



Det här verket har digitaliserats vid Göteborgs universitetsbibliotek och är fritt att använda. Alla tryckta texter är OCR-tolkade till maskinläsbar text. Det betyder att du kan söka och kopiera texten från dokumentet. Vissa äldre dokument med dåligt tryck kan vara svåra att OCR-tolka korrekt vilket medför att den OCR-tolkade texten kan innehålla fel och därför bör man visuellt jämföra med verkets bilder för att avgöra vad som är riktigt.

This work has been digitized at Gothenburg University Library and is free to use. All printed texts have been OCR-processed and converted to machine readable text. This means that you can search and copy text from the document. Some early printed books are hard to OCR-process correctly and the text may contain errors, so one should always visually compare it with the images to determine what is correct.



Congestiv Cardiomyopati

En klinisk studie med särskild hänsyn till noninvasiv teknik och behandling med betareceptorblockad.

Av

KARL SWEDBERG

Med. lic.

Göteborg 1978



Från Kardiologsektionen, Medicinska kliniken I,
Sahlgrenska sjukhuset, Göteborgs universitet,
Göteborg

Congestiv Cardiomyopati

En klinisk studie med särskild hänsyn till noninvasiv
teknik och behandling med betareceptorblockad.

AKADEMISK AVHANDLING

som för avläggande av medicine doktorsexamen
med vederbörligt tillstånd av medicinska
fakulteten vid universitetet i Göteborg
kommer att offentligen försvaras
i aulan, Sahlgrenska sjukhuset
fredagen den 20 oktober 1978 kl. 13.00.

Av

KARL SWEDBERG

Med. lic.

Från Kardiologsektionen, Medicinska kliniken I,
Sahlgrenska sjukhuset, Göteborgs universitet,
Göteborg

Congestiv Cardiomyopati

En klinisk studie med särskild hänsyn till noninvasiv
teknik och behandling med betareceptorblockad.

Av

KARL SWEDBERG

Med. lic.

FÖRKORTNINGAR

AV	arteriovenös
COCM	congestiv cardiomyopati
CS	sinus coronarius
EF	ejektionsfraktion
FKG	fonokardiogram
HF	hjärtfrekvens
IHD	ischämisk hjärtsjukdom
LA	vänster förmak
LV	vänster kammare
LVEDD	vänster kammares slutdiastoliska diameter.
LVET	vänster kammares utkastningstid
mean V_{CF}	medelförkortningshastighet
MI	mitralisinsufficiens
NII	non-invasiv investigation
NIU	noninvasiv undersökning
NS	ej signifikant
NYHA	New York Heart Association
p	sannolikhet
PA	lungartär
PCW	pulmonary capillary wedge pressure
RFW	snabb fyllnadsvåg i apexkurva
SBP	systoliskt artärblodtryck
STI	systoliska tidsintervall
SVR	systemvaskulär resistens
VMA	vanillinmändelsyra

FÖRETAL

Docent Ake Hjalmarson, min handledare, har initierat denna undersökning. Utan hans stöd, uppmuntran och konstruktiva kritik hade detta arbete inte blivit genomfört.

Med dr Finn Waagstein, vars ursprungliga observationer har varit utgångspunkten för denna studie, har aktivt deltagit i det fortsatta arbetet med råd och värdefull uppmuntran.

Docent Ed Varnauskas medverkade till att undersökningen startade. Han har ställt kardiologlaboratoriets resurser till mitt förfogande. För detta är jag honom mycket tacksam.

Med dr Stig Holmberg har aktivt medverkat i den invasiva delen. Därutöver har hans positiva stöd varit av ovärderlig hjälp.

Docent Ingemar Wallentin har med noggrannhet och tålmod utfört de noninvasiva undersökningarna, vilka varit en förutsättning för detta arbete.

Fil mag Eva Claus har på ett noggrant och personligt sätt handlagt bl a ekonomi och manuskript. Jag är henne mycket tacksam för den omsorg och det engagemang hon visat. Utformningen av den finala versionen av avhandlingen är helt hennes förtjänst.

Docent Lars Rydén har bidragit med uppmuntran och värdefull konstruktiv kritik av manuskriptet.

Fil lic Hans Wedel har medverkat vid statistisk bearbetning av överlevnadsdata.

Fotograf Karl Sandell har med största tålmod, noggrannhet och skicklighet fotograferat samtliga bilder.

Margareta Dahlman, Julia Pehrsson och Annika Waern har varit till största hjälp för genomförandet av de invasiva undersökningarna samt vid bearbetning av materialet.

Sekreterare Marianne Hugon har ritat de flesta bilderna på ett professionellt sätt.

Biomedicinska laboratoriet vid AB Hässle, Mölndal, har utfört katekolaminbestämningarna, för vilket jag är mycket tacksam.

Denna bok tillägnas de patienter, som deltagit i undersökningar och behandling. Det förtroende jag upplevt hos dem har jag försökt motsvara genom denna skrift.

