

# Hjerte-kredsløbs-dysfunktion ved leversygdom: cirrotisk kardiomyopati?

Overlæge Søren Møller & professor Jens H. Henriksen

H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Fysiologisk/  
Nuklearmedicinsk Afdeling, Afsnit 239

## Resumé

Eksperimentelle og kliniske studier tyder på tilstedeværelse af en latent hjerteinsufficiens med nedsat respons på standardbelastninger ved cirrose. Dette har ført til, at cirrotisk kardiomyopati er blevet foreslået som ny klinisk enhed. Denne er klinisk og patofysiologisk forskellig fra den alkoholiske kardiomyopati. Cirrotisk kardiomyopati indbefatter forandringer i hjertets kontraktilitet, *preload* og *afterload*, nedsat beta-adrenoceptor-funktion, G-protein-dysfunktion, defekt excitations-kontraktions-kobling og hos nogle patienter ledningsabnormiteter. Klinisk signifikant kardial dysfunktion og latent hjerteinsufficiens er til stede hos en stor del af cirrosepatienterne i sygdommens sene stadier. På nuværende tidspunkt kan ingen specifik behandling anbefales, og manifest hjerteinsufficiens hos patienter med cirrotisk kardiomyopati bør behandles som anden hjerteinsufficiens. Speciel opmærksomhed bør rettes mod belastende procedurer som kirurgi, shunt-implantation og levertransplantation. Effekt af betablokkerbehandling på hjertefunktion, forlænget QT-interval og mortalitet er emner for fremtidig forskning. Nyere behandlinger med anticytokiner vil måske vise sig at være relevant hos patienter med cirrotisk kardiomyopati.

Kendskabet til kardiovaskulær patofysiologi ved leversygdom er med udviklingen af en række nye diagnostiske modaliteter øget betragteligt i de seneste årtier. *Kowalski & Abelmann* [1] rapporterede som de første om, at patienter med cirrose har ændret systemisk kredsløb: øget hjerterefrekvens og minutvolumen, nedsat systemisk vaskulær modstand med lavt normalt arterielt blodtryk og forlænget QT-interval [2].

Blandt de faktorer, som bidrager til et hyperdynamisk kredsløb, er arteriolær vasodilatation, øget sympatikusaktivitet, øget cirkulerende blodvolumen og tilstedeværelse af arteriovenøse kommunikanter [3]. Endvidere har mange leverpatienter begrænset fysisk kapacitet, dyspnø og væskeretention [4].

I nye undersøgelser har man bekræftet tilstedeværelsen af nedsat myokardiekontraktilitet, hvilket har ført til, at cirrotisk kardiomyopati er blevet foreslået som ny klinisk enhed [5]. Mekanismerne bag denne tilstand er kun delvis forstået. Formålet med denne oversigt er at opsummere kliniske og patofysiologiske karakteristika ved kardial dysfunktion hos patienter med kronisk leversygdom.

## Det cirrotiske hjerte

### Myokardiemasse og hjertevolumina

Hos de fleste patienter med cirrose er myokardiemassen normal [6]. Der er dog rapporteret om øget venstre ventrikelmasse, og i et nyere eksperimentalt studie på portal hypertensive rotter blev venstre ventrikel fundet at være excentrisk hypertrofisk, direkte korrelerende til graden af den hyperdynamiske tilstand [7]. Venstre ventrikel og atrium er forstørret eller normalt stort på cirrosepatienter [8-10]. De højresidige volumina er reducerede, normale eller øgede [11].

