

Preload Rezervinin Ekstrakardiyak Anormallikleri

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu, Otonomik Disfonksiyon ve Karaciğer Hastalığı ile Kalp Yetersizliğinde Egzersiz Sınırlamasının Altında Yatan Mekanizmalar

Özet- Egzersiz performansına yönelik kardiyak sınırlamaların çoğu artık iyi tanımlanmış olsa da, egzersiz performansına yönelik ekstrakardiyak sınırlamalar daha az tanınmakla birlikte yine de önemlidir. Kardiyak ön yük rezervindeki anormalliklerin, egzersiz kısıtlamalarının yeterince tanınmayan ancak yaygın bir nedenini temsil ettiğini öneriliyor. Ayrıca korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve pelvik venöz kompresyon/obstrüksiyon sendromları (örn. May-Thurner) gibi birbirinden farklı görünen durumlar arasında mekanik bağlantıların var olduğu da ileri sürülüyor. Preload rezervindeki ekstrakardiyak anormalliklerin, bu ve diğer hastalık durumlarının altında yatan majör patofizyolojik mekanizma olarak hizmet ettiği sonucuna varıldı.

Başlarken

Sağlıklı yetişkinlerde egzersiz sırasında kalp debisi yaklaşık 5 kat ve atletlerde yaklaşık 8 kat artar¹. Egzersiz sırasındaki bu adaptasyonlara ağırlıklı olarak otonom sinir sistemindeki değişiklikler; - başlıca (a) hem sempatik aktivitedeki artışlar ve parasempatik tonusun geri çekilmesinin aracılığıyla, (b) hem kardiyak hem de ekstrakardiyak mekanizmaları içerir. Kalp debisinin artmasına neden olan kardiyak bileşenler, hem kalp hızı hem de atım hacmindeki artışları içerir. Egzersiz sırasındaki kardiyak debi artışının önemli bir kısmına, vasküler sistemdeki ayarlamalar nedeniyle venöz dönüşün artmasına yol açan ekstrakardiyak mekanizmalar aracılık eder ve böylece Frank-Starling ilişkisinden yararlanılarak kardiyak debi artar².

Artırılmış venöz dönüş yoluyla kalp debisindeki artış, ön yük rezervi olarak adlandırılır .

Vasküler sistem, intravasküler kan hacmi için hem kanal hem de rezervuar görevi görür. Arterler ile karşılaştırıldığında, venler daha ince duvarlıdır ve çok daha gerilebilir, damar içi kan hacminin yaklaşık %70'ini depolar ([Figür 1](#))³. Bu nedenle, damarlar arteriyel sistemden daha büyük bir kapasitansa sahiptir ([Tablo](#)). İntravasküler kan hacminin büyük bir kısmı, başta karaciğer, dalak ve bağırsak olmak üzere, iç organların vasküler açıdan zengin organlarında bulunur⁴⁻⁷. Toplam kan hacminin yaklaşık %20 ila %30'u splanchnik bölgede bulunur.

Tablo. Temel Terimlere Genel Bakış

Terimler	Açıklama
Stressiz (Unstressed) Volum	Vasküler yapıların elastik duvarlarında gerilimin ortaya çıktığı, kan damarlarını doldurmaya yeterli hacim. İstirahat halindeki toplam kan hacminin yaklaşık %70-75'i.
Stresli (Stressed) Volum	Damar duvarlarını geren hacim, toplam kan hacminin yaklaşık %25-30'u.
Kapasite (Capacitance)	Kapasitans, vasküler düz kasların kasılması veya gevşemesi ile değiştirilebilir.
Uyum (Compliance)	Uyumluluk, transmural gerilim basıncındaki (ΔP) bir değişiklikten kaynaklanan hacimdeki değişimin (ΔV) oranıdır veya $\Delta V/\Delta P$.
Ön-Yük (Preload) rezervi	Atım hacmi ve kalp debisinin egzersiz gibi talepteki akut değişikliklere uyum sağlamasına izin veren ana mekanizma.

Hem hayvanlardan hem de insanlardan elde edilen veriler, splanknikten santral bölmeye kan kaymasının kardiyak ve merkezi vasküler hemodinamiği önemli ölçüde değiştirebileceğini ve bunun da ön yük ve kardiyak debide yükselmelere yol açabileceğini göstermektedir^{4,5,7}. Arterlere benzer şekilde, damarlar düz kaslara sahiptir ve insan vücudunun belirli bir damar yatağının kapasitesinin düzenlemesini sağlayan otonomik sinirler tarafından innerve edilir. Ancak düz kas miktarı, yoğunluğu adrenerjik innervasyonların ve bireysel damarların adrenerjik reseptörlerinin tipi (alfa 1'e karşı beta 2), kısmen otonomik olarak kontrol edilen cevaplara katılım derecelerini yansıtacak şekilde büyük ölçüde değişir⁸⁻¹⁰.

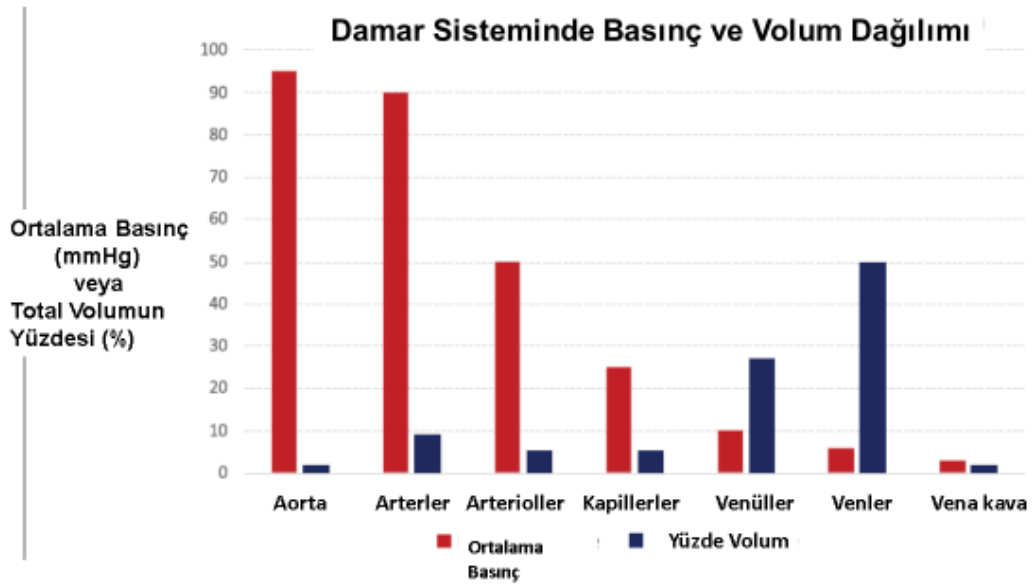
- Splanknik vasküler bölme, adrenerjik sinir uçlarıyla benzersiz ve yoğun bir şekilde innerve edilir; bu, merkezi/ santral damarlar (örneğin, vena kava), periferik damarlar (ekstremiteler kasları) veya deri ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha fazladır¹¹. Venöz yatağın kapasitesi aktif olarak değişebilir veya pasif olarak ve tüm bölümleri aynı derecede veya aynı anda etkilemek zorunda değildir. Venöz kapasitede pasif değişiklikler, prekapiller direnç değişikliklerinin (arteriyel vazokonstriksiyon) bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Splanknik arteriyel vazokonstriksiyon, venöz havuza girişi azaltır. Venöz daralmaya benzer şekilde, arteriyel daralma otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır.

Splanknik vasküler bölmenin arteriyel perfüzyonundaki bir azalma (örn. egzersiz sırasında), kanın splanknik venlerden merkezi dolaşıma etkili bir şekilde translokasyonu ile sonuçlanır, böylece kardiyak ön- yük artar. Ayrıca, üzerine eğilme ile ¹² (aktif) veya yağ dokusuyla (pasif) harici kompresyon vasküler kapasitansı azaltır¹³.

- Splanknik vaskülatür üzerindeki dış kompresyonun derecesi, mesane basıncının transdüksiyonu yoluyla karın içi basıncın ölçülmesiyle tahmin edilebilir.
- Obezite (özellikle visseral) artmış intraabdominal basınç ile ilişkilidir (obezlerde 9-14 mmHg, obez olmayanlarda 5-7 mmHg)¹⁴.
- Eksternal vasküler kompresyon, splanknik kan hacminde azalma ile estriktif vasküler fizyolojiye yol açabilir, böylece kan hacminin merkezi (torasik) dolaşıma yeniden dağılımına yol açar. Yüksek karın içi basınç, sistemik hipertansiyon^{15,16} gibi obezite gibi bir dizi komorbidite ile ilişkilidir ve kilo verme ameliyatı, karın içi basınçlarda bir azalma ile sonuçlanır (önce: 12,5±1,5 mm Hg; sonra: 7,4±0,7 mm Hg)¹⁷.

Eksternal vasküler kompresyon, splanknik kan hacminde azalma ile kısıtlayıcı vasküler fizyolojiye yol açabilir, böylece kan hacminin merkezi dolaşıma yeniden dağıtılmasına yol açar.