Studien har genomförts med ekonomiskt stöd av Nationalföreningen mot Hjärt- och Lungsjukdomar och Göteborgs Läkaresällskap.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

KAPITEL I: Introduktion, målsättning, definition	1
Introduktion	1
Målsättning	2
Definition	2
KAPITEL II: Historik, tidigare undersökningar, diagnostik	3
Historik	3
Tidigare undersökningar av primär myokard- sjukdom	6
Diagnostik av primär myokardsjukdom	9
Prognos	11
Sammanfattning	11
KAPITEL III: Material	12
Material	12
Grupp I (patient nr 1-28)	15
Grupp II (patient nr 29-41).....	17
KAPITEL IV: Metoder	20
Elektrokardiogram	20
Arbetsprov	20
Röntgen	20
Angiokardiografi	20
Hemodynamisk undersökning	21
Katekolaminbestämning	21
Noninvasiv undersökning	22
Statistik	29
Patientnummer	29
Metodologisk diskussion	30
KAPITEL V: Kliniska fynd hos 41 patienter med congestiv cardiomyopati	35
Debutsymtom	35
KAPITEL VI: Fynd vid noninvasiv undersökning	39
Inledning	39
Resultat	39
Diskussion	49
KAPITEL VII: Hemodynamiska fynd vid COCM	53
Resultat	53
Diskussion	56

KAPITEL VIII: Röntgenologiska fynd vid COCM	58
Resultat	58
Diskussion	59
KAPITEL IX: Fynd vid dynamiskt arbete	61
Resultat	61
Diskussion	62
KAPITEL X: Gemensam diskussion av Kapitel V-IX	63
Patientmaterial	63
Metoder	64
Diagnostik av COCM	68
KAPITEL XI: Prognos vid svår COCM	70
Diskussion	71
KAPITEL XII: Behandling med betareceptorblockad vid COCM	73
Uppläggnig	73
Medikamentell terapi	75
Insättande av betablockad	76
Extrakardiella biverkningar	78
Kliniska fynd och symtom	78
Prognos	81
Noninvasiva fynd före och efter behandlings- start	85
Hemodynamiska fynd före och efter behandlings- start	94
Hjärtröntgen före och efter behandlingsstart ..	100
Arbetsprov före och efter behandlingsstart	102
Diskussion	105
KAPITEL XIII: Avbrytande av betablockadbehandling vid COCM	112
Resultat	113
Diskussion	116
KAPITEL XIV: Frisättning av noradrenalin vid COCM före och efter akut betablockad	118
Inledning	118
Resultat	119
Diskussion	124
KAPITEL XV: Allmän diskussion	127
Noninvasiv metodik	128
Effekt av betablockad vid myokardsvikt	131
Mekanismer bakom betablockadeffekt	134
Genes till COCM	136
Behandling vid COCM	140
Konklusion	141

KAPITEL XVI: Summary	143
REFERENSER	148
APPENDIX	161
Appendix I	162
Appendix II	172
Appendix III	174

KAPITEL I

Introduktion, målsättning, definition

Introduktion

Vid behandling av patienter med hjärtsvikt och hög hjärtfrekvens har vi tidigt kommit att använda betareceptorblockerande medel vid kardiologsektionen, Sahlgrenska sjukhuset. I samband med denna terapi behandlades en patient med primär myokardsjukdom och svår hjärtsvikt. Därvid kunde ses hur patienten hastigt förbättrades. Denna observation följdes av flera liknande och erfarenheter från sju patienter vid vår klinik publicerades (Waagstein o a 1975). Där framgick att några patienter hade genomgått en högst anmärkningsvärd förbättring i sin symtomatologi samt visat tecken på avsevärt förbättrad myokardfunktion. Flera frågor var dock obesvarade. Patienter med hjärtsvikt av denna grad ansågs i regel vara starkt beroende av hög sympatikusaktivitet och därför borde betareceptorblockad vara olämpligt. Om en förbättring inträdde, var den bestående och vilken var förklaringen? Vilka patienter kunde behandlas på detta sätt? Dessa frågor krävde vidare undersökning och kom att utgöra utgångspunkten för mitt arbete.

Vid penetration av möjligheterna att undersöka, diagnostisera och värdera patienter med hjärtsjukdom, insåg jag de svårigheter som förelåg att bedöma myokardfunktion. Den undersökning som planerades borde därför, om möjligt, även belysa denna problematik. Den metodik som skulle användas borde därför kunna diagnostisera myokardsjukdom, möjliggöra bedömning av myokardfunktion samt kunna upprepas ett flertal gånger före och efter terapi, helst utan risk. Vid Sahlgrenska sjukhuset fanns redan erfarenhet av noninvasiv teknik vid kliniskt fysiologiska laboratoriet under ledning av docent Ingemar Wallentin. Vid sina undersökningar inkluderar han fonokardiogram (FKG), pulskurvor, apexkardiogram och ekokardiografi. Den kunskap som förelåg här och från litteraturen tydde

på att dessa undersökningar skulle kunna användas för att belysa våra frågeställningar vad gäller patienter med myokardsjukdom. Det fanns dock inte tillräckligt samlad erfarenhet för att metoden skulle vara etablerad, varför en utvärdering av denna noninvasiva teknik borde komma till stånd.

Målsättning

Mot bakgrund av ovanstående utgångspunkter var avsikten med föreliggande arbete:

1. Att studera symtom, kliniska fynd och prognos vid congestiv cardiomyopati (COCM).
2. Att utvärdera den noninvasiva teknik som finns vid Sahlgrenska sjukhuset vad avser diagnostik av COCM samt bedömning av myokardfunktion vid COCM.
3. Att undersöka effekten av behandling med betareceptorblockad vid COCM.
4. Att försöka penetrera en tänkbar etiologisk mekanism för utveckling av COCM.

De studier som ligger till grund för detta översiktsarbete har utförts i samarbete med docent Åke Hjalmarson, med dr Stig Holmberg, med dr Finn Waagstein och vad gäller den noninvasiva diagnostiken, docent Ingemar Wallentin.

