

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA MİYOKARDİYAL FONKSİYONUN DEĞERLENDİRMESİNDE DOKU DOPPLER EKOKARDİYOGRAFI

¹Dr. Mehmet Arhan, ¹Dr. Mehmet İbiş, ²Dr. Telat Keleş, ²Dr. Tahir Durmaz, ³Dr. Zehra Gölbaşı, ⁴Dr. Erdal Eskioğlu

¹Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, ²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ³Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ⁴Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği, Ankara

Sirozdaki kardiyovasküler fonksiyonel ve yapısal bozukluklar, üzerinde çalışmaların yoğun olduğu fizyopatolojisi karmaşık olan komplikasyonlardan birisidir. Çalışmamızda doku Doppler ekokardiyografi tekniği ile sirozlu hastaların kardiyak fonksiyon bozukluğunu değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya non-alkolik karaciğer sirozu tanısı ile takip edilmekte olan ve portal hipertansiyona yönelik invazif ya da cerrahi müdahale yapılmamış 22 hasta alındı. Asitli ve asitsiz hastaların ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Child A ve C evre hastalar karşılaştırıldığında ise transmitral akım atriyal doluş velositesi (A) değeri Child C grubunda A grubuna göre anlamlı

yüksek saptandı ($p<0,05$). Ayrıca E/A oranı değeri Child C grubunda A grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Posteriyor IVS AM, lateral duvar AM, lateral mitral annulus AA ve posteriyor duvar AM değerleri Child C grubunda A grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sonuç olarak, bulgularımız Child C grubu hastalarda diyastolik doluşun erken döneminde miyokardiyal bozulma olduğunu, bunu kompanse etmek amacıyla atriyal katkının arttığını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Siroz, Kardiyak fonksiyon bozukluğu, Doku Doppler ekokardiyografi

(*Türk Girişimsel Kard. Der. 2009;13:60-65*)

GİRİŞ

Klinik semptomları genellikle belirgin olmasa da sirozlu hastalardaki kardiyak fonksiyon bozuklukları son dönemlerde üzerinde durulan bir konudur. İlerlemiş karaciğer hastalığı; kardiyak debide ve bölgesel kan dolaşımında artış, azalmış arteriyel basınç ve düşük periferik vasküler direnç gibi tipik hemodinamik değişikliklerle kendisini belli eder¹. Sirozlu hastalardaki bu tablo "hiperdinamik dolaşım" olarak adlandırılır^{2,3}.

Kalp debisindeki artış, venöz dönüşün, kalp hızının ve miyokard kontraktilesinin artışına bağlansa da vazodilatasyon (düşük sistemik vasküler direnç), arteriyo-venöz bağlantıların varlığı, artmış kan hacmi ve sempatik sinir sisteminin (SSS) aktivitesindeki artışta kalp debisini yükseltebilir. Bu patofizyolojik mekaniz-

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet ARHAN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji
Kliniği, Sıhhiye-ANKARA
Tel: 0312 3232995
Faks: 0312 3124120
e-posta: mehmetarhan@gmail.com
Geliş Tarihi:13.02.2009
Kabul Tarihi:27.03.2009

maların çoğu ileri evre sirozda aktiftir^{4,5}. Erken evrelerde hiperdinamik dolaşım belirgin değildir ve karaciğer hastalığının ilerlemesi ile hiperdinamik dolaşımın derecesi arasında bağlantı vardır. İleri evre sirozda kan ve plazma hacimleri yüksektir ancak santral ve santral olmayan damarsal bölgeler arasındaki kan dağılımı dengesi bozulmuştur^{6,7}. Hem arteriyel hem de total damar kompliansı dekompanzasyonun derecesi ile ilişkili olarak artmıştır^{8,9}. Son bilgiler hiperdinamik dolaşımın esas olarak splankik alandaki dolaşım değişiklikleri nedeniyle oluştuğunu desteklemektedir¹⁰.

Aşırı miktarda artmış kan hacmi kalp debisinde artışa neden olarak kalp yükünü artırır¹¹. Artmış kalp debisi ve kalp yükü kalp yetmezliğine neden olabilir. Sirozda sol ventrikül yetmezliği kalıcı olabilir^{9,12,13}. Kalp yetmezliği, aşırı yüklenme veya vazokonstriktör tedavi ile belirgin hale gelebilir. Bu tür kardiyak fonksiyon bozuklukları "sirotik kardiyomiyopati" olarak adlandırılır.