### Intrakardiale tryk

I de fleste studier har man fundet, at trykket i højre ventrikel, lungearterie og venstre atrium er ved den øvre normale grænse (**Figur 1**). Leversygdommen per se synes ikke at afvige de intrakardiale tryk [12]. Imidlertid vil væskeretention med ascitesdannelse og øget blodvolumen påvirke de venøse tryk i opadgående retning [12]. Paracentese med fjernelse af ascitesvæsken sænker trykket i højre atrium, lungearterie og venstre atrium [13]. Reduceret *afterload* (reduceret systemisk vaskulær modstand, lavt arterielt blodtryk og øget arteriel kompliance) kan maskere et svigt af venstre ventrikel hos disse patienter [8, 14]. Venstre ventrikels slutdiastoliske tryk vil stige, og slagvolumen samt venstre ventrikels uddrivningsfraktion vil falde under fysisk belastning. Stigning i højre atrietryk, lungearterietryk og indkilet pulmonaltryk ses ved elevation af det arterielle blodtryk efter infusion af angiotensin, terlipressin eller octreotid [15] tydende på, at det habituel reducerede *afterload* kan maskere den kardiale dysfunktion ved cirrose. Infusion af plasmaprotein medfører yderligere stigning i minutvolumen, samtidig med at der ses stigning i de højresidige hjertertryk og det indkilede pulmonaltryk. Et nyere studie udført af *Forrest et al*, hvori peroral administration af adenosin-antagonisten theofyllin nedsatte trykket i højre og venstre atrium, kan tolkes i retning af, at adenosin kunne være involveret i den kardiovaskulære dysfunktion ved cirrose [16].

Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) anvendes hyppigt i behandlingen af blødende øsofagusvaricer og refraktær ascites. TIPS medfører umiddelbart stigning i *preload* på grund af højt splanknisk flow og yderligere stigning i minutvolumen. I flere studier har man vist, at den hyperdynamiske cirkulation og de kardiale tryk øges umiddelbart efter indsættelse af TIPS [17]. Minutvolumen og systemisk blodtryk tenderer dog mod normalisering 2-3 mdr. efter denne terapeutiske procedure, og enkelte forfattere har rapporteret om beskedne eller forbigående ændringer i de kardiale tryk efter indsættelse af TIPS. Tidligere anvendtes peritoneovenøs shunt

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Figur 1.** Hæmodynamiske forandringer i forskellige vaskulære gebeter hos cirrosepatienter i hvile.

<b>Systemisk cirkulation</b>
Plasmavolumen ↑
Blodvolumen ↑
Ikkecentralt blodvolumen ↑
Centralt og arterielt blodvolumen ↓ (→)
Minutvolumen (→) ↑
Arterielt blodtryk → ↓Hjertefrekvens ↑
Systemisk vaskulær modstand ↓
<b>Hjerte</b>
Venstre atrium-volumen ↑
Venstre ventrikel-volumen → (↑)
Højre atrium-volumen → ↑ ↓
Højre ventrikel-volumen → ↑ ↓
Højre atrium-tryk → ↑
Højre ventrikel, slutdiastolisk tryk →
Lungearterietryk → ↑
Lungekapillærindkilet tryk →
Venstre ventrikel, slutdiastolisk tryk → ↑
<b>Pulmonal cirkulation</b>
Pulmonalt blodflow ↑
Pulmonal vaskulær modstand ↓ (↑)

til behandling af refraktær ascites. Denne procedure medførte volumenoverfyldning, og en del patienter fik lungeødem, hvilket tyder på, at latent hjerteinsufficiens blev manifesteret ved det øgede *preload*, hvorfor disse procedurer må udføres med forsigtighed hos patienter med begrænset kardial reserve.

Samlet må det vurderes, at de fleste patienter med cirrose i ubelastet tilstand har normale eller næsten normale intrakardiale tryk. Ved belastning af hjertet: farmakologisk vasokonstriktion, fysisk arbejde eller øget portosystemisk shuntning ses patologisk kardial trykstigning. Dette bør tages i betragtning ved anvendelse af disse procedurer.

### Venstre ventrikel-dysfunktion

#### Systolisk dysfunktion

Reduceret centralt og arterielt blodvolumen og nedsat systemisk vaskulær modstand medfører deaktivering af arterielle baroreceptorer, øget sympatikusaktivitet, øget hjertefrekvens og minutvolumen [2, 3, 10, 18, 19]. Kredsløbet er overvejende hyperdynamisk, når patienten ligger ned, og minutvolumen kan normaliseres, når patienten rejser sig op [20]. I denne forbindelse er det interessant, at patienter med kompenseret cirrose og essentiel arteriel hypertension har normalt cirkulerende plasma renin [21]. *Laffi et al* [22] har for nylig beskrevet reduceret uddrivningsfraktion, efter at patienten rejste sig op, et resultat, der tyder på nedsat myokardialt respons på ortostase. Venstre ventrikelens uddrivningsfraktion hos patienter med cirrose er oftest normal i hvile, men efter arbejde stiger den signifikant mindre end hos matchede kontrolpersoner [8]. Aerob arbejdskapacitet og maksimal hjertefrekvens er lavere hos de fleste patienter med cirrose end hos raske [8, 23]. Den reducerede kardiale reserve er sandsynligvis forårsaget af en kombination af et nedsat frekvensrespons på arbejde, reduceret myokardial kontraktilitet og atrofi af skeletmuskulaturen med nedsat evne til iltekstraktion [3, 23].