Definition

Patienter med hjärtmuskelsjukdom har benämnts på varierande sätt (se KAPITEL II). Genom arbeten av Goodwin och medarbetare hade en internationellt spridd nomenklatur dock vunnit gehör. Cardiomyopati kallades "myocardial disease without known cause or association" (Goodwin 1970). Vid nedsatt pumpfunktion eller systolisk funktion benämndes tillståndet congestiv cardiomyopati, COCM. Vid denna diagnos skall således koronarsjukdom samt tillstånd sekundära till känd grundsjukdom, som t ex kollagenos, amyloidos och alkoholism uteslutas. Denna definition har använts vid patientselektion i detta arbete.

KAPITEL II

Historik, tidigare undersökningar, diagnostik

Historik

Sedan början av 1800-talet har hjärtsjukdomar kunnat särskiljas i olika former. Genom mycket utförliga arbeten av Laennec (1826) beskrevs auskultationstekniken och uppkomsten av hjärttonerna. I och med stetoskopets införande blev det möjligt att skilja olika typer av klaffel samt kongenitala hjärtsjukdomar. Sobernheim (1837) och Hope (1839) utvecklade diagnostiken av hjärtsvikt och beskriver noggrant tecken på hypertrofi, respektive dilatation av hjärtat. Första och andra tonerna tillmättes därvid stor betydelse. Hope förmodade att förmakskontraktionen borde kunna ge upphov till en ton, även om han själv inte säkert kunnat höra den. Där- emot beskrivs i dessa tidiga arbeten inte tredje och fjärde hjärttonerna. Behandling av hjärtsvikt bestod av vila, diet och tillförsel av "stärkande preparat". Aderlåtning rekommenderades, medan digitalis hade en undanskymd plats.

Senare beskrev Friedreich (1861) orsakerna till hjärtsvikt. Han diskuterade också en form av hjärtdilatation, som inte hade mekanisk orsak i form av klaffsjukdom och som medförde ogynnsam prognos. Orsaker till hjärtsvikt var vid denna tid mycket diffust kända. Man skiljde på oklar grund hypertrofi och dilatation. De prognostiska bedömningarna blev därför svävande, eftersom många sjukliga tillstånd gav samma symtom. Att svår hjärtsvikt var för- enad med dålig prognos var dock välbekant. Alkoholmissbruk och myokardit som orsaker till hjärtsvikt finns tidigt beskrivna. Steell beskrev 1893 25 fall av hjärtsvikt till följd av alkoholism. Fiedler (1899) redogjorde för fyra fall av myokardit, som vid se- nare granskning (Saphir 1942) visade sig ha varierande etiologi.

Myokardsjukdom. De första fallbeskrivningarna av primär myokard-

sjukdom gjorde förmodligen Josserand och Gallavardin (1902). De beskrev ett fall av massiv kardiomegali med myokardfiberdegeneration. I Tabell I finns en översikt av den växlande terminologi, som använts för att beteckna myokardsjukdom.

Tabell I. Exempel på benämning av primära myokardsjukdomar.

Författare	Sjukdomsbenämning	År
Josserand & Gallavardin	Myocardite subaigue primitive	1902
Laubry & Walser	Myocardie	1925
Fitz-Huge	Chronic myocarditis	1930
Levy & von Glahn	Idiopathic cardiac hypertrophy	1937
Christian	Idiopathic cardiomegaly	1950
Davies o a	Heart disease of unknown etiology	1951
Blankenhorn & Gall	Myocardos	1956
Kline & Saphir	Chronic pernicious myocarditis	1960
Goodwin o a	Congestive cardiomyopathy	1961
Fowler o a	Primary myocardial disease	1961
Mattingly	Primary myocardial disease	1961
Goodwin	Cardiomyopathy (congestive and hypertrophic)	1970

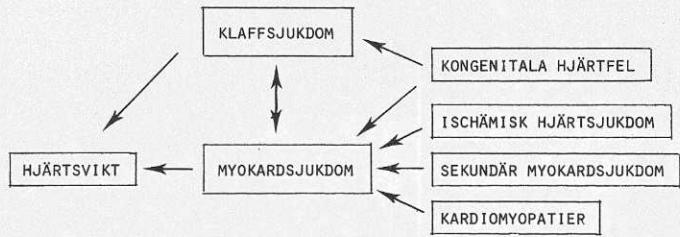
Laubry och Walser beskrev 1925 ett fall som visar de symptom och fysikaliska fynd samt den prognos som karaktäriserar patientmaterialet i denna avhandling. En 15-årig tidigare frisk pojke inlades med tre veckors anamnes på tilltagande andnöd. I status noterades takykardi 140 slag/minut samt galopp-rytm och pulsus alternans. Anamnestiskt förelåg ingen misstanke på infektion. Röntgen påvisade hjärtförstoring. Efter vila och digitalisering skedde en snabb förbättring så att hjärtfrekvensen normaliserades och galopp-rytmen försvann. Patienten utskrevs efter en månad. Tre veckor senare avled han plötsligt. Vid obduktionen vägde hjärtat 490 g. Myokardiet var slapt och kamrarna dilaterade. Mikroskopiskt påvisades inga förändringar. Således förelåg en snabbt progredierande

hjärtsvikt, som initialt kunde hävas, men patienten avled c:a två månader efter symtomdebuten, utan att någon förklaring till sjukdomen kunde erhållas.

