti;
6. ishemična bolezen srca in srčno popuščanje zaradi drugih razlogov;
7. ledvična odpoved;
8. težja okužba neodvisna od povzročitelja in mesta največje prizadetosti in sepsa.

Zaradi tega smo pri bolnikih opravili še sledeče diagnostične preiskave:

1. rentgenogram pljuč (vnetje, tumor, atelektaze bronhiektazije);
2. spirometrijo (hude obstruktivne ali restriktivne motnje);
3. ultrazvok srca (prisotnost defekta septuma, zaklopk huda dilatacija srca);
4. kompletni laboratorijski pregled krvnih celic;
5. pregled pri specialistu nevrologu;
6. ultrazvok ledvic in določitev dušičnih retentov v serumu;
7. določitev aktivnosti vnetnih kazalcev;
8. osamitev povzročitelja okužbe (ob sumu na okužbo).

Pogoj za vključitev bolnikov v opazovano skupino so bili negativni rezultati vseh preiskav izključitvenega kriterija! Vsi takšni bolniki so lahko opravili preiskave za zgodnje klinično odkrivanje HPS. Testi zgodnjega odkrivanja HPS so vključevali klinično določanje platipneje s pomočjo vnaprej pripravljene vprašalnika in določanje morebitne ortodeoksije s plinško analizo arterijske krvi v ležečem položaju in takoj po vstajanju iz bolniške postelje ter so si sledili v naslednjem zaporedju:

1. anamnestični podatek dispneje v mirovanju;
2. pojav dispneje po prehodu iz ležečega v stoječi položaj oziroma pojav platipneje;
3. določitev plinske analize arterijske krvi v ležečem položaju;
4. določitev plinske analize arterijske krvi v stoječem položaju 10–15 sekund po vstajanju iz bolniške postelje;
5. padec parcialnega tlaka kisika (ortodeoksija) v arterijski krvi (pO_2) za več kot 3 mmHg pomeni potrditev šantnega pretoka v pljučih oziroma HPS, padec za 5 mmHg pa je že značilen za razvit HPS.

Prisotnost HPS je bila potrjena s pojavljanjem dispneje pri vstajanju (platipneje) in padcem parcialnega tlaka kisika za več kot 3 mmHg pri spremembi telesnega položaja. Dispneja v mirovanju in ortopneja sta bili opisani z odgovori DA ali NE in na ta način določeni kvalitativno, medtem ko smo ortodeoksijo določili kvantitativno z določitvijo parcialnega tlaka kisika v arterijski krvi bolnika v ležečem in stoječem položaju 10–15 sekund po vstajanju iz bolniške postelje. V nadaljevanju smo vsem bolnikom s pozitivnimi omenjenimi kliničnimi znaki HPS opravili še test s 100-odstotnim kisikom in transtorakalni ultrazvok srca s kontrastom za potrditev diagnoze:

1. Prisotnost klinično pomembne dilatacije v pljučnem ožilju povzroča med vdihavanjem 100-odstotnega kisika motnjo oksigenacije, zato delni tlak kisika v stoječem položaju nikoli ne presega 200 mmHg.
2. Kontrastna ehokardiografija je postala »zlati standard« za kvalitativno potrditev dilatacije v pljučnem obtoku in prisotnosti HPS. Po vbrizgavanju indocininskega modrila v periferne vene se v krvi tvori drobnih mehurčkov s premerom 60–150 mikronov, ki se pri zdravem človeku brez zapletov za bolnika zagotdijo v pljučnih kapilarah, medtem ko pri bol-

niku z dilatacijo omenjenih kapilar preidejo v levi prekat srca, kjer so vidni med ultrazvočno preiskavo. Pojav mehurčkov v levem prekatu ob izključitvi drugih okvar srca je značilen za bolnike s HPS (1-3).

Rezultati

Med 115 bolniki z jetrno cirozo stopnje B ali C po Child-Poughovi klasifikaciji, starih med 29 in 67 let, smo na podlagi anamnestičnih podatkov odkrili 18 (15,6 %) bolnikov z značilnimi znaki platipneje. Med njimi je bilo 10 moških in 8 žensk. Plinsko analizo arterijske krvi smo opravili pri vseh vključenih bolnikih, saj smo zaradi preizkušanja možnosti zgodnjega odkrivanja HPS želeli primerjati oba klinična podatka. Ortodeoksijo smo potrdili pri 17 (14,7 %) bolnikih, ki pa so vsi med kliničnim pregledom navajali anamnezo, značilno za platipnejo; le pri enem bolniku z značilno anamnezo nismo potrdili ortodeoksije, pri nobenem bolniku brez znakov platipneje v anamnezi pa nismo potrdili padca oksigenacije arterijske krvi pri vstajanju iz postelje. Bolniki z vsaj enim pozitivnim izsledkom od obeh opravljenih so bili vključeni v nadaljevanje diagnostike s potrditvenima preiskavama; testom z vdihavanjem 100-odstotnega kisika in ultrazvočno preiskavo srca s kontrastom. Obe preiskavi smo pri bolnikih opravili enkrat, kar zadoštuje za zanesljivo potrditev HPS (1-3).