Yerçekimi kuvvetleri (yani dik duruş) ise intratorasik kan hacmini splanknik bölmeye ve alt ekstremitelere çekerek azaltır. Venöz kapasitede aktif değişiklikler, sırasıyla kanın ilgili venöz yataktan merkezi dolaşıma veya kan havuzuna aktif olarak atılmasına yol açan damar kasılması ve gevşemesi nedeniyle meydana gelir. Venöz ton, nörohormonal mekanizmalar, özellikle sempatik sinir sistemi ve ayrıca anjiyotensin II gibi dolaşımdaki maddeler tarafından belirlenir^{18,19}.



Figür 1. Kan hacmi dağılımı, her vasküler bölme içindeki basınç

EGZERSİZ— ÖN YÜK REZERVİNİN ROLÜ

Sağlıklı yetişkinlerde fiziksel aktivite sırasında, kalp debisinin artması, büyük ölçüde bacaklardan ve karın bölgesinden kalbe doğru kan hacminin toplanmasına bağlıdır.

- Venöz basınçtaki küçük değişiklikler bile, venöz ağacın belirgin kapasitansı nedeniyle ön- yük geri dönüşündeki önemli değişikliklerle ilişkilidir^{21,22}.
 - Bu, kalp ön yükü ve kalp debisinin Frank-Starling ilişkisine uygundur ve düşük-normal dolum basınçları aralığı için geçerlidir. Bu aralıkta, Frank-Starling eğrisindeki basınç/kardiyak debi ilişkisi 'dik' bir ilişki gösterir.
 - Venöz dönüşte paralel bir artışın olmaması durumunda, artmış kalp hızı ve kontraktilite tek başına kardiyak debide minimum artışa veya hiç artışa neden olmaz^{21,23}.
- Egzersize yanıt olarak, '**stresli kan hacmi**'nin hem aktif hem de pasif olarak toplanması vardır, bu da egzersizin başlamasından saniyeler ile dakikalar içinde kalp debisinin artmasına neden olur.

İskelet kaslarında arteriyel vazodilatasyon ile birlikte ekstremitelerde ve karında venöz vasküler tonus artışı oluşur. Venöz vazokonstriksiyon, arteriyel (ve kardiyopulmoner) barorefleks ve kemorefleks aracılı sempato-aktivasyon yoluyla indüklenir²⁴. Ayrıca, splanknik bölmeye prekapiller kan akışındaki bir azalma, splanknik kan hacminin paralel akışı göz önüne alındığında abdominal kan birikmesini en aza indirir. Daha yüksek adrenerjik innervasyon/ reseptör yoğunluğu nedeniyle splanknik kan rezervuarının toplanması, otonomik refleks kontrolüne ekstremiteler damarlarına göre çok daha duyarlıdır⁸⁻¹¹. Ek bir sempatik aktivasyon ve parasempatik geri çekilme mekanizması, iskelet kasını çalıştırırken "mekano-reseptörler" tarafından tetiklenen sözde "egzersiz-presör" refleksidir.

 - Santral kan hacmi artışına, egzersiz yapan kaslar ve venöz kompresyon ve zorlu solunum ve abdominotorasik pompa kuvvetlerinin etkisinin bir sonucu olarak artan karın içi basınç yardımcı olur²⁵.

5 sağlıklı yetişkinde indikatör dilüsyon tekniği kullanılarak dolaşım splanknik kan hacmi 1160 mL olarak hesaplandı ve hafif sırtüstü egzersizle 760 mL'ye (%34) düşürüldü⁶. Radyodilüsyon tekniğini kullanan bir çalışma, farklı bölmelerden bölgesel kan hacmindeki nispi değişiklikleri ve birbirine göre kan kaymalarının zamanlamasını ölçmüştür: Kan hacminin bacaklardan ilk kaymasını (%23 kan hacmi azalması), splanknik bölmeden göğse (%19) kan akışı izledi²⁶. 'Stresli' kan hacminin egzersizle artırılması, torasik kan hacminde ortalama %38'lik bir artışla sonuçlanır. Alt ekstremitelerdeki toplam kan hacmi, splanknik kan hacminin yaklaşık üçte biri kadardır²⁷.

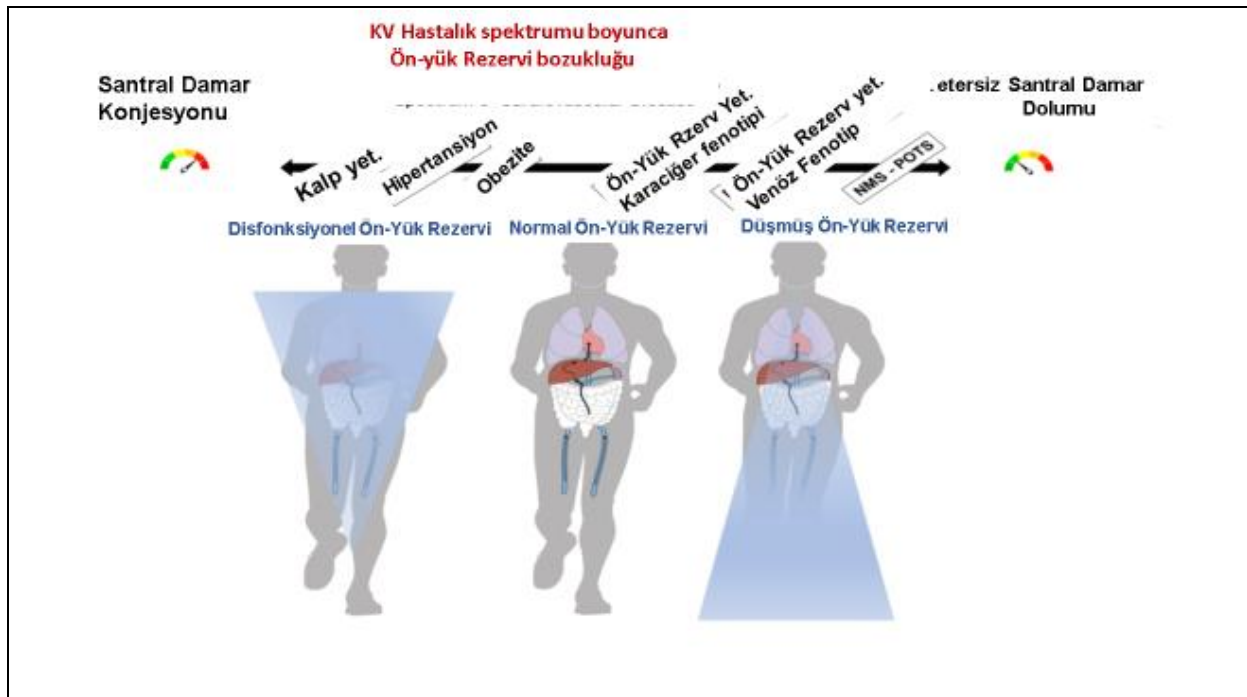
Bu nedenle, splanknik kan hacmindeki toplam yüzde daha küçük azalmaya rağmen, yer değiştiren kan hacmi miktarı, mutlak terimlerle değerlendirildiğinde daha fazladır.

- Egzersiz sırasında kalp debisi artışlarına ön- yük rezervinin faza bağlı bir katkısı olduğu da görülmektedir. Artan ön yük, SV diyastol sonu hacmindeki erken artışlarla gösterildiği gibi, atım hacmindeki egzersiz ile erken artışların ana belirleyicisidir².

- Egzersizin sonraki aşamalarında, azalan diyastolik dolum süresi ve muhtemelen azalan ön yük rezervinin bir sonucu olarak SV diyastol sonu hacmi tekrar düşer.
- **Özetle**, egzersiz sırasında, refleks aracılı aktif kan hacmi alımı ve iskelet kaslarının ve abdominotorasik pompanın pompalama eylemi venöz dönüşü artırır ve birkaç önemli adaptasyonun gerçekleşmesine izin verir: (1) artan santral hacim ve dolum basınçları; (2) pulmoner perfüzyonu sürdürmek veya artırmak; ve (3) aktif kaslardaki dilate arter yatakları için ek kan sağlamak. Egzersiz yapan kasın yeterli arteriyel perfüzyonu, venöz kapasitans hacminin sağlanmasını ve atım s hacminde kardiyak ön- yükü bağlı artışları gerektirir. *Artırılmış kardiyak debi artırılması için gerektiren koşullar sırasında alınan bu ek ön- yük, “ön- yük rezervi” olarak adlandırılır.*