Liknande fallbeskrivningar förekommer då och då under de följande 20 åren (Levy & Rousselot 1933; Kaplan o a 1938; von Bonsdorff 1939; Reisinger & Blumenthal 1941; Norris & Pote 1946). V. Bonsdorff redogör för nio fall av oklar hjärthypertrofi hämtade från 5848 obduktioner i Boston och visade därmed att tillståndet var ovanligt. Davies o a rapporterade 1951 nio fall av svår hjärtsvikt med utförliga fallbeskrivningar. Dessa är representativa för sjukhistorien vid svår hjärtsvikt. Sju patienter hade avlidit; därav var sex obducerade, utan fynd av specifik orsak. Fram till 1960 rapporterades endast ytterligare sporadiska fall (se Tabell I). Det till synes svala intresset för denna svåra sjukdomsform kan sammanhånga med flera faktorer. Den samtidiga utvecklingen av EKG-diagnostiken skapade ett ökat intresse kring ischämisk hjärtsjukdom och arytmi. Invasiv diagnostik medförde ökade diagnostiska möjligheter av valvulära hjärtsjukdomar. De terapeutiska möjligheterna vid primär myokardsjukdom förblev mycket begränsade och några positiva erfarenheter tillfördes ej.

Under 1960-talet kom nya rapporter om primär myokardsjukdom och nu med större material än tidigare. Invasiva, hemodynamiska och angiografiska undersökningar tillät noggrannare differentialdiagnostik. Trots att en obduktionsrapport angående vänsterkammerhypertrofi och konusstenos fanns redan 1907 (Schminke 1907) blev denna sjukdom inte återupptäckt och kliniskt beskriven som asymmetrisk septumhypertrofi förrän 1957 av Brock. Denna typ av primär myokardsjukdom kunde därefter särskiljas från annan myokardsjukdom och en möjlighet till ytterligare uppdelning av primär myokardsjukdom påvisades alltså (Braunwald o a 1960).

Vid kombination av anamnes och fysikaliska fynd med invasiva och hemodynamiska undersökningar, samt angiografi, gjordes stora framsteg i diagnostiken av myokardsjukdomar (Mattingly 1961a; Hamby 1970). Man kunde då bättre differentiera de olika formerna av hjärtsjukdom, som framgår av Figur 1.



Figur 1. Hjärtssjukdomarnas inbördes relation i förhållande till slutstadiet - hjärtsvikt.

Man fann patienter med stora, sviktande hjärtan men med friska koronarkärn där anamnesen ej gav någon ledtråd till myokardsviktens orsak. Därmed definierades på ett bättre sätt de sjukdomstillstånd som denna avhandling behandlar: hjärtsvikt pga nedsatt pumpfunktion hos en förstörad vänsterkammare, där orsaken inte är ischämisk hjärtsjukdom.

Tidigare undersökningar av primär myokardsjukdom

I följande avsnitt diskuteras undersökningar som kommit att ha betydelse pga ny terminologi, subgruppering eller prognostisk bedömning. Därvid har medtagits även undersökningar av diskutabel kvalitet om de återkommit i referenser i andra arbeten. Däremot har flera mindre betydelsefulla arbeten utelämnats. Enligt vad som framkommit ovan har endast arbeten efter 1960 behandlats eftersom man först därefter kunde börja särskilja olika typer av hjärtmuskelsjukdom. Flera undersökningar har också utelämnats, trots att man där studerat cardiomyopati, då materialen till helt dominerande del utgjorts av alkoholister.

Mattingly (1961a) beskrev vad han kallade "primary myocardial disease". Han inbegrep i beskrivningen sjukdomar av varierande etiologi om de specifikt och primärt angrep myokardiet. Denna definition inbegrep alltså även myokarditer samt sekundär myokardsjukdom, vid t ex amyloidos, hemochromatos, Friedreichs ataxi, progressiv muskeldystrofi, "glycogen storage disease" och alkoholism. Vidare särskiljde han inte den hypertrofiska myokardsjukdomen. En

liknande indelning användes av Harvey o a (1964). Fowler o a (1961) gjorde en snävare avgränsning samma år med "primary myocardial disease", som endast avsåg den idiopatiska formen av myokardsjukdom. De hade dock inte använt koronarangiografi. Således finns från samma år, 1961, två ofta utnyttjade referenser där samma sjukdomsbeteckning används, vilken emellertid vid kritisk granskning omfattar olika begrepp.

Termen "cardiomyopathy" användes av Hickie och Hall 1960. Av deras 50 fall var det dock endast två patienter, som inte uppvisade sekundär genes. Sackner och medarbetare beskrev 1961 21 fall av "idiopathic myocardial hypertrophy". Patienterna var relativt unga, 28-58 år. Sju av dem var alkoholister. Av elva patienter med svår hjärtsvikt var åtta döda inom 6-60 månader. Systememboli sågs hos 25% och lungemboli hos 33% av patienterna. Incidensen av sjukdomen vid rutinobduktion angavs till 0.2%. En prospektiv studie över "idiopathic disease of the myocardium" av Sanders (1963) omfattade 22 patienter med symtomdebut före 45 års ålder. Diagnosen vilade enbart på anamnes och fysikalisk undersökning. Femton av patienterna var alkoholister. Prognosbeskrivning saknas. I en utförlig prospektiv studie av Massumi o a (1965) beskrevs 50 fall där den snävare definitionen enligt Fowler och medarbetare (1961) använts. Trettio av de 50 patienterna betecknades likväl som alkoholister. Fjorton hade positiv serologi för lues. Av hela materialet var 70% undernärda, alkoholiserade eller bäggedera. Angående prognosen framgår att av 30 patienter med recidiv av sin hjärtsvikt efter initialterapi avled 40% inom tre månader-sex år. Av 20 recidivfria patienter avled endast en inom sex år. Storstein (1968) redogjorde för 36 fall av myokardsjukdom. Endast en patient var alkoholist. Prevalensen angavs till 0.5% av patienter med hjärtsjukdom. Han betonade att en övre luftvägsinfektion ofta föregick debuten av inkompensationen. Prognostisk bedömning saknades.