Doppler ekokardiyografi sirotik hastalarda kalp

Tablo 1: Asitli ve asitsiz hastaların sol ventrikül M mod ölçüm değerleri

Hasta grubu	LVDS (cm)	LVDD (cm)	IVSD (cm)	LVPWD(cm)	LV-FS (%)
Asitli	2,67±0,47	4,63±0,46	0,82±0,14	0,93±0,08	40,55±2,45
Asitsiz	2,80±0,28	4,76±0,39	0,90±0,15	0,95±0,15	37,77±4,08

fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntem olmasına rağmen Doku Doppler Ekokardiyografi ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. DDE yöntemi ile miyokard hareketlerinin bölgesel değerlendirmesi hem kalitatif hem de kantitatif olarak mümkündür¹⁴. DDE tekniğinde kan akımından meydana gelen sinyaller filtrelenerek sadece anatomik yapıların hareketlerinden elde edilen düşük hızlı fakat yüksek amplitüdü sinyaller kullanılır¹⁴. Miyokardın bölgesel gevşeme bozuklukları global sistolik ve diyastolik yetmezlikten önce oluşur. Bu nedenle daralmış bir koroner arter tarafından perfüze edilen bir miyokard bölgesinin o segmente ait diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi ile tanınması mümkün olabilir¹⁵.

Çalışmamızda miyokardın değerlendirilmesinde daha duyarlı olan DDE tekniği ile sirotik hastalarda asitin olup olmaması ve sirozun evresinin kardiyak fonksiyon bozukluğu üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya daha önce nonalkolik karaciğer sirozu tanısı ile takip edilmekte olan ve portal hipertansiyona yönelik invazif ya da cerrahi müdahale yapılmamış 22 karaciğer sirozlu hasta alındı. Ekoekardiyografik inceleme GE System Five ekoekardiyografi cihazı ile yapıldı. Hastalara parasternal uzun aks görüntülerde M Mod kursorü hemen mitral kapak ucundan geçecek şekilde sol ventrikül M Mod kesintileri alındı, ASE kriterlerine göre sol ventrikül ölçümleri yapıldı. Teichholz yöntemi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu değerlendirildi. Standart transmitral akım velositeleri apikal 4 boşluk görüntülerde, Pulsed Wave (PW) Doppler trasesi, örneklem hacmi, mitral kapak ucunun hemen altına yerleştirilerek alındı. Erken doluş akımı (E), atriyal doluş akımı (A) ve E'nin deselerasyon zamanı (EDT) ölçüldü. EDT erken doluş akımının tepe noktasından bazal çizgiye ininceye kadar geçen süre olarak belirlendi. Devamlı dalga Doppler kursorü sol ventrikül çıkış yoluna doğru kaydırılarak, hem transmitral akım hem de aortik akım aynı trasede elde edildi. Aortik akımın bittiği noktadan erken doluş akımının başlangıcına kadar geçen süre izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) olarak tanımlandı. Parasternal

uzun aks görüntülerde, doku Doppler modu seçilerek PW kursorü örneklem hacmi arka duvar üzerine yerleştirilerek, arka duvar doku Doppler akım örnekleri alındı. Apikal 4 boşluk görüntülerde yine PW kursorü örneklem hacmi sırası ile mitral annulus lateral bileşkesine, septal bileşkesine daha sonra posteriyor interventrikül septum ve lateral duvar orta segmentlerine yerleştirilerek doku Doppler örnekleri alındı. Bu doku Doppler örneklerinde pik sistolik velosite ve diastolik E ve A velositeleri ölçüldü.

İSTATİSTİK

Veriler SPSS 13.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon olarak verildi. Sayısal değerlerin karşılaştırılmasında Student t-test kullanıldı ve p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 12'si erkek (%54,5), 10'u kadın (%45,5) 22 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 46,9±10,5 yıl idi. Hastaların 12'sinde (%54,5) asit vardı, 10'unda ise asit yoktu. Asidi olan ve olmayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu. Child-Pugh sınıflamasına göre hastalarımızın 6'sı (%27,2) Child A, 8'i (%36,4) Child B ve 8'i (%36,4) Child C siroz hastasıydı.