Efter levertransplantation falder minutvolumen, og det arterielle blodtryk og den systemiske vaskulære modstand øges [24]. Levertransplantation er relateret til høj incidens af kardiovaskulære komplikationer, som også er en fremtrædende dødsårsag efter transplantation [25]. Identifikation af risikopatienter er forsøgt med dobutamin-stress-ekkokardiografi, med hvilken man dog ikke sikkert kunne forudsige perioperative og postoperative kardiovaskulære begivenheder [26].

#### Diastolisk dysfunktion

Spredt myokardial fibrose, hypertrofi og ødem kan øge stivheden i myokardiet samt resultere i nedsat fyldning af venstre ventrikel og diastolisk dysfunktion [5]. Øget plasmavolumen kan øge hjertets *preload* og således bidrage med permanent eller periodevis overfyldning med nedsat kontraktilitet til følge [11, 20]. Ved infusion af dextran ses begrænset kardial *preload*-reserve med nedsat evne til at tilpasse hjertets funktion til de varierende fyldningsforhold. Studier af venstre ventrikelens diastoliske fyldning ved cirrose understøtter opfattelsen af en subklinisk myokardial sygdom med diastolisk dysfunktion med nedsat E:A-ratio, som korrelerer med graden af leversygdom og væskere-tention. Endvidere er venstre atrium fundet forstørret [9]. *De et al* har for nylig beskrevet en sammenhæng mellem diastolisk dysfunktion og portal hypertension [27]. Diastolisk dysfunktion er i visse tilfælde en signifikant faktor i udvikling af hjerteinsufficiensen og kan være forløber for systolisk dysfunktion.

#### Ledningsforstyrrelser

Fluiditeten af plasmamembranen og funktionen af dens ionkanaler er påvirket ved cirrose [27, 28]. Der er ændret funktion af kalium-, calcium- og natriumkanaler i en række celler ved såvel eksperimentel som human cirrose. *Ward et al* [29] har for nylig vist nedsat kaliumstrøm i ventrikulære myocytter fra cirrotiske rotter med forlænget QT-interval. Et forlænget QT-interval er tidligere rapporteret hos patienter med leversygdom, og arytmier og pludselig hjertedød forekommer [1, 30]. For nylig beskrev *Bernardi et al* i et større cirrosestudie forlænget QT-interval, som var signifikant relateret til leversygdommens sværhedsgrad, højt cirkulerende plasma-noradrenalin og nedsat overlevelse. Forlænget QT-interval kan forkortes ved forbedret leverfunktion, f.eks. efter transplantation. Det forlængede QT-interval hos cirrosepatienter er mest sandsynligt et led i den cirrotiske kardiomyopati. Fremtidige patofysiologiske og kliniske studier må vise den potentielle prognostiske og terapeutiske betydning af dette fund.

#### Ekstrakardiale faktorer

##### Autonom dysfunktion

Kardiovaskulære refleksundersøgelser har vist såvel sympatisk som parasympatisk autonom dysfunktion afhængig af graden af leversygdom [31]. Den præcise lokalisering af den autonome dysfunktion kendes ikke, men den er formentlig såvel central som perifer (**Figur 2**).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Det væsentligste stimulus for den sympatiske overaktivitet er baroreceptordeaktivering på grund af det lave arterielle blodtryk samt volumenreceptormedieret stimulation på grund af reduceret centralt og arterielt blodvolumen [3, 32]. Det sympatiske respons på isometrisk arbejde er nedsat hos mange patienter med cirrose. I lighed hermed er blodtryk-responset ved ortostase abnormt på grund af nedsat barorefleksfunktion [22]. Herudover ses abnorm kardiovaskulær respons på farmakologiske stimuli (angiotensin II, noradrenalin og vasopressin) [33].