Det största materialet av "primary myocardial disease" finns beskrivet av Hamby (1970) omfattande 100 fall insamlade under 1964-1968. Detta material inkluderade fall enligt Mattinglys definition (1961), dvs alla former av myokardsjukdom. Förutom 50 redo-

visade kroniska alkoholister föreligger oklarhet vad avser associerade sjukdomar. Tjugofem patienter genomgick koronarangiografi, 65 vänsterkammerangiografi och samtliga hemodynamisk undersökning. Mot bakgrund av hemodynamiska fynd indelades materialet i två grupper. Grupp I hade förhöjda fyllnadstryck i vänster kammare men ordinär minutvolym, medan Grupp II dessutom hade sänkt hjärtminutvolym. Under uppföljningstidens 2-60 månader (medel 15 månader) avled 21% i Grupp I och 54% i Grupp II. Alkoholisternas prognos stod i relation till alkoholkonsumtionens storlek.

Shugoll o a (1972) avsåg att studera prognosen vid primär myokardsjukdom. Deras material utgjordes av 50 patienter, varav 62% angavs vara alkoholiserade. I 32 fall utfördes koronarangiografi. Patienter med tecken på mitralisinsufficiens inkluderades endast om biljudets styrka avtog avsevärt efter behandling! Shugoll inkluderade även en grupp patienter med akut hjärtsvikt, som snabbt normaliserades. Tio patienter (20%) avled inom 1-9 år efter sjukdomens debut. Vare sig galopptrytm eller röntgenologisk hjärtförstoring hade någon prognostisk betydelse. Detta är anmärkningsvärt och strider mot all klinisk erfarenhet. Vid selektion av patientmaterialet har möjligen exkluderats de sjukaste av patienterna, varför prognosbedömningen blir irrelevant.

Mot denna bakgrund av varierande definition av myokardsjukdomarna föreslog Goodwin (1970) en indelning där cardiomyopati betecknade primära myokardsjukdomar utan "known cause or association with other diseases". Cardiomyopatierna uppdelades i congestiva, hypertrofiska och oblitterativa (eller restriktiva). Vid congestiv cardiomyopati (COCM) skulle föreligga en nedsatt pumpfunktion eller systolisk funktion. Hypertrofisk cardiomyopati (HCM) beskrevs med och utan obstruktion (HOCM respektive "nonobstructive"). Funktionsstörning skulle föreligga fr a i fyllnadsfasen eller i den diastoliska funktionen. COCM och HCM var ungefär lika vanliga i ett material om 224 patienter (Goodwin & Oakley 1972). Vid COCM skall således patienter med annan sammanhängande sjukdom och alkoholism exkluderas och istället skall myokardsjukdomen då rubriceras efter grundsjukdomen. Enligt denna indelning beskrev Orinius

och Pernow 1972 tio patienter, därav fem patienter med COCM. Sjukhistorien hos dessa var 0-23 år. Vid uppföljning hade två patienter avlidit. Dessa två patienter uppvisade kroniskt förmaksflimmer, låg fysisk arbetsförmåga och höga fyllnadstryck i vänster kammare vid arbete. Materialets storlek försvårar naturligtvis slutsatser angående prognos. Endast ett större material har publicerats enligt Goodwins indelning. Där diskuterar Kübler o a (1976) 49 fall av COCM insamlade 1970-1975 med medelålder 36 år. Prognosen var allvarlig, 50% av patienterna dog under uppföljningstiden, som dock inte är exakt angiven. Sjukhistorien fram till diagnos var kortare hos de som avled än hos de som överlevde observationstiden. Materialet saknar i övrigt funktionsindelning av såväl kliniskt tillstånd som myokardfunktion.

Diagnostik av primär myokardsjukdom

Klinik och diagnostik av COCM har nyligen behandlats i flera utförliga översiktsartiklar (Goodwin 1974; Hess o a 1977a; Kochsiek 1977; Swedberg 1977). COCM kan misstänkas vid smygande insättande dyspné utan plötsliga förändringar i prestationsförmågan. Sjukdomen finns i alla åldrar. Genom noggrann anamnes kan ischämisk hjärtsjukdom med stor sannolikhet uteslutas. Vid den kliniska bedömningen skall noteras funktionsgrad, förekomst av extratoner samt systoliskt biljud av mitralisinsufficienskaraktär. Eventuella systemsjukdomar utreds med sedvanlig laboratoriediagnostik.

Invasiva undersökningar. Hemodynamik och angiografiska fynd vid "primary myocardial disease" finns beskrivna i flera arbeten (Mattingly 1961b; Wendt o a 1962; Dye o a 1963; Massumi o a 1965; Pietras o a 1965; Yu o a 1966; Gould o a 1968; Storstein 1968; Hamby o a 1970; Roskamm o a 1972; Orinius & Pernow 1972; Kreulen o a 1973; Torp 1974). Definitionerna är dock varierande, varför sammansättningen av materialen skiftar. Hemodynamisk undersökning kan bidra till diagnostik och prognostik genom att avslöja påverkan av hjärtminutvolym, arteriovenös syrgasdifferens och fyllnadstryck. De angiografiska fynden består av påvisande av koronarkärl utan förträngningar samt en vänsterkammare med generellt ned-

satta kontraktioner.