Asiti olan ve olmayan hastalar sol ventrikül M mod ölçümleri [sol ventrikül sistol sonu çapı (LVDS), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDD), interventriküler septum diyastol sonu çapı (IVSD), posteriyor duvar diyastolik kalınlığı (LVPWD) ve sol ventrikül fraksiyonel kısalma (LV-FS)] açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 1). Transmitral akım ölçümleri [erken doluş velositesi (E), atriyal doluş velositesi (A), E/A oranı, E deselerasyon zamanı (EDT) ve izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT)] açısından karşılaştırıldığında asitli ve asitsiz hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 2). Doku Doppler ekoekardiyografi ölçümleri [posteriyor duvar EM, AM ve SM, lateral mitral annulus EA, AA ve SA, septal mitral annulus EA, AA ve SA, lateral duvar EM, AM ve SM, posteriyor interventriküler septum (IVS) EM, AM ve SM] asitli ve asitsiz hastalarda

Tablo 2: Asitli ve asitsiz hastaların transmitral akım ölçüm değerleri

Hasta grubu	E (m/sn)	A (m/sn)	E/A	EDT (msn)	IVRT (msn)
Asitli	0,78±0,19	0,81±0,21	1,02±0,36	186,36±56,61	99,25±20,54
Asitsiz	0,89±0,17	0,65±0,19	1,45±0,44	157,00±39,73	86,85±12,41
*Normal	0,79±0,26	0,48±0,22	1,70±0,60	184,00±24,00	74,00±26,00

*Not :Yaygın olarak normal kabul edilen değerler

Tablo 3: Asitli ve asitsiz hastaların doku Doppler ekokardiyografi ölçüm değerleri

		Asitli	Asitsiz
Posteriyor duvar	E _M (cm/sn)	13,75±4,77	17,50±4,22
	A _M (cm/sn)	8,58±2,39	7,20±2,15
	S _M (cm/sn)	9,00±2,13	9,70 12,79
Lateral mitral annulus	E _A (cm/sn)	13,83±3,97	18,1013,72
	A _A (cm/sn)	12,1613,51	10,9014,01
	S _A (cm/sn)	10,6614,53	13,0015,05
Septal mitral annulus	E _A (cm/sn)	10,4114,03	12,8013,61
	A _A (cm/sn)	10,16±2,40	9,90 13,03
	S _A (cm/sn)	9,41±2,06	10,5013,40
Lateral duvar	E _M (cm/sn)	10,66±4,53	15,0015,07
	A _M (cm/sn)	10,33±3,75	8,3014,19
	S _M (cm/sn)	8,2511,81	9,6014,57
Posteriyor IVS	E _M (cm/sn)	8,4112,96	11,2012,30
	A _M (cm/sn)	8,83±2,82	7,4412,12
	S _M (cm/sn)	7,00±1,65	8,2012,65

karşılaştırıldığında yine iki hasta grubu arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 3).

Child A ve Child C hastalar transmitral akım, sol ventrikül M mod ölçümü ve doku Doppler ölçüm değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4). Transmitral akım atriyal doluş velositesi (A) ortalama değeri Child A grubunda 0,59±0,12 m/sn iken Child C grubunda 0,88±0,19 m/sn idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Transmitral akım erken doluş velositesi (E) ortalama değeri Child A hastalarda 0,92±0,16 m/sn iken Child C hastalarda 0,81±0,18 m/sn idi, aradaki fark anlamlı değildi (p>0,05). Transmitral akım E/A oranı ortalama değeri Child A grubunda 1,62±0,50 iken Child C grubunda 0,95±0,24 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Posteriyor IVS AM ortalama değeri Child A grubunda 6,66±1,96 cm/sn iken Child C grubunda 9,85±3,07 cm/sn bulundu, aradaki fark anlamlıydı (p<0,05). Lateral duvar AM ortalama değeri Child A grubunda 6,83±1,60 cm/sn iken Child C grubunda 11,62±4,50 cm/sn idi, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Child A grubunda lateral mitral annulus AA ortalama değeri 9,16±2,64 cm/sn iken Child C grubunda 14,87±3,31 cm/sn bulundu ve aradaki fark anlamlıydı (p<0,05). Posteriyor duvar AM ortalama değeri Child A grubunda 6,83±2,04 cm/sn, Child C grubunda ise 9,25±1,83 cm/sn bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).