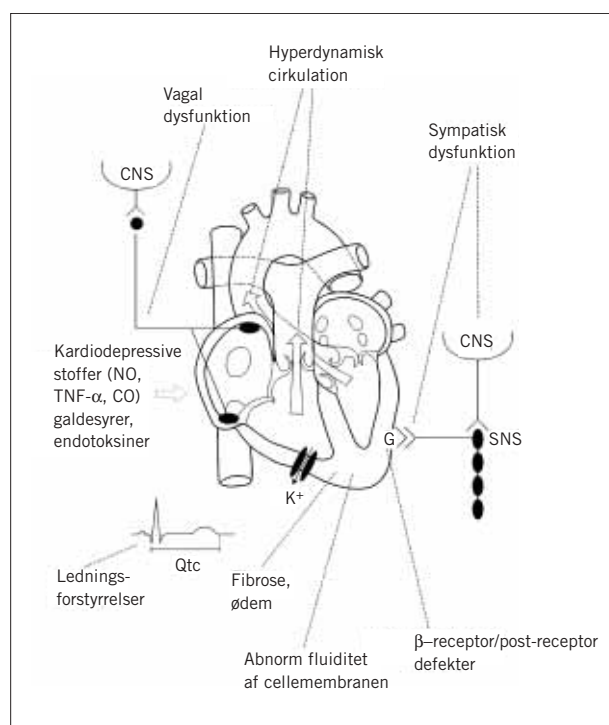
Øget sympatikustonus med øget cellulær eksposition for noradrenalin i længere perioder vides at forårsage myokardial beskadigelse og nedsat beta-adrenerg funktion. Forekomst af øget cirkulerende kardial troponin I tyder på, at hjertemuskelbeskadigelse er til stede hos nogle patienter med cirrose. Studier af dyremodeller har vist nedregulering med reduceret beta-adrenerg receptordensitet på hjertemuskelceller og nedsat sensitivitet af disse receptorer [5]. Nyere studier tyder på, at den kardiale dysfunktion ved eksperimentel cirrose helt eller delvis skyldes kombination af receptor- og postreceptordefekter. *Ma et al* [34] har rapporteret om nedsat funktion og ekspression af de kardiale G-proteiner ved eksperimentel cirrose, og *Zavec et al* [35] fandt kompromitteret excitations-kontraktions-kobling på rotter med portal hypertension. Nedsat beta-adrenerg signaltransduktion er således formentlig et vigtigt element i patogenesen af den cirrotiske kardiomyopati.

I studier udført af *Dillon et al* [36] har man understreget tilstedeværelsen af vagal dysfunktion. *Jane et al* fandt nedsat muskarint respons i cirrotiske rottehjerter. Dette var ikke forårsaget af nedregulering af muskarine receptorer, men formentlig betinget af en postreceptordefekt. Endelig kunne ændringer i den muskarine funktion være kompensatoriske, og øget aktivitet i det parasympatiske nervesystem kan ikke antages at være nogen væsentlig faktor i genesen af cirrotisk kardiomyopati.

### Kardiodepressive substanser

Alkoholisk kardiomyopati er en velkendt årsag til reduceret funktion af venstre ventrikel hos alkoholikere med eller uden leversygdom [37]. Adskillelsen mellem alkoholisk og cirrotisk kardiomyopati kan være vanskelig, men patogenesen af disse to tilstande er forskellig [23]. Ved alkoholisk kardiomyopati er venstre ventrikel ydeevne reduceret på grund af kompromitteret proteinsyntese af kontraktile proteiner og dannelsen af immunologiske forbindelser mellem kardiale proteiner og acetaldehyd [38]. Tilstedeværelsen af antistoffer mod disse vil formentlig kunne anvendes diagnostisk ved denne type hjertesygdom. Det væsentligste karakteristikum for den cirrotiske kardiomyopati er den reducerede beta-adrenerge receptorfunktion, dysfunktion af myocytmembranen, det øgede minutvolumen og forlængede QT-interval.