Med 18 bolniki smo s testom vdihavanja 100-odstotnega kisika potrdili znake HPS pri 9 (57,7 %) bolnikih; 6 moških in 3 ženskah, medtem ko je bila ultrazvočna preiskava značilna za HPS pri 8 (51,3 %) bolnikih; 5 moških in 3 ženskah. Vsi bolniki z znaki HPS, značilnimi med ultrazvočno preiskavo srca, so imeli nepravilnosti med vdihavanjem 100-odstotnega kisika in so imeli jetrno cirozo stopnje C po klasifikaciji Child-Pough. Dva bolnika sta bila nato vključena v program zdravljenja s presaditvijo jeter, ki je bila uspešno opravljena.

Razpravljanje

Z razvojem različnih oblik zdravljenja kroničnih jetrnih bolnikov se njihovo preživetje nenehno podaljšuje, hkrati pa narašča tudi njihovo število zaradi večje pogostnosti nekaterih jetrnih bolezni, kot so kronični virusni hepatitis, alkoholna jetrna ciroza in jetrne okvare zaradi uporabe hepatotoksičnih zdravil (1-3, 7, 12). Zaradi tega se večja tudi število bolnikov z zapleti kronične jetrne okvare, ki so najpogostejši vzrok skrajšanega preživetja oziroma smrti teh bolnikov. Znano je, da so hemodinamske spremembe pri cirozi jeter najpogostejši razlog poslabšanja kakovosti bolnikovega življenja ali celo smrti. Med te spada poleg hepatorenalnega sindroma tudi HPS, ki bistveno skrajša preživetje takšnih bolnikov, njegovo zdravljenje pa vključuje zahtevne postopke presaditve jeter kot edine znane oblike njegovega zdravljenja (5). Za hepatorenalni sindrom je značilen predvsem zmanjšan pretok krvi skozi ledvica, medtem ko pri HPS pride do čezmerne dilatacije pljučnih kapilar, več-

jega pretoka krvi skozi pljuča ter nastanka fiziološkega šanta, ki privede do zmanjšane oksigenacije arterijske krvi bolnika. Hiperdinamično stanje cirkulacijskega sistema in povečan znotrajžilni volumen sta tudi pri HPS glavna vzročna dejavnika (1-3). Poznavanje omenjenih patofizioloških posebnosti HPS je ključno v razvijanju diagnostičnih priporočil za njegovo zgodnje odkrivanje in odpravljanje. Ker je število bolnikov s kronično okvaro jeter veliko in še narašča, ciljne preiskave, kot so scintigrafija pljučnega ožilja z albumini, označenimi z radioaktivnim tehnecijem (^{99m}Tc), ali ultrazvočna preiskava srca s kontrastom pa relativno drage ali težje dostopne, je smiselno prej oceniti prisotnost zgodnjih znakov HPS in šele v nadaljevanju opraviti tiste preiskave, s katerimi zanesljivo dokažemo HPS, bodisi zaradi ocene najprimernejšega trenutka presaditve jeter glede na hitrost napredovanja jetrne okvare ali preprečitve smrti bolnika zaradi hitro napredujočega HPS (1, 5). Bolniki s HPS imajo večinoma normalne ventilacijske parametre, medtem ko je difuzijska kapaciteta njihovih pljuč znatno spremenjena. Oksigenacija arterijske krvi je običajno nižja od 70 mmHg, med kliničnim pregledom bolnika pa najdemo značilne znake kronične hipoksemije, kot so betičasti prsti in cianoza (1-3, 6, 7). Seveda imajo bolniki tudi znake in simptome, značilne za cirozo jeter (10). Posebnost v motnji oksigenacije arterijske krvi pri bolnikih z jetrno cirozo in HPS je njeno nihanje glede na položaj telesa, ki se kaže v razliki med ležečim in stoječim položajem in običajno presega 5 mmHg (ortodeoksija). Klinično se kaže kot kratkotrajna dispneja po vstajanju iz postelje (platipneja). Zaradi tega sta natančna anamneza o prisotnosti platipneje in plinska analiza arterijske krvi v ležečem in stoječem položaju zanesljiva presejalna testa za HPS (1-3). Le pri bolnikih s takimi simptomi in znaki je smiselno v nadaljevanju opraviti ciljne bolj specifične preiskave, med katere spadata kot »zlati standard« test z vdihavanjem 100-odstotnega kisika in ultrazvočna preiskava srca s kontrastom. Priporočena je transtorakalna ultrazvočna preiskava srca, medtem ko je transezofagealni ultrazvok, predvsem zaradi večje invazivnosti in večjih stroškov, kljub nekoliko večji občutljivosti le alternativa, obe pa omogočata le kvalitativno oceno prisotnosti HPS in ne kvantitativne ocene pljučne dilatacije kapilar (14, 15). Scintigrafijo pljuč ali kateterizacijo srca za kvantitativno oceno dilatacije v zadnjem času številni avtorji opuščajo (3-7, 9, 11-13, 16, 17). Krowka in sodelavci tako predlagajo uporabo omenjenih invazivnih metod le pri bolnikih s slabim oziroma nejasnim odzivom na test s 100-odstotnim kisikom, hudo hipoksemijo ali kliničnimi znaki vzporedne primarne pljučne bolezni (3).