Noninvasiva undersökningar. De differentialdiagnostiska svårigheter som föreligger har, som nämnts, krävt invasiv utredning med hemodynamik och angiografi. Genom användande av noninvasiva metoder har andra möjligheter nåtts att diagnostisera COCM och bedöma myokardfunktionen samt att följa sjukdomsutvecklingen. Härvid kan flera metoder kombineras, t ex fonokardiogram, apexkardiogram, pulskurvor och ekokardiografi. Diagnostiken finns beskriven av bl a McDonald (1974). Ekokardiografisk diagnostik av COCM finns beskriven av Abbasi o a (1973) och Corya o a (1974). Kombination av ekokardiografi och pulskurvor har beskrivits av McDonald och Hobson (1974). Denna teknik är ny och apparaturen under utveckling, varför ännu inte tillräcklig kännedom finns om diagnostiskt värde och begränsningar.

Myokardbiopsi. Transvenös biopsi av myokard har beskrivits vid COCM (Torp 1974; Hess o a 1977b). De ospecifika patologisk-anatomiska fynden har dock inte möjliggjort att COCM kan särskiljas från annan genes till hjärtsvikt. Denna metod kan i framtiden dock möjliggöra en biokemisk diagnostik av myokardsjukdom (Ferrans & Roberts 1978; Olsen 1978).

Behandling. Behandling av primär myokardsjukdom har ända sedan 1970-talet bestått av digitalisering och vila. Denna behandling skiljer sig inte från annan terapi vid nedsatt pumpfunktion. Efter tillkomsten av diuretika, fr a efter införandet av tiazider i slutet av 1950-talet, har större möjligheter erhållits att snabbare förbättra patienterna. Huruvida överlevnaden ändrats är oklart. Extremt långvarigt sängläge har rapporterats gynnsamt (McDonald o a 1972). Detta material innehåller dock ett flertal alkoholister, varför de rigorösa behandlingsreglerna blir mycket svårvärderade i frånvaro av alkoholism. Tio av de 30 patienterna uppnådde normal hjärtvolym, men endast hos tre (10%) bestod denna vid uppföljning. Behandling med vasodilatation eller afterload-reduktion finns nyligen rapporterat i små material av patienter med primär

myokardsjukdom (Massie o a 1977; Pierpont o a 1978).

Prognos

McDonald o a (1972) anger ökad mortalitet vid cardiomyopati med 19 döda av 31 patienter vid uppföljning i medeltal 3.6 år. Hamby (1970) fann 40% mortalitet vid fem års uppföljning. Prognosen försämrades vid försämrad hemodynamik. Shugoll o a (1972) angav 20% mortalitet i sitt heterogena material under oklar uppföljningstid. Vid COCM fann Orinius och Pernow (1972) två döda av fem vid uppföljning under 3-6 år. De två patienterna hade ursprungligen den sämsta myokardfunktionen. Kübler o a (1976) beskrev 49 fall, medelålder 36 år, av vilka mortaliteten var 50% under 1-5 års uppföljning. Prognosen tycks inte överraskande vara relaterad till funktionsgrad (Hess o a 1977a). Endast en undersökning av Kreulen och medarbetare (1973) behandlar uppföljningstiden och prognosen relaterad till myokardfunktionen bedömd angiografiskt. Som ovan nämnts är mortaliteten hög vid mycket dålig vänsterkammerfunktion, vilket är en känd klinisk iakttagelse, som understrukits av Goodwin (1974).

Sammanfattning

Primära myokardsjukdomar har i tidigare material beskrivits med varierande definitioner, vilka kommit att inkludera olika myokardsjukdomar. Alkoholister har utgjort en stor del av nästan alla större material. Indelning enligt Goodwin (1970) har medfört en större enhetlighet i material presenterade därefter. Diagnos och bedömning av myokardfunktion har vilat på invasiva undersökningar i form av tryck-flödesmätningar samt vänsterkammerangiografi. Inget material har beskrivit kliniska fynd i relation till noninvasiva fynd. Inget material har noggrant analyserat prognosen i relation till myokardfunktion bedömd från noninvasiv undersökning. Trots moderna farmaka är behandlingen symtomatisk. Prognosen vid svår form av COCM är mycket dålig vid konventionell behandling.