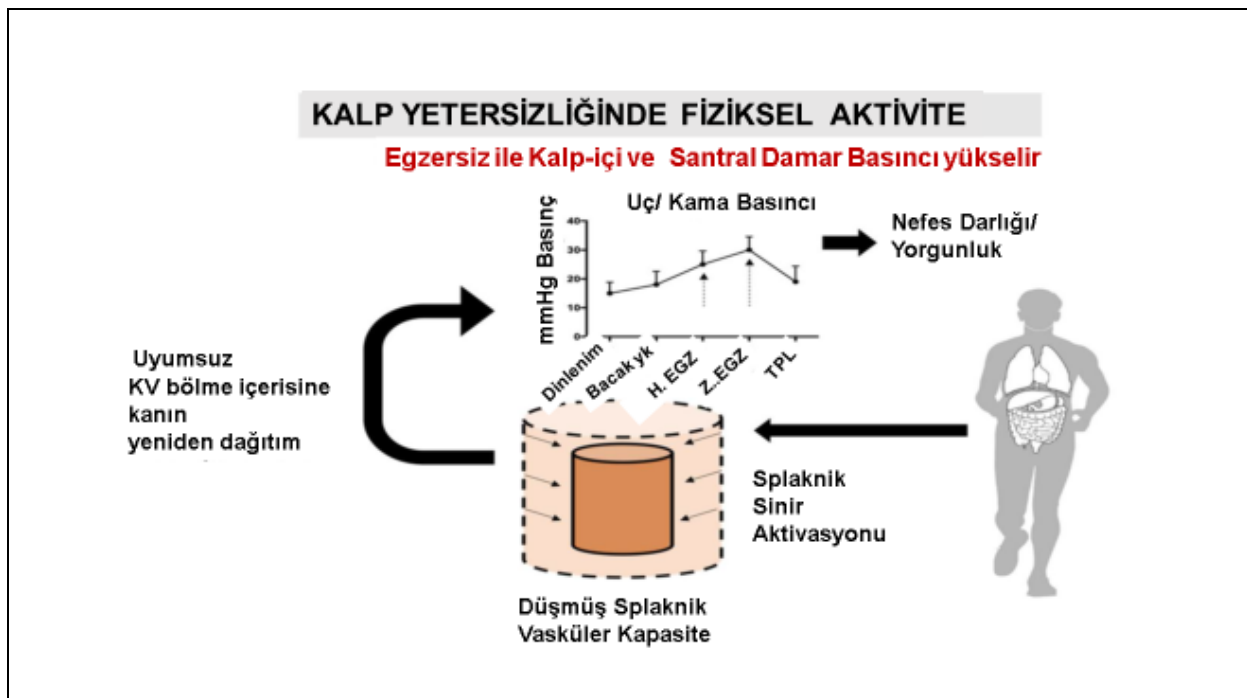
HASTALIK DURUMLARINDA ÖN- YÜK REZERVİ

Egzersiz ve yerçekimi stresi sırasındaki normal fizyolojinin ötesinde, ön- yük rezervinin aktif ve pasif regülasyonunun bozulduğu hastalık durumlarında venöz kapasitans yataklarının önemi muhtemelen önemlidir. İlgili hastalıkların, venöz rezervuarlardan kan hacminin gereğinden fazladan az alınmasına kadar geniş bir yelpazede değiştiğini tahmin ediliyor ([Figür 2, Figür 3](#)).



Figür 2. Kardiyovasküler hastalık spektrumunda ön yük rezervi kavramı. Ön- yük rezervinin önerilen iki aşırı ucu sunulmuştur. Solda artan damar ile ilgili konjesyon durumunu gösterir. Bu durumun, özellikle santral venöz bölme^{28,29} ve venöz rezervuarlarda azalan vasküler kapasitans tarafından yönlendirildiği varsayılmaktadır.^{30,31} Bu etkiler, kardiyak performans için zararlı olan merkezi venöz bölmeye aktif ve pasif hacim yeniden dağılımı tarafından yönlendirilir. Sağda vasküler yetersiz dolum vakası sunulmaktadır. Egzersiz kısıtlaması, kanın venöz rezervuarlarda birikmesi veya mekanik obstrüksiyon (transhepatik veya majör venöz obstrüksiyon) nedeniyle harekete geçilememesiyle sağlanır. Buradaki amaç, hacmin yeniden dağılımına ilişkin basit bir kavram göstermektir, ancak gerçek kan hacmi bir hastalık durumu arasında ve bir hastalık durumu içinde önemli ölçüde değişebilir³².

Kısaltmalar: NMS- Neurally mediated syncope; POTS- Postural orthostatic tachycardia syndrome; rezerv yet- rezerv yetersizliği.



Figür 3. Kalp yetmezliğinde egzersize bağlı basınç yükselmesi kavramı.

Kısaltmalar: Bacak yk-Bacakların yükseltilmesi; H.EGZ- Hafif egzersiz; Z. EGZ- Zirve egzersiz; TPL- Toparlanma.

Bozulmuş Ön Yük Rezervi—Otonomik Disfonksiyon

Bozulmuş ön- yük rezervi ile karakterize edilen hastalık durumları, belki de kavramsallaştırması en kolay olanlardır.

- Bu bozukluklar genellikle otonomik disfonksiyon olarak etiketlenir ve nöral aracılı senkop, vazovagal senkop ve postural ortostatik taşikardi sendromu gibi teşhisleri içerir.
- Sırtüstü pozisyonundan ayakta pozisyona geçişin ardından, yerçekimi kanı göğüs kafesinden diyaframın altına kaydırır (splanknik >> alt ekstremiteler)^{33,34}. Ön yük rezerv mekanizmalarının dolum hacmindeki hidrostatik düşüşü telafi etmedeki başarısızlığı, kardiyak dolum hacmi ve basınçlarında bir düşüşe neden olur ve bunun sonucunda ortostatik stres sırasında kardiyak debi artışının olmaması, serebral yetersiz perfüzyon semptomlarına neden olabilir.

Venöz rezervuarın aktif alımının/toplanmasının yokluğunda, egzersiz gibi ön yükün daha fazla artırılmasını gerektiren koşullar hipotansiyon ile ciddi şekilde sınırlanabilir^{35,36}. Toplam kan hacmini artırmaya veya splanknik (ve daha düşük bir dereceye kadar alt ekstremit venöz) kapasitesini sınırlamaya yönelik karşı önlemler ortostatik semptomları önleyebilir veya azaltabilir³⁷.

- Venöz göllenmeyi azaltmak için potansiyel önlemler arasında kompresyon çorapları, abdominal bağlayıcılar ve hatta splanknik vasküler kapasitesini aktif olarak azaltmak için "splanknik sinirlerin nöromodülasyonu girişimleri" yer alır³⁸. Klinik olarak bu tavsiyeler, eğimli/'devrilen'- masanın (tilt-table)'in neden olduğu senkopu iyileştirmek için tek başına kardiyosentrik müdahalelerin yaygın başarısızlığıyla desteklenir³⁹.

Kalp Yetersizliğinde Bozulmuş Venöz Kapasite ve Ön- Yük Rezervi: Volumu Yeniden Dağıtma Görüşü

Kalp yetersizliği, genellikle yapısal kardiyak anormalliklerin varlığında dinlenme veya egzersizle ilişkili semptomlarla karakterizedir. KY'ye anormal arteriyel ve venöz kapasite eşlik eder ve en azından kısmen anormal barorefleks ve kemorefleks fonksiyonu ile ortaya çıkan sempato-aktivasyon tarafından yönlendirilir^{29,40,41}.

- Köpeklerde deneysel olarak indüklenen akut HF, artan SV diyastol sonu basıncının kabaca %80'inden sorumlu olan derin barorefleks aracılı venokonstriksiyona yol açarken, SV işlev bozukluğu, artan SV diyastol sonu basıncının yalnızca %20'sinden sorumludur^{31,42}. KY'de, venokonstriksiyona bağlı olarak yükselen SV diyastol sonu basıncı, kalbin genellikle Starling eğrisinin aşağı eğiminde çalıştığı gerçeğine dayanarak, atım hacminde artıştan ziyade düşüşe neden olabilir⁴³. Araştırmacılar (Burkhoff ve Tyberg)⁴⁴, KY hastalarında kardiyovasküler hemodinamiğe bir modelleme yaklaşımı kullanarak, SV kontraktil gücünün %50 azalmasıyla arteriyel basıncın düştüğünü ve kama basıncının 12'den ≈15 mmHg'ye yükseldiğini gösterdi.
 - Kalp hızındaki ve toplam periferik dirençteki bir artış, kalp debisini ve arteriyel basınçları düzeltti, ancak kama basıncı yükselmedi.

- Sol taraflı dolum basınçlarında önemli bir artışla sonuçlanan tek müdahale, ağırlıklı olarak venöz tonustaki artışlardan kaynaklanan artan kardiyak ön- yük ile birlikte 'stresli' kan hacmindeki bir artışı.
- Simüle edilmiş venöz konstriksiyon yoluyla 'stressiz' kan hacmindeki azalma (%15-%20), kama basıncını 12 ila 15 mmHg olan başlangıç çizgisinden >25 mmHg'ye yükseltti. Perikardın kısıtlayıcı işlevi bu fizyolojide ek bir rol oynayabilir⁴⁵.