Andre potentielle mekanismer, der indgår i den kardiale dysfunktion ved cirrose, er produktion af kardiodepressive



**Figur 2.** Potentielle patofysiologiske elementer i udvikling af cirrotisk kardiomyopati. CNS: centralnervesystemet; CO: kulmonoxid; NO: kvælstofilte; QT<sub>c</sub>: det frekvensjusterede QT-interval; SNS: sympatisk nervesystem; TNF- $\alpha$ : tumornekrosefaktor- $\alpha$ ; CN<sub>P</sub>: G-proteiner involveret i videreførelse af beta-receptorens signal; K<sup>+</sup>: kaliumpionkanal.

substanser som endotoksiner, endoteliner, cytokiner, kvælstofilte (NO), kulmonoxid (CO) og galdehyder. I en dyremodel observerede *van Obbergh et al*, at nedsat kardial funktion kan være forbundet med NO-systemet. I et nyere studie af effekten af L-arginin-infusion på patienter med cirrose, steg trykket i højre atrium, a. pulmonalis og det indkilede pulmonalstryk [39]. Kulmonoxid er muligvis også involveret i den vaskulære hyporeaktivitet og nedsatte myokardiekontraktion ved cirrose. *Liu et al* fandt øgede kardiale cytokiner (tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  og interleukin 1b) hos galdevejsligerede rotter. Øget plasmakoncentration af interleukin-6, interleukin-8 og TNF- $\alpha$  ved dekompenseret cirrose kan tyde på, at proinflammatoriske signaler er involveret i patogenesen af kardial dysfunktion [40]. For nylig har behandling med betablokkere vist sig at nedsætte plasmakoncentrationen af interleukin-6 og TNF- $\alpha$  på patienter med dilateret kardiomyopati. Anticytokinbehandling tilstræber at hæmme neuroendokrin- og cytoaktivitet, og disse behandlinger vil måske også vise sig at være potentielt relevante ved behandling af cirrotisk kardiomyopati.

*Ma et al* [40] viste for nylig, at hjertefunktionen er nedsat ved eksperimentel cirrose med forskellige grader af icterus. Mekanismen i denne model synes at være en blokade af adenylcyklasen.

Der er nu patofysiologisk og klinisk evidens for, at cirrotisk kardiomyopati adskiller sig fra alkoholisk kardiomyopati. Cir-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

rotisk kardiomyopati optræder hyppigt ved såvel ikkealkoholisk som alkoholisk levercirrose.

**Konklusion**

Hjertesygdomme kan afficere leveren med udvikling af eksempelvis cirrhosis cardiac, og leversygdomme kan afficere hjertet med udvikling af cirrotisk kardiomyopati. Fra et funktionelt synspunkt er hjertet ved cirrose på samme tid hyperdynamisk og dysfunktionelt. Eksperimentelle og kliniske studier tyder på tilstedeværelse af en latent hjerteinsufficiens med nedsat respons på standardbelastninger ved cirrose. Dette har givet anledning til introduktion af en ny klinisk enhed: cirrotisk kardiomyopati. Cirrotisk kardiomyopati er klinisk og patofysiologisk forskellig fra alkoholisk kardiomyopati. Cirrotisk kardiomyopati indbefatter forandringer i hjertets kontraktilitet, *pre-load* og *afterload*, nedsat beta-adrenoceptor-funktion, G-proteindysfunktion, defekt excitations-kontraktions-kobling og hos nogle patienter ledningsabnormiteter. Klinisk signifikant kardial dysfunktion og latent hjerteinsufficiens er til stede hos en stor del af cirrosepatienterne i sygdommens senere stadier. På nuværende tidspunkt kan ingen specifik behandling anbefales, og manifest hjerteinsufficiens hos patienter med cirrotisk kardiomyopati bør behandles som anden hjerteinsufficiens med diuretika og forsigtig reduktion i *afterload*. Kardiale glycosider kan ikke forventes at være af væsentlig værdi ved cirrotisk kardiomyopati. Speciel opmærksomhed bør rettes mod belastende procedurer som kirurgi, shunt-implantering og levertransplantation. Effekt af betablokkerbehandling på hjertefunktion, forlænget QT-interval og mortalitet er emner for fremtidig forskning. Nyere behandlinger med anticytokiner vil måske vise sig at være relevante hos patienter med cirrotisk kardiomyopati.