TARTIŞMA

Sirotik kardiyomiyopatide sol ventrikül end-diyastolik basıncı egzersiz sonrası artar, ancak kalp atım indeksi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) beklenen artış görülmez ya da yetersizdir (16). Sirozdaki anormal kardiyovasküler hiperdinamik durumun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %30'unda bazal kardiyak debi yüksek bulunmuştur^{17,18}. Sirotik hastalarda fizyolojik ve farmakolojik stres altında ventrikül sistolik fonksiyonunun bozulduğu bilinmektedir^{17,19}. Sirozlu hastalarda sol atriyum boyutları kontrol grubuna göre büyük bulunmuş ve bu değişiklik sol ventrikül kontraktilete bozukluğu sonucu gelişen sol atriyum hacim retansiyonuna bağlan-

Tablo 4: Child A ve Child C grubu hastaların sonuçları

	Child A	Child C	P degeri
E (ml/sn)	0,92±0,16	0,81±0,18	0,289
A (m /sn)	0,59±0,12	0,88±0,19	0,005
E/A	1,62±0,50	0,95±0,24	0,019
Posteriyor IVS AM (cm/sn)	6,66±1,96	9,85±3,07	0,047
Lateral duvar AM (cm /sn)	6,83±1,60	11,62±4,50	0,021
Lateral mitral annulus AA (cm /sn)	9,16±2,63	14,87±3,31	0,004
Posteriyor duvar AM (cm /sn)	6,83±2,04	9,25±1,83	0,045

miştir, ayrıca aynı çalışmada sirozlu hastaların ventrikül duvar kompliansının azalmış olduğu ekokardiyografik olarak gösterilmiştir^{9,20}. Sirozlu hastalarda endsistolik hacimler kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve bu kontraktiledaki azalmaya bağlanmıştır¹⁹. LVEF sistolik fonksiyonu yansıtır, preload ve afterloaddan çok etkilenir. Asitli bir grup hastanın alındığı bir çalışmada azaldığı bildirilmiştir^{16,21,22}. Egzersiz sonrası, LVEF sirotik hastalarda kontrol grubuna göre daha az artmaktadır^{16,23,24}.

Sirozlu hastaların çoğunda değişik derecelerde diyastolik fonksiyon bozukluğu vardır ve sol ventrikül doluşuna ait değişiklikleri gösterir. Her ne kadar sirotik hastalarda doğrudan gösterilmemişse de diyastolik fonksiyon sistolik disfonksiyona ilerleyebilir^{21,25}. Sol ventrikülün artmış sertliğinin patolojik temeli kalp hipertrofisi, yamalı tarzda fibrozis ve subendotelial ödemdir^{9,21,24}.

Bütün bu çalışmalar bize sirozda kalp ve dolaşım sistemi üzerinde fizyopatolojisi açık olmasa da histolojik ve fonksiyonel değişiklikler olabildiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ekokardiyografik olarak asitli ve asitsiz sirozlu hastaların sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile kalp boşluk ölçüm değerleri (LVDS, LVDD, IVSD, LVPWD ve LV-FS) açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilemedi. Daha önce yapılan bir çalışmada bizimkine benzer şekilde asitli ve asitsiz sirotik hastaların kalp boşlukları-sistolik ve diyastolik ölçümleri açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca asitli ve asitsiz sirotik hastaların ortalama ejeksiyon fraksiyonu değerleri arasında fark görülmemiş fakat asitli hastalarda asitsizlere göre daha kısa sağ ventrikül ejeksiyon zamanı tespit edilmiştir¹. Bir başka çalışmada ise bizim sonuçlarımızın aksine asitli sirotik hastaların asiti olmayanlara göre daha ağır kardiyak fonksiyon bozukluğu olduğu tespit edilmiştir²⁶. Bir diğer çalışmada da asitli sirotik hastaların sol ventrikül atım hacmi, enddiastolik ve endsistolik hacmi asiti olmayanlara göre belirgin düşük

bulunmuştur. Yine aynı çalışmada asitli ve asitsiz hastaların kontraktıl fonksiyonlarının asitli hastalarda daha belirgin olmak üzere her iki grupta bozulmuş olduğu tespit edilmiştir²⁷. Asitli hastalarda parasentez diyastolik fonksiyon üzerine olumsuz etki gösterirken sistolik fonksiyonu bozmadığı görülmüştür²².