Na podlagi naših izkušenj lahko upravičeno predvidemo, da se platipneja in ortodeoksemija pojavljata sočasno in sta medseboj povezani prav zaradi značilne motnje v oksigenaciji krvi v pljučnem obtoku. Ob natančni anamnezi, v kateri moramo bolniku jasno opisati znake platipneje in nadzirati doslednost njegovega opazovanja pomanjkanja sape med vstajanjem iz bolniške postelje, lahko z veliko verjetnostjo odkrijemo bolnike, ki že imajo motnje izmenjave pli-

nov v pljučih zaradi jetrne okvare (1, 3, 6, 7, 10). Medsebojna skladnost platične in ortodeoksije pri naših bolnikih nas je presenetila, saj nismo pričakovali, da je mogoče bolnike v tolikšni meri poučiti o težavah, ki jih morajo opazovati, še manj pa smo pričakovali njihovo dovezetnost v tolikšni meri. Na rezultate zanesljivo vpliva izbor bolnikov, ki je v našem primeru izključil bolnike s hudo napredovalo jetrno boleznijo in motnjami zavesti ali slabo dovezetnostjo za zdravljenje. Ker smo v nadaljevanju pri več kot polovici potrdili znake HPS z vdihavanjem 100-odstotnega kisika in ultrazvočno preiskavo srca s kontrastom, lahko z veliko zanesljivostjo anamnestični podatek o platičneji in plinsko analizo arterijske krvi upoštevamo kot dovolj povedni preiskavi za ocenjevanje razvoja HPS pri naših bolnikih z jetrno cirozo (13). Na HPS moramo pomisliti pri bolnikih z napredovalo jetrno okvaro, saj je pri njih najpogostejši, njihovo preživetje pa zaradi tega najkrajše (1-5).

Zaključki

Ob upoštevanju današnjega znanja o HPS in izsledkov našega opazovanja lahko ugotovimo, da je HPS posledica nepojasnjenih sprememb izmenjave plinov v pljučih (1, 2). Za bolnika z jetrno boleznijo in njegovega zdravnika je podatek o težavah z dihanjem, povzročenim zaradi jetrne bolezni, zanesljivo pomemben, saj HPS neugodno vpliva na njen potek. Odkrivanje HPS in izključitev drugih bolezni, ki vplivajo na motnjo dihanja oziroma izmenjavo plinov v pljučih, lahko zanesljivo vpliva na potek in izid zdravljenja. Pri tem imata lahko pravilna anamneza o platičneji in plinska analiza arterijske krvi kot hitro dostopni preiskavi brez ali z majhno invazivnostjo ključno vlogo pri presejanju bolnikov z jetrno cirozo in razvojem HPS (1-3, 6-11, 12).

Literatura

1. Dajčman D. Hepatopulmonalni sindrom. *Med Razgl* 2001; 40: 313-23.
2. Dajčman D. Hepatorenalni in hepatopulmonalni sindrom. *Gastroenterolog* 2004; 8: 209-16.
3. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. *Gut* 2000; 46: 1-4.
4. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-8.
5. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004; 10: 174-82.
6. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32: 859-65.
7. Fallon MB, Abrams GA. Hepatopulmonary syndrome. *Curr Gastroenterol Res* 2000; 2: 40-5.
8. Mazzeo AT, Bottari G, Pratico C, Penna O, Mandolfino T, Santamaria LB. Significance of hypoxemia screening in candidates for liver transplantation: our experience. *Transplant Proc* 2006; 38: 793-4.
9. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-9.
10. Bergauer A, Dajčman D. Osnove jetrne ciroze. *Medicinski mesečnik* 2006; 2: 14-22.
11. Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. More than just a matter of tone? *Hepatology* 2006; 43: 912-14.
12. Gschossmann JM, Essig M, Reichen J, Scheurer U, Gerken G. Das hepatopulmonale Syndrom - Wo stehen wir im Jahr 2006? *Z Gastroenterol* 2006; 44: 249-56.
13. Schenk P, Schoeniger-Hekele M, Fuhrmann V. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-52.
14. Hind CR, Wong CM. Detection of pulmonary arteriovenous fistule in patient with cirrhosis by contrast 2D echocardiography. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1243-8.
15. Aller R, Moya JL, Moreira V, Garcia-Lledo A, sanroman A, Paino C, et al. Diagnosis and grading of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhotic patients with contrast transesophageal echocardiography. *J Hepatol* 1999; 31: 1044-52.
16. Abrams G, Nanda N, Dubovsky E. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998; 114: 305-10.
17. Krowka MJ, Wieseman GA, Burnett OL. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationship between severity of liver disease, PaO₂ response to 100 % oxygen and brain uptake after ^{99m}Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615-24.