KY'de splanknik vasküler kapasitede azalma^{46,47}. muhtemelen egzersiz intoleransı semptomlarına katkıda bulunur ve dekompanasyonu teşvik eder⁴⁸⁻⁵³. Bozulmuş bir vasküler rezervuar, sıvı geçişlerini tamponlayamaz ve sıvının splanknik vasküler bölmeden merkezi torasik bölmeye akut veya kronik olarak atılmasına aktif olarak katkıda bulunur. KY'de splanknik vasküler kapasitesinin azaldığına dair kanıtlar, HF'nin prelinik modellerinde tekrar tekrar gösterilmiştir^{31,42}. KY'li insanlarda, toplam kan hacmi fazlalığı durumunda splanknik kan hacminin azaldığına dair direk kanıt, 1950'lerde 12 hastadan alınan bir raporla sınırlıdır⁴⁶. Birçok KY hastasının hemodinamiği dinlenimde normaldir⁵⁴. ancak egzersize derinden anormal hemodinamik yanıt dolum basınçlarında hızlı ve belirgin yükselme ile karakterizedir^{51,52}.

- Splanknik kan hacminin santral dolaşıma yeniden dağılımı KY'de pulmoner ve sol kalp basınçlarında ani artışlara neden olabilir.^{44,48,49}
- Splanknik vasküler kapasites (depolama alanı) için ana düzenleyici sistem, hem arteriyel hem de venöz yatakların vasküler tonusunu kontrol eden çölyak pleksustan kaynaklanan postgangliyonik sempatik lifler grubudur. Bu postgangliyonik sempatik lifler, splanknik sinirler aracılığıyla hareket eden pregangliyonik sempatik liflerden girdi alır^{55,56}.
- Splanknik sinirlerin aktivasyonu, hayvanlarda ve insanlarda vazokonstriksiyona ve splanknik kapasitesinin azalmasına neden olarak kan hacmini santral dolaşıma çeker^{4,38,55}. Sinyali splanknik yataklara yayılarak, bir
- splanknik sempatik aktivitenin azaltılması hedeflenğinde, istirahat ve eforla kardiyopulmoner konjesyonu olan KY hastalarında fayda sağlayabilir.

Akut dekompanse ve kronik KY hastalarında yapılan ön kavram kanıtlama çalışması, KY'de splanknik sinir modülasyonuna ilişkin faydalı konsept için ümit vaat etmektedir^{47,57,58}. Dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda (çoğunlukla düşük ejeksiyon fraksiyonu ile), lidokain ile kısa süreli splanknik sinir blokajı sağ ve sol taraflı dolum basınçlarını düşürdü⁵⁷. İstirahat çalışmasından elde edilen bulgular, kronik (çoğunlukla) KY'de EF'li hastalarda sırtüstü bisiklet egzersizini kapsayacak şekilde genişletildi⁵⁸. Splanknik sinir trafiğinin kesintiye uğraması, dinlenme ve egzersiz dolum basınçlarının düzelmesine iyileşmesine neden oldu⁵⁸. Zirve egzersizdeki ortalama pulmoner arter basıncı 54,1±14,4'ten 45,8±17,7 mm Hg'ye düştü (P<0,001). Zirve egzersiz kama basıncı 34,8±10,0'dan 25,1±10,7 mm Hg'ye düştü (P<0,001). İntrakardiyak basınçlardaki değişiklikler kardiyak indeksteki (en yüksek egzersizde 3,4±1,2'den 3,8±1,1 L/dakika/m²'ye yükseldi; P=0,011) ve

zirve oksijen tüketimi VO₂ yükseldi (blok öncesi: 9,1±2,5'ten blok sonrası: Dakikada 9,8±2,7 mL/kg; P=0,053).

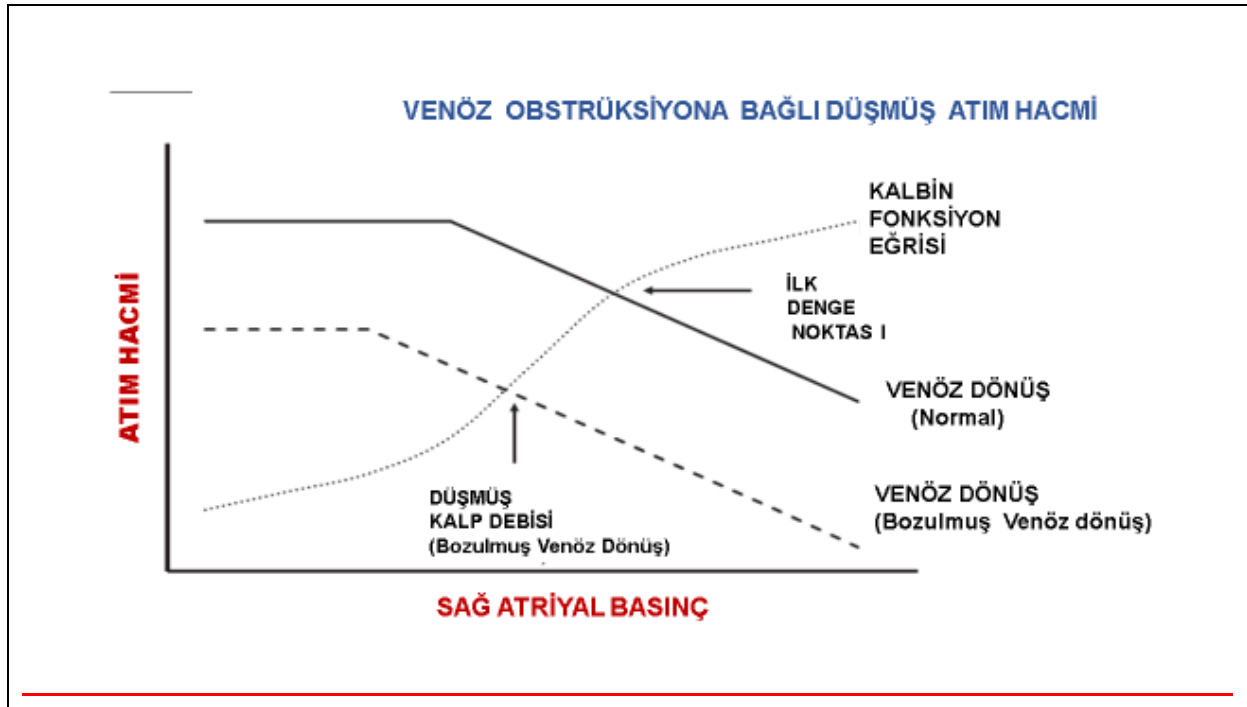
- Ek olarak renal denervasyon yoluyla abdominal sempatik tonusta azalma gözlenmiştir⁵⁹. İlginç bir şekilde, Valsalva manevrası sırasında splanknik ototransfüzyonun zayıflaması, renal denervasyonun prosedürel başarısının iyi bir vekili idi. Bu çalışma böbrek ve renal sempatik sinirlerin vasküler tonus ve kardiyak preload modülasyonundaki rolünü desteklemektedir. Ek olarak, renal disfonksiyon ve renin-anjiyotensin sisteminin kendi içinde aktivasyonu hacim retansiyonunu artırabilir ve ön yükün artmasına neden olabilir.

Artmış splanknik vasküler kapasitansın potansiyel olarak koruyucu etkileri, nöropati ile ilişkili kardiyak amiloidozda görülebilir.

- Kalıtsal ATTR'si olan hastalarda, özellikle splanknik kompartmanda otonomik sinir tutulumu vardır⁶⁰. Nöropati, otonom sinir fonksiyonunu bozar ve egzersizle nörohormonal aracılı kan hacminin yeniden dağıtımını sınırlayarak abdominal kan birikmesine yol açar.
- Bu hastalarda ortostatik semptomlar gelişir ve ilerlemiş kardiyak tutulumu rağmen tipik KY semptomları görülmez⁶¹. Bu hastalarda latent veya aşikar otonomik nöropati formunun istirahat ve egzersizle santral vasküler konjesyon başlangıcını geciktirmesi muhtemeldir. Yukarıda açıklanan kan hacminin yeniden dağıtılması kavramı muhtemelen KY'li hastaların önemli bir kısmına katkıda bulunurken, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve KY durumunda diğer ön- yük rezervi bozukluğu biçimleri de ortaya çıkar.

Kalp Yetersizliği Benzeri Sendromun Bir Nedeni Olarak Bozulmuş Ön- Yük Rezervi

KY semptomları ve patofizyolojisi Kalp debisinin talep üzerinde artırılamaması, yalnızca venöz kan havuzlarının aşırı doldurulmasından değil, aynı zamanda kan hacminin sağlanamamasından da kaynaklanabilir. Splanik bölme ve ekstremitelerden ön yük rezervinin alınması, kanın karaciğer ve merkezi damarlardan (iliak damarlar ve vena kava; [Figür 4](#)) engellenmiş geçişine bağlıdır. Egzersiz işlevindeki sınırlama ve nefes darlığı gibi egzersizle ilgili semptomlar yalnızca KYkEF ((kalbin vücuda ihtiyaç duyduğu oranda kan pompalayamaması veya bunu yalnızca yüksek dolum basınçları pahasına yapması)⁶² olarak kabul edilen durumla ilişkili olmayabilir, ancak anormal ön- yük rezervi tarafından da kullanılabilir. Aşağıda, patofizyolojinin altında yatan itici gücün bozulmuş ön- yük rezervi olduğu birkaç yeni kavram tartışılıyor.