Transmitral akım sol ventriküldeki hacim değişikliklerinin hızını yansıtır. Doppler ekokardiyografi ventrikül dolumunun hem erken (E) hem de geç (A) fazının akım hızını ölçer. Diyastolik disfonksiyonun Doppler ekokardiyografideki belirteçleri azalmış E/A oranı ve uzamış deselerasyon ve izovolümetrik relaksasyon zamanının olduğu gecikmiş erken diyastolik transmitral dolumdur^{22,24,28}. Bazı çalışmalarda özellikle asitli sirotik hastalarda A dalgası ve E dalgası hızları ve deselerasyon zamanları daha fazla artmış ve E/A oranı azalmıştır^{22,28}. Azalmış E/A oranı; kardiyak preloadda azalma, kardiyak afterloadda artma veya komplianstaki anormalliklere bağlı olabilir. Çünkü sirozda mevcut hemodinamik değişikliklerin düşük kardiyak afterload, yüksek kardiyak preload ve düşük periferel vasküler dirence yol açan artmış kan hacimi ile karakterize olduğu bilinmektedir²⁹. E/A <1 olan TİPS'li hastaların beklenen yaşam süresi diyastolik disfonksiyon bulgusu olmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur³⁰.

Sirozda ventriküler diyastolik doluyla ilgili son çalışmalar sirozda diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olan subklinik miyokardiyal hastalık olduğunu ve asitli hastalarda parasentez sonrası bunun düzeldiğini, TİPS ile alevlenebileceğini göstermiştir^{22,28,31}. Sirozlu hastalarda diyastolik disfonksiyonun ortaya çıkmasında ventrikül duvar kalınlığındaki artışın da katkısı olabileceği kabul edilmektedir¹⁸.

Valeriano ve ark'nın çalışmasında da asitli hastalarda asitsiz olanlara göre daha düşük E/A oranı bulunmuştur ve asitli hastalarda asiti olmayanların aksine sağ ventrikül/sağ atriyum gradiyentinin arttığı gösterilmiştir¹. Bizim çalışmamızda ise E/A oranı asitli hastalarda 1,02±0,36, asiti olmayanlarda 1,45±0,44 olarak bulundu ve aradaki fark anlamlı değildi

(p:0,528). Biz ayrıca transmitral ölçüm parametresi olarak E, A ve E/A oranı dışında EDT ve IVRT değerlerini de aldık. Fakat bu değerler açısından da iki grup arasında anlamlı fark tespit edilemedi.

Bazı çalışmalarda ekokardiyografik olarak tespit edilen artmış sol ventrikül sistolik-diyastolik boyutları sirozlu hastalarda artmış kan hacimine bağlanmışsa da, sirozdaki kardiyak yapısal bozukluğun katkısı göz ardı edilmemelidir^{9,21,24,32,33}.

Bütün bunlar bize sirozlu hastalarda miyokardiyal düzeyde değişiklikler ve buna bağlı olarak kardiyak kontraktilite de bozukluk olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda miyokardiyal fonksiyonların değerlendirilmesinde daha değerli bir yöntem olan doku Doppler ekokardiyografi ile posteriyör duvar, lateral mitral annulus, septal mitral annulus, lateral duvar ve posteriyör IVS'nin E, A ve S değerlerini ölçtük. Fakat asitli ve asitsiz hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

Sirozlu hastalarda ortaya çıkan sistolik ve diyastolik disfonksiyon ile sonuçlanan, hem yapısal hem de fonksiyonel kardiyak anomaliler hastalığın ciddiyeti ile korelasyon göstermektedir²⁷. Daha önceki bir çalışmada kardiyak fonksiyon bozukluğunun sirozun ağırlığı ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir²⁶. Bildirilen bir çalışmada sistolik fonksiyon bozukluğunun erken işareti olarak kabul edilen diyastolik disfonksiyonun asitli hastalarda görülmesi karaciğer hasarındaki ilerlemeye bağlanmıştır¹.