KAPITEL III

Material

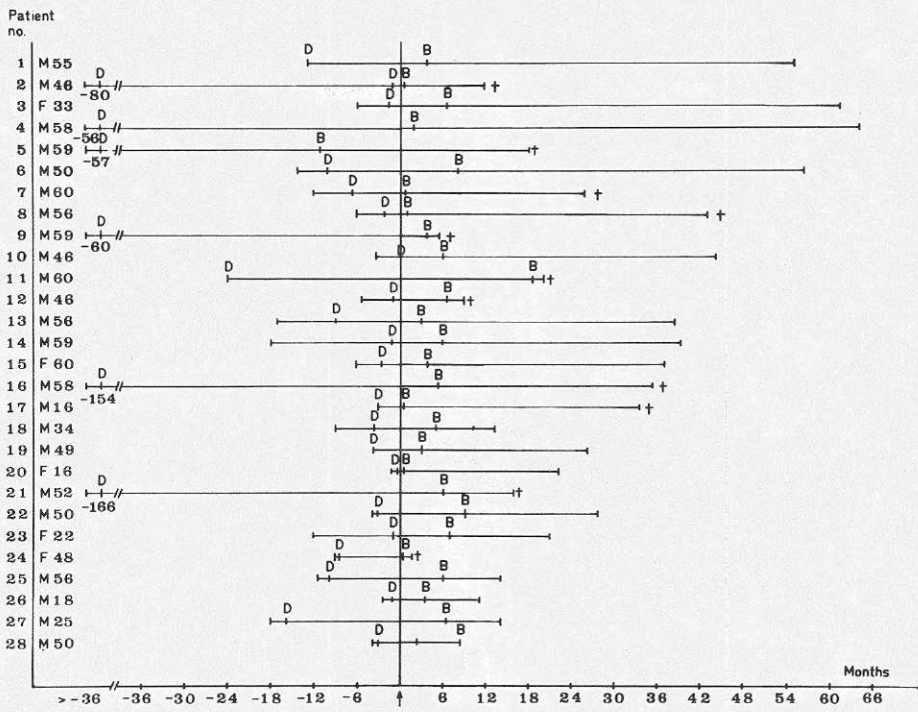
Patientmaterialet består av 41 patienter, 29 män och 12 kvinnor, medelålder 47 år (spridning 16-67 år). Patienterna har alla undersökts vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg, 1972-1977. Materialinsamlingen har ägt rum i två etapper, en prospektiv och en retrospektiv. Endast patienter, som den 1 april 1978 har följts minst sex månader, har inkluderats, dvs deras första noninvasiva undersökning har utförts senast den 1 oktober 1977.

Tabell II. Indelning av patientmaterialet.

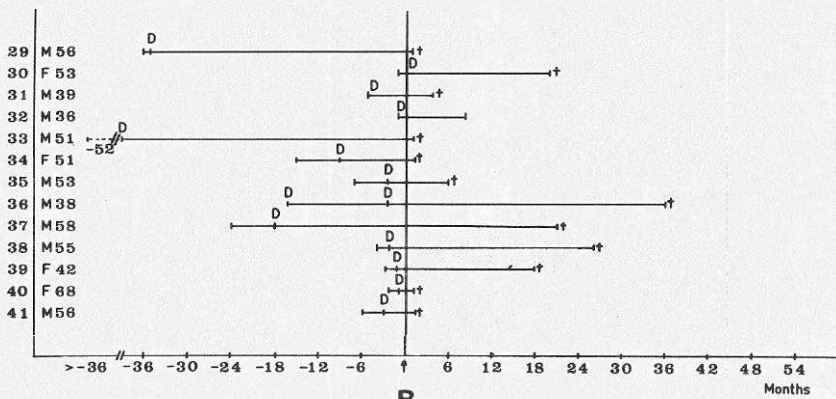
	<u>Grupp I</u>	<u>Grupp II</u>
Prospektivt insamlade	1-28	29-32
Retrospektivt insamlade	----	33-41

De prospektivt insamlade patienterna utgöres av nr 1-32 (se Tabell II). De har remitterats till kardiologsektionen, Sahlgrenska sjukhuset, pga svår hjärtmuskelsjukdom. Patienter har rekryterats från regionens upptagningsområde med den dominerande delen från Göteborgs-området (se Metodologisk diskussion, sid. 30). Vårt intresse för oklara hjärtmuskelsjukdomar har meddelats kollegor i regionen. Därvid har vi fått c:a 50 patienter till bedömning. Ett antal av dessa gav en klar anamnestisk misstanke om genomgången hjärtinfarkt. De kom ej att ingå i materialet. Likaså har inte patienter inkluderats, som vid noninvasiv undersökning visat klara tecken på genomgången, lokaliserad myokardskada.

De retrospektivt insamlade patienterna har spårats vid genomgång av samtliga noninvasiva undersökningar 1972-1977 vid kliniskt fy-