Figür4. Preload rezervinde sınırlama olarak venöz obstrüksiyon kavramı.

Portal ve Hepatik Venler Yoluyla Kalp—Karaciğer Preload Rezerv Bozukluğu

- Açıklanamayan efor dispnesi olan ve egzersiz performansının düştüğüne dair kanıt bulunan hastaların %18'inde, KYKEF kanıtı olmaksızın izole ön yük rezervi sınırlaması görülmektedir⁶³.
 - Kardiyak ön- yükün sınırlandırılması düşük/normal dolum basınçları ile kalp debisini artıramama ile birlikte kardiyak ön- yük rezervinin sınırlandırılması; - muhtemelen, gözlenen egzersiz bozukluğundan tek başına uç/kama basıncı ve pulmoner arter basıncı yükselmelerinin geleneksel bulgularının sorumlu tutulduğu KYKEF ile ilişkili olmayan, tanınmayan bir hastalık şeklidir.

Karaciğer, splanknik (abdominal) ve merkezi vasküler (kalp/akciğer) bölmeler arasında kapı-bekçisi görevi görür. Ön yükün dörtte biri, toplam vücut ağırlığının %5'inden azına tekabül eden karaciğer yoluyla hepatik arter ve portal venden sağlanır. Karaciğerden geçişin bozulmasına bağlı olarak venöz dönüşteki müdahale, kardiyak dolum ve kardiyovasküler performans üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Yükselen atriyal basınçlar veya hepatik sinüzoidal basınç gradyanı, splanknik bölmeden sağ kalbe itici basınçlar düşük olduğundan ve direncin üstesinden gelmek

için tasarlanmadığından venöz dönüşte önemli bozulmaya neden olabilir. Bu nedenle, hepatik sinüzoidler boyunca kan akışına direnç oluşturan koşullar ön- yük rezervini sınırlayabilir.

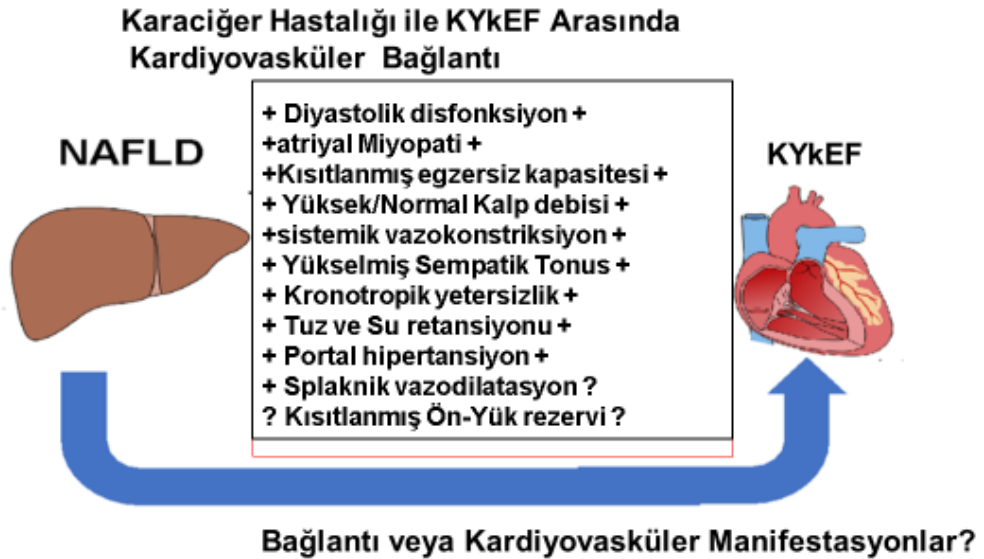
- Böyle bir hastalık, hepatik fibroz veya siroza yol açan bir hastalık yelpazesi olan NAFLD(nonalcoholic fatty liver disease)'dir.
 - Kardiyovasküler hastalık, NAFLD'li hastalarda bir numaralı ölüm nedenidir ve artan kanıtlar, NAFLD'nin kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir⁶⁴.
 - NAFLD ve KYKEF benzer risk faktörlerine, prevalansa ve klinik fenotiplere sahiptir. Hem HFpEF hem de NAFLD, epidemik oranlara ulaşan yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile dikkat çekicidir⁶⁵. Hem KYKEF hem de NAFLD, metabolik sendrom, insülin direnci, sistemik inflamasyon ve değişmiş kardiyak enerji metabolizması gibi ortak patofizyolojik özellikleri paylaşır. Ayrıca, her ikisi de anormal SV yapısı, bozulmuş diyastolik fonksiyon, normalden yüksek çıkış durumuna ve otonom sinir sistemi düzensizliği gibi birbirine yakın kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu özelliklerine sahip görünmektedir (Figür 5)^{66,67} (Figür 5).
 - Son olarak, eforla nefes darlığı ve sınırlı egzersiz performansı, yalnızca HFpEF'li hastalarda değil, aynı zamanda KYKEF'siz NAFLD'li hastalarda da baskın semptomlardır^{68,69}.

Geniş Popülasyon çapında ilişkilendirme çalışmalarında, asemptomatik NAFLD'li hastalarda subklinik SV yeniden şekillenmesi, anormal geometri ve bozulmuş kardiyak fonksiyon geliştirme eğilimi vardır⁷⁰.

- Ayrıca, NAFLD'li hastaların klinik KY geliştirme olasılığı daha yüksektir ve KY nedeniyle yeniden hastaneye yatış için 5 kat daha yüksek risk altındadır^{71,72}. NAFLD ve KYKEF arasında ortak bir inflamasyon, obezite ve metabolik düzensizlik temelinde mekanik bir bağlantı önerilir. HFpEF'nin NAYKH ile basit bir şekilde ilişkili olmadığını, ancak HFpEF'nin NAYKH'nin ortak kardiyovasküler manifestasyonu olduğunu öneriliyor.
- Transhepatik kan akımı obstrüksiyonunun (portal hipertansiyon), fibrozisin çok daha az ilerlediği ve açık siroz olmadığı durumlarda NAFLD'nin erken evrelerinde başladığına dair kanıtlar vardır⁷³. Hepatik hemodinamik değişiklikler ve artmış dalak sertliği hepatik fibrozun erken evrelerinde (Evre 2/4) saptanabilir.
- Dinlenimde ortostatik semptomlar (NAFLD popülasyonunun %57'si baş yukarı bülülerek [tilt-up] test edilmiştir) ve kardiyopulmoner egzersiz kısıtlamaları genellikle NAFLD'li hastalarda mevcuttur (NAFLD'de zirve VO₂ mL/dakika 25,7'ye karşı kontroller ve ilerlemiş karaciğer hastalığı 31,0 mL/dk , (P=0,036)^{74,75,76}.

İlerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalarda transhepatik basınçların değerlendirilmesi, transhepatik venöz gradiyentin istirahatte 16.7±1.5 mm Hg'den egzersizle 19.9±1.4'e (P <0.01) ortalama artışıyla belgelendiği gibi, bu

bulgu egzersizle dinamik splanknik çıkış obstrüksiyonunun varlığına işaret eder⁷⁵. Erken evrelerde, klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon istirahatte olmayabilir, ancak aktivite sırasında ortaya çıkabilir⁷⁶. KY hastalarında, artan derecelerde hepatik fibroz, daha progresif bir KY seyri ile ilişkilidir⁶⁶. Splanknik vasküler bölmedeki akut ve kronik konjesyon, kardiyovasküler sistem üzerinde aşağı yönlü etkilerle sempatik hiperaktivasyona neden olur^{77,78}. Bu nedenle, istirahatte ve egzersizle santral vasküler yetersiz doluma rağmen karaciğer/ KY fenotipi, hipertansiyon, artmış vasküler sertlik ve bozulmuş kalp hızı rezervi gibi tipik kronik KYkeF belirtileri gösterebilir. Portal hipertansiyon, sadece aktivite sırasında ön yük rezervinin önerilen bir merkezi ekstrakardiyak sınırlaması değil, aynı zamanda intra ve ekstrahepatik şantların oluşumuna da yol açar. Şantların gelişmesi, yalnızca karaciğer hastalığı olan birçok hastada değil, aynı zamanda KkeF'de de görüldüğü gibi, aktivite ile yeterince artmayan, dinlenimde yüksek- normal debi durumunu açıklayabilir^{74,76}. Yüksek debi durumlarının aşırı biçimleri genellikle (yeni) bir karaciğer hastalığı veya vasküler şant teşhisi ile bağlantılıdır⁷⁹, ancak sınırda vakaların genellikle keşfedilmemiş kaldığını ve altta yatan karaciğer hastalığının göz ardı edildiği düşünülüyor. Karaciğer hastalığı ve KY arasındaki ilişki daha fazla araştırılmaya devam ediyor.



Figür 5. NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) ve KYkeF arasındaki kardiyovasküler bağlantı.