Çalışmamızda erken evre sirozlu (Child A) hastaların E/A oranı ortalamasını ileri evre sirozlu (Child C) hastaların ortalaması ile karşılaştırdığımızda E/A oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde Child C grubunda düşük bulduk. Bu sonuçta ileri evre sirozda sol ventrikül diyastolik doluşunun daha iyi olduğunu göstermektedir. E/A oranındaki bu farklılık daha çok Child C grubundaki A değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Doku Doppler verilerine bakıldığında posteriyör IVS, posteriyör ve lateral duvar myokardının A hızları yine Child C grubunda A grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde annulus doku Doppler ekokardiyografi örneklerinde de yine lateral mitral annulus AA değeri Child C grubunda A grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar Child C grubu hastalarda diyastolik doluşun erken döneminde miyokardiyal bozulma olduğunu, bunu kompanse etmek amacıyla atriyal katkının arttığı varsayımını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, Masini A, De Castro S, Merli M. Midification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200-3205.
2. Hadengeu A, Moreau R, Songi P, Soupison T, Vilgrain V, Lebrec D. Risk of adverse hemodynamic effects after intrahepatic shunts (TIPS): preliminary results (Abstract). *Hepatology* 1992;62:241A.
3. Pattynama PM, van Hoek B, Kool LJ. Inadvertent arteriovenous shunting during transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure and the importance of hepatic artery perfusion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995;18:192-95.
4. Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell, 2005:139-55.
5. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43:S121-31.
6. Brinch K, Møller S, Bendtsen F, Becker U, Henriksen JH. Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J Hepatol* 2003;39:24-31.
7. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006;119:S47-S53.
8. Hadengue A, Moreau R, Gaudin C, Bacq Y, Champigneulle B, Lebrec D. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis: a study of the response to acute blood volume expansion. *Hepatology* 1992;15:809-15.
9. Henriksen JH, Møller S, Schifter S, Abrahamsen J, Becker U. High arterial compliance in cirrhosis is related to elevated circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) and low adrenaline, but not to activated vasoconstrictor systems. *Gut* 2001;49:112-18.
10. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35:478-91.
11. Møller S, Søndergaard L, Møgelvang J, Henriksen O, Henriksen JH. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:472-78.

12. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006;12:837-42.
13. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9-15.
14. Garcia-Fernandez MA, Zamorano J. Doppler tissue imaging echocardiography. First Edition. Madrid, Mc Graw-Hill, 1998:p.1-5, p.7-44.
15. Popp R. High time for invasive assessment of regional ventricular diastolic ischemic dysfunction. *Circulation* 1995;91:552-61.
16. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49:268-75.
17. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 1989; 151:530-35.
18. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* 1994;20:1356-58.
19. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IAD, Hayes PC. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;26:326-32.
20. Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, Bonnevie O, Godtfredsen J. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984;54:852-55.
21. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:785-94.
22. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, Bolla GB, Roffi L, Failla M, Grassi G, Giannattasio C, Mancina G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131-37.
23. Bolognesi M, Sacerdoti D, Di Pascoli M, et al. Haeme oxygenase mediates hyporeactivity to phenylephrine in the mesenteric vessels of cirrhotic rats with ascites. *Gut* 2005;54:1630-36.
24. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A, Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:68-74.
25. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, Milicua JM, Jiménez W, Arroyo V. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-47.
26. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Ancellieri C, Ligabue A, Baraldini M, Gasbarrini G. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991;12:207-216.
27. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Cli Sci* 1999;97:259-67.
28. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:279-84.
29. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, Bolla GB, Roffi L, Failla M, Grassi G, Giannattasio C, Mancina G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131-37.
30. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, Meregaglia D, Nicolini A. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007;56:869-75.
31. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743-48.
32. Lewis FL, Adair O, Rector WG Jr: arterial vasodilatation is not the cause of increased cardiac output in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102:1024-29.
33. Wong F, Liu P, Tobe S, Morali G, Blendis L. Central blood volume in cirrhosis: measurement with radionuclide angiography. *Hepatology* 1994;19:312-21.