Korrespondance: Jens H. Henriksen, Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk Afdeling 239, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.  
E-mail: jens.h.henriksen@hh.hosp.dk

Antaget: 8. juli 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

- Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32:1025-33.
- Groszmann RJ. Vasodilatation and hyperdynamic circulatory state in chronic liver disease. I: Bosch J, Groszmann RJ, eds. *Portal hypertension. Pathophysiology and treatment*. Oxford: Blackwell, 1994:17-26.
- Henriksen JH, Møller S, Ring-Larsen H et al. The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol* 1998;29:328-41.
- Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1701-7.
- Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451-9.
- Ahmed SS, Howard M, Hove W et al. Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy – myth or fact? *JACC* 1984;3: 696-702.
- Perello A, Insete J, Godoy A et al. Cardiac structure and function in experimental intra-hepatic portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32:65.
- Kelbæk H, Eriksen J, Brynjolf I et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984;54:852-5.
- Rector WG Jr, Adair O, Hossack KF et al. Atrial volume in cirrhosis: relationship to blood volume and plasma concentrations of atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1990;99:766-70.
- Kiszaka-Kanowitz M, Henriksen JH, Hansen EF et al. Effect of terlipressin on blood volume distribution in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroent* 2004;39:486-92.
- Møller S, Søndergaard L, Møgelvang J et al. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:472-8.
- Meng HC, Lin HC, Tsai YT et al. Relationships between the severity of cirrhosis and haemodynamic values in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:148-53.
- Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579-86.
- Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F et al. Arterial compliance in patients with cirrhosis. *Am J Physiol* 2001;280:G594.
- Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E et al. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997;26:621-7.
- Forrest EH, Bouchier IAD, Hayes PC. Acute effect of low dose theophylline on the circulatory disturbances of cirrhosis. *Gut* 1997;40:139-44.
- Rössle M, Ochs A, Gülberg V et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-7.
- Henriksen JH, Bendtsen F, Sørensen TIA et al. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989;97:1506-13.
- Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;109:1917-25.
- Bernardi M, Fornale L, Dimarco C et al. Hyperdynamic circulation of advanced cirrhosis: reappraisal based on posture-induced changes in hemodynamics. *J Hepatol* 1995;22:309-18.
- Gentilini P, Romanelli RG, Laffi G et al. Cardiovascular and renal function in normotensive and hypertensive patients with compensated cirrhosis: effects of posture. *J Hepatol* 1999;30:632-8.
- Laffi G, Barletta G, Lavilla G et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:891-8.
- Grose RD, Nolan J, Dillon JF et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:326-32.
- Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S et al. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. *Hepatology* 1999;30:58-64.
- Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:44-52.
- Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1180-8.
- De BK, Majumdar D, Das D et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Hepatol* 2003;39:315-9.
- Liu HQ, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:600-8.
- Ward CA, Ma Z, Lee SS et al. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol* 1997;273:G537-44.
- Day PC, James FWO, Butler JT et al. Q-T prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993;341:1423-8.
- Trevisani F, Sica G, Mainqua P et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1999;30:1387-92.
- Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. I: Arroyo V, Gines P, Rodes J et al, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell, 1999:307-29.
- Møller S, Hansen EF, Becker U et al. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000;20:51-9.
- Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996;110:1191-8.
- Zavec JH, Bueno O, Maloney RE et al. Cardiac excitation-contraction coupling in the portal hypertensive rat. *Am J Physiol (Gastrointest)* 2000;279:G28-39.
- Dillon JF, Nolan J, Thomas H et al. The correction of autonomic dysfunction in cirrhosis by captopril. *J Hepatol* 1997;26:331-5.
- Fernandez-Sola J, Estruch R, Grau JM et al. The relation of alcoholic myopathy to cardiomyopathy. *Ann Int Med* 1994;120:529-36.
- Harcombe AA, Ramsay L, Kenna JG et al. Circulating antibodies to cardiac protein-acetaldehyde adducts in alcoholic heart muscle disease. *Clin Sci (Colch)* 1995;88:263-8.
- Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:377-82.
- Ma ZH, Zhang YK, Huet PM et al. Differential effects of jaundice and cirrhosis on beta-adrenoceptor signaling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1999;30:485-91.