Egzersiz İntoleransı ve Dispnenin Alternatif Bir Açıklaması Olarak Alt Ekstremitelerden Venöz Dönüşün Obstrüksiyonu

Alt ekstremitte damarlarının egzersiz sırasında ikili bir rolü vardır. Damarlar, egzersiz kaslarında asit birikimi ile ilişkili semptomları önleyen, oksijeni giderilmiş laktik asit yüklü kanı egzersiz kaslarından geri döndüren pasif kanal görevi görür.

- Venöz dönüş aynı zamanda egzersiz yapan ekstremitedeki kan hacmini düşürmeye hizmet ederek venöz hipertansiyonu, ödemi ve ciddi durumlarda arteriyel perfüzyonu engellemeye yetecek kadar kan hacmi tıkanmasını (fazla doldurulmasını) önler. Bu pasif roller, egzersiz yapan ekstremitenin artan arteriyel kan akışına yanıt vermek için yeterli venöz kapasitans (kapasite) gerektirir. Alt ekstremiteye arteriyel kan akışı artar

zirve egzersizde 8 kat kadar,⁸⁰ ve venöz sistemin bu artan bölgesel kan hacmini kalbe geri döndürmek için yeterli kapasiteye sahip olması gerekir, böylece metabolizmanın yan ürünlerinin yeterli tahliyesini sağlamak, Ekstremitede egzersiz sırasında kan birikmesini azaltmak ve atım hacmini korumak için yeterli ön- yükü garanti etmek.

- Kanın geri döndürülememesi eş zamanlı olarak kas yorgunluğuna ve ağrısına, egzersiz ödeme katkıda bulunur ve kalbin ön- yük rezervini sınırlar ve egzersize yetersiz kardiyak atım yanıtına neden olur. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun yokluğunda semptomların bu kümelenmesi, sıklıkla KYKEF olarak yanlış anılır, ancak daha doğru bir şekilde "Ön- Yükleme Rezervi Sınırlaması" olarak işaretlenir.
- Günümüzde venöz kapasitans bozukluklarından yalnızca ödem ve varisler gibi dinlenimdeki venöz belirti ve semptomların varlığında şüphelenilmektedir.
- Bununla birlikte, ekstremitte venöz kapasitansının klinik olarak önemli anormallikleri sadece egzersiz sırasında ortaya çıkabilir.
- İliokaval obstrüksiyonlar, KYK EF ile karıştırılabilecek, egzersiz intoleransının önemli ve yeterince tanınmayan bir nedeni olabilir. Bu, altta yatan kardiyak bozukluklar olmasa bile eforla bacak ağrısı, nefes darlığı ve yorgunluk gibi tipik semptomların varlığında ortaya çıkabilir⁸¹.
- İliak venlerin sıkışmasına atardamarlar, bağlar, kemikler ve yağ gibi içsel anatomik yapılar neden olabilir⁸¹. Gebelikte, mekanik venöz obstrüksiyonun hipotansiyona neden olabileceği nispeten yaygın bir durum bulunur. Eksternal venöz kompresyonun oldukça yaygın bir şekli, sağ ana iliak arterin sol ana iliak veni tipik olarak L5 seviyesinde geçtiği May-Thurner sendromudur. Kesitsel görüntüleme kullanan araştırmalar, yetişkinlerin yaklaşık %25'inde sol ana iliak vende %50'ye varan oranda sıkışma olduğunu göstermektedir⁸².

Damarların tam ve tam olmayan kompresyonu kanın stazına neden olabilir ve derin ven trombozu oluşumunu hızlandırabilirken, tam olmayan venöz obstrüksiyonun kronik semptomları, istirahat halindeki venöz konjesyon, hipertansiyon veya ödem yokluğunda sıklıkla teşhis edilemeyebilir. Sıklıkla KYKEF'ye atfedilen semptomlar, uygun durumda venöz kapasitans yetersizliğine bağlanabilir.

- Tıpkı pasif düz bacak kaldırma manevrasının hipotansiyonun nedeni olarak dehidrasyonu tanımlayabildiği gibi, pelvik venlerin subtotal obstrüksiyonu, ekokardiyografi sırasında pasif düz bacak kaldırma veya invazif olmayan hemodinamik izleme kullanılarak kolaylıkla değerlendirilebilir^{83,84}. Örneğin, sağlıklı yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, %96'sı (24 kişiden 23'ü), atım hacmi indeksinde >%10'luk bir artışla tanımlandığı gibi, pasif bacak kaldırma ile sıvı yanıtına ilişkin tutarlı kanıtlara sahiptir⁸³. Benzer şekilde, araştırmacılar 40 sağlıklı erişkini pasif bacak kaldırma kullanarak inceledi⁸⁵. Deneklerin yüzde doksanında (36/40) pasif bacak kaldırmayı takiben atım hacminde %10 veya daha fazla artış oldu. 500 mL salinin intravenöz infüzyonu, benzer bir yanıt vermeyen kişi oranıyla pasif bacak kaldırmanın etkisini yansıttı. Ön yük rezervinden şüphelenilen hastalarda, tutarsız bir sıvı yanıtı (intravenöz sıvı>pasif bacak kaldırma), alt ekstremitelerden bir çıkış obstrüksiyonu endişesi yaratabilir. Venöz akışın engellenmesi, istirahatte venöz hipertansiyona neden olur ve egzersiz sırasında daha da şiddetlenir⁸⁶. Venöz tıkanıklık şişmeye ve egzersize bağlı ağrıya, yani venöz topallamaya neden olabilir⁸⁷. İlio-kaval obstrüksiyondan kaynaklanan venöz distansiyon, yalnızca yerel bir afferent tetikleyiciye rağmen negatif aşağı akış etkileri (downstream effects) ile güçlü bir sempatoeksitasyon stimulusu olabilir^{88,89}.

Bir dizi klinik çalışma, önceden inferior vena kava ligasyonu olan hastalarda kalp hızı rezervi veya pulmoner gaz değişimini etkilemeden bozulmuş kardiyopulmoner egzersizi göstermiştir^{35,90}. Alt ekstremitte manşonları veya alt vücut negatif basıncı yoluyla venöz oklüzyonun deneysel çalışmaları, kardiyopulmoner egzersiz performansında herhangi bir önemli azalma tespit etmemiştir. İlginç bir şekilde, venöz konjesyonun tedavisinin fonksiyonel kapasiteyi iyileştirdiği gösterilmiştir⁹¹.

- Genel olarak KYKEF olarak yaklaşılan, bütünüyle normal kalp fonksiyonu, efor intoleransı veya egzersizle nefes darlığı semptomları varlığında - Bunun yerine bu bulgular anormal venöz rezerv kapasitansı ve egzersiz sırasında yetersiz venöz dönüş nedeniyle yetersiz ön- yük rezervini temsil edebilir.

Sonuçlar

Egzersiz kısıtlaması KY'nin ayırt edici santral bir özelliğidir. Egzersiz performansına yönelik kardiyak ve arteriyel kısıtlamaların birçoğu daha önce iyi karakterize edilmişken, ^{92,93} egzersiz performansına yönelik ekstrakardiyak kısıtlamalar yeterince tanınmasa da yine de önemlidir. Kardiyak ön yük rezervindeki anormalliklerin, bu tür

egzersiz kısıtlamalarının yeterince tanınmayan ve yaygın bir nedeni olduğu düşünülüyor. Ayrıca, KYKEF, NAFLD ve pelvik venöz kompresyon/obstrüksiyon sendromları gibi birbirinden farklı görünen durumlar arasında mekanik bağlantıların var olduğunu ve preload rezervindeki ekstrakardiyak anormalliklerin, bu ve diğer hastalık durumlarının altında yatan ana patofizyolojik mekanizma olarak hizmet ettiği ileri sürülüyor.

Kaynaklar

Temel kaynak: Fudim M;Sobotka PA, MD; DunlapME. Extracardiac Abnormalities of Preload ReserveMechanisms Underlying Exercise Limitation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Autonomic Dysfunction, and Liver Disease. (Circ Heart Fail. 2021;14:e007308. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007308).

1. Sundstedt M, Hedberg P, Jonason T, Ringqvist I, Brodin LA, Henriksen E. Left ventricular volumes during exercise in endurance athletes assessed by contrast echocardiography. *Acta Physiol Scand*. 2004;182:45–51. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01304.x
2. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res*. 1986;58:281–291. doi: 10.1161/01.res.58.2.281
3. Thiriet M. Physiology and pathophysiology of venous flow. In: Lanzer P, ed. *PanVascular Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015:569–589.
4. Fudim M, Yalamuri S, Herbert JT, Liu PR, Patel MR, Sandler A. Raising the pressure: hemodynamic effects of splanchnic nerve stimulation. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123:126–127. doi: 10.1152/japplphysiol.00069.2017
5. Greenway CV, Innes IR. Effects of splanchnic nerve stimulation on cardiac preload, afterload, and output in cats. *Circ Res*. 1980;46:181–189. doi: 10.1161/01.res.46.2.181
6. Bradley SE, Childs AW, Combes B, Cournand A, Wade OL, Wheeler HO. The effect of exercise on the splanchnic blood flow and splanchnic blood volume in normal man. *Clin Sci*. 1956;15:457–463.
7. Brooksby GA, Donald DE. Dynamic changes in splanchnic blood flow and blood volume in dogs during activation of sympathetic nerves. *Circ Res*. 1971;29:227–238. doi: 10.1161/01.res.29.3.227
8. Patel P, Bose D, Greenway C. Effects of prazosin and phenoxybenzamine on alpha- and beta-receptor-mediated responses in intestinal resistance and capacitance vessels. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1981;3:1050–1059. doi: 10.1097/00005344-198109000-00015
9. Richardson PD, Withrington PG. Physiological regulation of the hepatic circulation. *Annu Rev Physiol*. 1982;44:57–69. doi: 10.1146/annurev.ph.44.030182.000421
10. Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, Funk BL, Cozart KL, D’Amico EB, El-Moalem H, Page SO, Richardson CD, Winters B, et al. Subtype specific regulation of human vascular alpha(1)-adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation*. 1999;100:2336–2343. doi: 10.1161/01.cir.100.23.2336
11. Shepherd JT, Vanhoutte PM. *Veins and Their Control*. W. B. Saunders; 1975.
12. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PP, Markham DW, Levine BD, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014;2:24–31. doi: 10.1016/j.jchf.2013.07.009
13. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, Michos ED, Felker GM. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1540–1550. doi: 10.1002/ejhf.1956

14. De Keulenaer BL, De Waele JJ, Powell B, Malbrain ML. What is normal intra-abdominal pressure and how is it affected by positioning, body mass and positive end-expiratory pressure? *Intensive Care Med.* 2009;35:969–976. doi: 10.1007/s00134-009-1445-0
15. Lambert DM, Marceau S, Forse RA. Intra-abdominal pressure in the morbidly obese. *Obes Surg.* 2005;15:1225–1232. doi: 10.1381/096089205774512546
16. Varela JE, Hinojosa M, Nguyen N. Correlations between intra-abdominal pressure and obesity-related co-morbidities. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5:524–528. doi: 10.1016/j.soard.2009.04.003
17. Sugerman H, Windsor A, Bessos M, Kellum J, Reines H, DeMaria E. Effects of surgically induced weight loss on urinary bladder pressure, sagittal abdominal diameter and obesity co-morbidity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:230–235. doi: 10.1038/sj.ijo.0800574
18. Korthuis RJ. Chapter 3: regulation of vascular tone in skeletal muscle. *Skeletal Muscle Circulation.* San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2011.
19. Smiseth OA, Manyari DE, Scott-Douglas NW, Wang Y, Kingma I, Smith ER, Tyberg JV. The effect of nitroglycerin on pulmonary vascular capacitance in dogs. *Am Heart J.* 1991;121:1454–1459. doi: 10.1016/0002-8703(91)90152-8
20. Schmitt M, Blackman DJ, Middleton GW, Cockcroft JR, Frenneaux MP. Assessment of venous capacitance. Radionuclide plethysmography: methodology and research applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:565–576. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.t01-7-01689.x
21. Herndon CW, Sagawa K. Combined effects of aortic and right atrial pressures on aortic flow. *Am J Physiol.* 1969;217:65–72. doi: 10.1152/ajplegacy.1969.217.1.65
22. Kumada M, Okai O, Gunji A. Mean circulatory pressure in carotid sinus reflex. *Jpn J Physiol.* 1971;21:591–599. doi: 10.2170/jjphysiol.21.591
23. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation.* London: WB Saunders; 1973.
24. Nobrega AC, O’Leary D, Silva BM, Marongiu E, Piepoli MF, Crisafulli A. Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents. *Biomed Res Int.* 2014;2014:478965. doi: 10.1155/2014/478965
25. Aliverti A, Uva B, Laviola M, Bovio D, Lo Mauro A, Tarperi C, Colombo E, Loomas B, Pedotti A, Similowski T, et al. Concomitant ventilatory and circulatory functions of the diaphragm and abdominal muscles. *J Appl Physiol (1985).* 2010;109:1432–1440. doi: 10.1152/jappphysiol.00576.2010
26. Flamm SD, Taki J, Moore R, Lewis SF, Keech F, Maltais F, Ahmad M, Callahan R, Dragotakes S, Alpert N. Redistribution of regional and organ blood volume and effect on cardiac function in relation to upright exercise intensity in healthy human subjects. *Circulation.* 1990;81:1550–1559. doi: 10.1161/01.cir.81.5.1550
27. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev.* 1983;63:1281–1342. doi: 10.1152/physrev.1983.63.4.1281
28. McVeigh GE, Burns DE, Finkelstein SM, McDonald KM, Mock JE, Feske W, Carlyle PF, Flack J, Grimm R, Cohn JN. Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1991;4(3 Pt 1):245–251. doi: 10.1093/ajh/4.3.245
29. Cohn JN, Finkelstein SM. Abnormalities of vascular compliance in hypertension, aging and heart failure. *J Hypertens Suppl.* 1992;10:S61–S64.
30. Robinson VJ, Smiseth OA, Scott-Douglas NW, Smith ER, Tyberg JV, Manyari DE. Assessment of the splanchnic vascular capacity and capacitance using quantitative equilibrium blood-pool scintigraphy. *J Nucl Med.* 1990;31:154–159.
31. Wang SY, Manyari DE, Scott-Douglas N, Smiseth OA, Smith ER, Tyberg JV. Splanchnic venous pressure-volume relation during experimental acute ischemic

heart failure. Differential effects of hydralazine, enalaprilat, and nitroglycerin. *Circulation*. 1995;91:1205–1212. doi: 10.1161/01.cir.91.4.1205

32. Fudim M, Blumer VL, Lopes RD, Rossignol P, Feldschuh M, Miller WL, Sobotka PA. Correlation of quantitated intravascular volume with blood pressure in patients with systemic hypertension. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13:528–530. doi: 10.1007/s12265-019-09910-4

33. Diedrich A, Biaggioni I. Segmental orthostatic fluid shifts. *Clin Auton Res*. 2004;14:146–147. doi: 10.1007/s10286-004-0188-9

34. Stewart JM, McLeod KJ, Sanyal S, Herzberg G, Montgomery LD. Relation of postural vasovagal syncope to splanchnic hypervolemia in adolescents. *Circulation*. 2004;110:2575–2581. doi: 10.1161/01.CIR.0000145543.88293.21

35. Miller TD, Staats BA. Impaired exercise tolerance after inferior vena caval interruption. *Chest*. 1988;93:776–780. doi: 10.1378/chest.93.4.776

36. Thomson HL, Atherton JJ, Khafagi FA, Frenneaux MP. Failure of reflex venoconstriction during exercise in patients with vasovagal syncope. *Circulation*. 1996;93:953–959. doi: 10.1161/01.cir.93.5.953

37. Aydin MA, Salukhe TV, Wilke I, Willems S. Management and therapy of vasovagal syncope: a review. *World J Cardiol*. 2010;2:308–315. doi: 10.4330/wjc.v2.i10.308

38. Bapna A, Adin C, Engelman ZJ, Fudim M. Increasing blood pressure by greater splanchnic nerve stimulation: a feasibility study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13:509–518. doi: 10.1007/s12265-019-09929-7

39. Brignole M, Donato P, Tomaino M, Massa R, Iori M, Beiras X, Moya A, Kus T, Deharo JC, Giuli S, et al; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative: an analysis from the third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:10–16. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001103

40. Burchell AE, Sobotka PA, Hart EC, Nightingale AK, Dunlap ME. Chemohypersensitivity and autonomic modulation of venous capacitance in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:139–146. doi: 10.1007/s11897-013-0135-y

41. Paton JF, Sobotka PA, Fudim M, Engelman ZJ, Engleman ZJ, Hart EC, McBryde FD, Abdala AP, Marina N, Gourine AV, et al. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. *Hypertension*. 2013;61:5–13. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00064

42. Wang SY, Manyari DE, Tyberg JV. Cardiac vagal reflex modulates intestinal vascular capacitance and ventricular preload in anesthetized dogs with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1996;94:529–533. doi: 10.1161/01.cir.94.3.529

43. Atherton JJ, Moore TD, Lele SS, Thomson HL, Galbraith AJ, Belenkie I, Tyberg JV, Frenneaux MP. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349:1720–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(96)05109-4

44. Burkhoff D, Tyberg JV. Why does pulmonary venous pressure rise after onset of LV dysfunction: a theoretical analysis. *Am J Physiol*. 1993;265(5 Pt 2):H1819–H1828. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.5.H1819

45. Borlaug BA, Reddy YNV. The role of the pericardium in heart failure: implications for pathophysiology and treatment. *JACC Heart Fail*. 2019;7:574–585. doi: 10.1016/j.jchf.2019.03.021

46. Rapaport E, Weisbart MH, Levine M. The splanchnic blood volume in congestive heart failure. *Circulation*. 1958;18(4 Part 1):581–587. doi: 10.1161/01.cir.18.4.581

47. Fudim M, Jones WS, Boortz-Marx RL, Ganesh A, Green CL, Hernandez AF, Patel MR. Splanchnic nerve block for acute heart failure. *Circulation*. 2018;138:951–953. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035260

48. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail*. 2011;4:669–675. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961789

49. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of volume redistribution in the congestion of heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006817.
50. Funakoshi K, Hosokawa K, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Striking volume intolerance is induced by mimicking arterial baroreflex failure in normal left ventricular function. *J Card Fail*. 2014;20:53–59. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.11.007
51. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588–595. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701
52. Borlaug BA. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014;78:20–32. doi: 10.1253/circj.cj-13-1103
53. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America. *J Card Fail*. 2017;23:628–651. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014
54. Maor E, Grossman Y, Balmor RG, Segel M, Fefer P, Ben-Zekry S, Buber J, DiSegni E, Guetta V, Ben-Dov I, et al. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:151–158. doi: 10.1002/ehf.198
55. Barnes RJ, Bower EA, Rink TJ. Haemodynamic responses to stimulation of the splanchnic and cardiac sympathetic nerves in the anaesthetized cat. *J Physiol*. 1986;378:417–436. doi: 10.1113/jphysiol.1986.sp016228
56. Greenway CV. Blockade of reflex venous capacitance responses in liver and spleen by hexamethonium, atropine, and surgical section. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69:1284–1287. doi: 10.1139/y91-188
57. Fudim M, Ganesh A, Green C, Jones WS, Blazing MA, DeVore AD, Felker GM, Kiefer TL, Kong DF, Boortz-Marx RL, et al. Splanchnic nerve block for decompensated chronic heart failure: splanchnic-HF. *Eur Heart J*. 2018;39:4255–4256. doi: 10.1093/eurheartj/ehy682
58. Fudim M, Boortz-Marx RL, Ganesh A, DeVore AD, Patel CB, Rogers JG, Coburn A, Johnson I, Paul A, Coyne BJ, et al. Splanchnic nerve block for chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2020;8:742–752. doi: 10.1016/j.jchf.2020.04.010
59. Saxena M, Shour T, Shah M, Wolff CB, Julu POO, Kapil V, Collier DJ, Ng FL, Gupta A, Balawon A, et al. Attenuation of splanchnic autotransfusion following noninvasive ultrasound renal denervation: a novel marker of procedural success. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009151.
60. Low PA, Dyck PJ, Okazaki H, Kyle R, Fealey RD. The splanchnic autonomic outflow in amyloid neuropathy and Tangier disease. *Neurology*. 1981;31:461–463. doi: 10.1212/wnl.31.4.461
61. Abramov D, Weimer LH, Marboe CC, Shimbo D, King DL, Maurer MS. Absence of heart failure in severe cardiac and autonomic amyloidosis: the essential role of sympathetic activation and venous tone in the development of the congestive heart failure syndrome. *Congest Heart Fail*. 2009;15:288–290. doi: 10.1111/j.1751-7133.2009.00058.x
62. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res*. 2019;124:1598–1617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572
63. Oldham WM, Lewis GD, Opatowsky AR, Waxman AB, Systrom DM. Unexplained exertional dyspnea caused by low ventricular filling pressures: results from clinical invasive cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Circ*. 2016;6:55–62. doi: 10.1086/685054
64. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65:589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013

65. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology*. 2018;67:1726–1736. doi: 10.1002/hep.29546
 66. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE, Barbarini M, Bonino F, Prati D. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology*. 2010;257:872–878. doi: 10.1148/radiol.10100013
 67. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, Pichiri I, Bertolini L, Valbusa F, Barbieri E, Zoppini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with early left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2015;10:e0135329. doi: 10.1371/journal.pone.0135329
 68. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism*. 2016;65:1136–1150. doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.017
 69. Newton JL. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28:214–219. doi: 10.1159/000282089
 70. VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, Lewis CE, Carr JJ, Rinella ME, Shah SJ, Lima JAC, Lloyd-Jones DM. Longitudinal association of non-alcoholic fatty liver disease with changes in myocardial structure and function: the CARDIA study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014279. doi: 10.1161/JAHA.119.014279
-
71. Valbusa F, Bonapace S, Agnoletti D, Scala L, Grillo C, Arduini P, Turcato E, Mantovani A, Zoppini G, Arcaro G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of 1-year all-cause and cardiac hospital readmissions in elderly patients admitted for acute heart failure. *PLoS One*. 2017;12:e0173398. doi: 10.1371/journal.pone.0173398
 72. Zhang Z, Wang P, Guo F, Liu X, Luo T, Guan Y, Chen H, Wang Z, Zhao L, Ma X, et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance. *J Int Med Res*. 2018;46:3959–3969. doi: 10.1177/0300060518782780
 73. Hirooka M, Koizumi Y, Miyake T, Ochi H, Tokumoto Y, Tada F, Matsuura B, Abe M, Hiasa Y. Nonalcoholic fatty liver disease: portal hypertension due to outflow block in patients without cirrhosis. *Radiology*. 2015;274:597–604. doi: 10.1148/radiol.14132952
 74. Austin P, Gerber L, Paik JM, Price JK, Escheik C, Younossi ZM. Aerobic capacity and exercise performance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019;59:1376–1388. doi: 10.23736/S0022-4707.19.09231-4
 75. Newton JL, Pairman J, Wilton K, Jones DE, Day C. Fatigue and autonomic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Auton Res*. 2009;19:319–326. doi: 10.1007/s10286-009-0031-4
 76. García-Pagán JC, Santos C, Barberá JA, Luca A, Roca J, Rodríguez-Roisin R, Bosch J, Rodés J. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology*. 1996;111:1300–1306. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898644
 77. Estrela HF, Damásio ES, Fonseca EK, Bergamaschi CT, Campos RR. Differential sympathetic vasomotor activation induced by liver cirrhosis in rats. *PLoS One*. 2016;11:e0152512. doi: 10.1371/journal.pone.0152512
 78. Kostreva DR, Castaner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol*. 1980;238:R390–R394. doi: 10.1152/ajpregu.1980.238.5.R390
 79. Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA. Highoutput heart failure: a 15-year experience. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:473–482. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.043
 80. Blomstrand E, Rådegran G, Saltin B. Maximum rate of oxygen uptake by human skeletal muscle in relation to maximal activities of enzymes in the Krebs cycle. *J Physiol*. 1997;501(pt 2):455–460. doi: 10.1111/j.1469-7793.1997.455bn.x

81. Morris RI, Sobotka PA, Balmforth PK, Stöhr EJ, McDonnell BJ, Spencer D, O'Sullivan GJ, Black SA. Iliocaval venous obstruction, cardiac preload reserve and exercise limitation. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13:531–539. doi: 10.1007/s12265-020-09963-w
82. Kibbe MR, Ujiki M, Goodwin AL, Eskandari M, Yao J, Matsumura J. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population. *J Vasc Surg*. 2004;39:937–943. doi: 10.1016/j.jvs.2003.12.032
83. Chopra S, Thompson J, Shahangian S, Thapamagar S, Moretta D, Gasho C, Cohen A, Nguyen HB. Precision and consistency of the passive leg raising maneuver for determining fluid responsiveness with bioimpedance non-invasive cardiac output monitoring in critically ill patients and healthy volunteers. *PLoS One*. 2019;14:e0222956. doi: 10.1371/journal.pone.0222956
84. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006;34:1402–1407. doi: 10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06
85. Miller J, Ho CX, Tang J, Thompson R, Goldberg J, Amer A, Nahab B. Assessing fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Acad Emerg Med*. 2016;23:186–190. doi: 10.1111/acem.12864
86. Kurstjens RL, de Wolf MA, Konijn HW, Toonder IM, Nelemans PJ, de Graaf R, Wittens CH. Intravenous pressure changes in patients with postthrombotic deep venous obstruction: results using a treadmill stress test. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1163–1170. doi: 10.1111/jth.13333
87. Delis KT, Bountouroglou D, Mansfield AO. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. *Ann Surg*. 2004;239:118–126. doi: 10.1097/01.sla.0000103067.10695.74
88. Cui J, Leuenberger UA, Gao Z, Sinoway LI. Sympathetic and cardiovascular responses to venous distension in an occluded limb. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301:R1831–R1837. doi: 10.1152/ajpregu.00170.2011
89. Cui J, McQuillan PM, Blaha C, Kunselman AR, Sinoway LI. Limb venous distension evokes sympathetic activation via stimulation of the limb afferents in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303:H457–H463. doi: 10.1152/ajpheart.00236.2012
90. Varat MA, Fowler NO, Adolph RJ. Cardiac output response to exercise in patients with inferior vena caval ligation. *Circulation*. 1970;42:445–453. doi: 10.1161/01.cir.42.3.445
91. Vascular disease Management. Exertional dyspnea due to iliac vein occlusion, treated by recanalization. <https://www.vascular-disease-management.com/content/exertional-dyspnea-due-iliac-vein-occlusion-treated-recanalization>. Accessed September 22, 2020.
92. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, Chirinos JA, Collins S, Deo RC, Gladwin MT, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: national heart, Lung, and blood institute working group summary. *Circulation*. 2020;141:1001–1026. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886
93. Weber T, Chirinos JA. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39:3847–3854. doi: 10.1093/eurheartj/ehy346