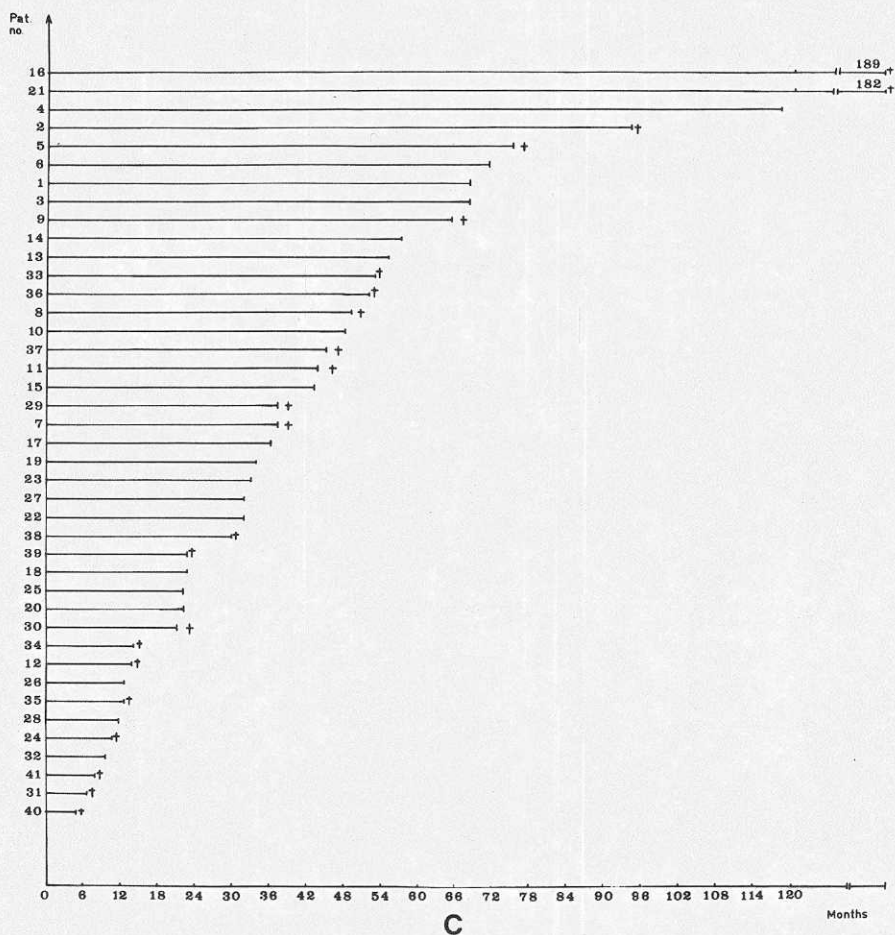


A



B

Figur 2 A, B. Översikt över sjukdomsduration från symtomdebut till endpoint (död eller avslutad uppföljning 1 april 1978). A. visar de patienter som senare behandlats med betablockad - Grupp I. B. visar en referensgrupp - Grupp II. M= man, F= kvinna samt ålder vid första noninvasiva undersökning. Tidpunkt för denna anges av vertikal linje; D= diagnos av hjärtsjukdom; B= behandlingsstart med betablockad; † = avliden. Siffror till vänster under linjen anger duration till vertikal linje.



Figur 2 C. Översikt över sjukdomsduration från symtomdebut till endpoint (död eller avslutad uppföljning 1 april 1978).

siologiska laboratoriet, Sahlgrenska sjukhuset (se sid. 17). Patienterna har indelats i två grupper, I och II (se Tabell II). Patienterna i Grupp I (nr 1-28) har erhållit betareceptorblockerande medel, medan patienterna i Grupp II (nr 29-41) behandlats konventionellt med digitalis och diuretika. Översikt över patienterna i form av sjukhistoriens längd, tidpunkt för diagnos, första noninvasiva undersökning samt förlopp kan ses i Figur 2 A-C.

Grupp I (patient nr 1-28)

Tjugoåtta patienter, 20 män och åtta kvinnor, medelålder 46 år (spridning 16-60 år) ingår i Grupp I. De var remitterade till kardiologsektionen, Sahlgrenska sjukhuset, pga andfåddhet och misstanke om eller diagnostiserad hjärtsjukdom. Patienter över 60 år inkluderades ej beroende på möjligheten av komplicerande sjukdomar. Endast patienter med betydande funktionsinskränkning har inkluderats. Vid funktionsgruppering enligt New York Heart Association (NYHA) 1964 tillhörde en patient klass II, 19 patienter klass III och åtta patienter klass IV.

Vid undersökning vid kardiologsektionen fanns misstanke om myokardsjukdom hos samtliga patienter. Anamnesen gav ej misstanke om ischämisk hjärtsjukdom. En patient (nr 21) hade en lindrig tabletbehandlad diabetes sedan två år. Alkoholkonsumtionen penetrerades noggrant. Ingen patient var alkoholist. Hos fem patienter förelåg en periodvis ökad konsumtion. Emellertid var denna ökning troligen inte större än vad som är gängse förekommande i befolkningen. Patient inkluderades inte om misstanke om alkoholmissbruk framkom. En patient (nr 26) var opererad pga aortakoarktation vid 10 års ålder. Postoperativ kateterisering kunde inte påvisa signifikant kvarstående gradient. En patient (nr 28) hade tre månader före symtomdebut fått en lindrig lungtuberkulos diagnostiserad. Rutinmässig trippelbehandling startades och inkluderade rifampicin, INH och etambutol. Tre månader därefter debuterade dyspné och röntgenologisk hjärtförstoring, som kvarstod ytterligare tre månader senare då tuberkulosstatika utsattes. Under ytterligare två månaders observation progredierade patientens symtom till motsvarande funktionsgrupp IV.

Symtomduration. Duration av symtom fram till noninvasiv undersökning var i medeltal 30 månader (Figur 2). Pga stor spridning om 1-166 månader blir medianvärdet om 12 månader mer representativt.

Laboratorieundersökningar. Sedvanliga rutinblodprover togs för analys av SR, Hb, lever- och njurfunktion. ANF och thyroideafunk-

tionsprov visade normalfynd hos samtliga patienter. Fr o m patient nr 6 analyserades urinprov angående VMA och var i alla fall normala.

Röntgen. Alla patienter hade hjärtförstoring vid konventionell hjärtröntgen.

Noninvasiv undersökning (NIU). Alla patienter undersöktes med denna teknik, inkluderande FKG, pulskurvor, ekokardiografi och VKG. Patienter inkluderades endast om denna undersökning var förenlig med COCM (se KAPITEL IV). Likaså inkluderades endast patienter om vänster kammars systoliska myokardfunktion bedömdes minst måttligt nedsatt, dvs de lindrigaste formerna av vänsterkammerfunktionsstörning har ej inkluderats.

Hemodynamisk undersökning. Höger- och vänsterkateterisering genomfördes i 19 fall. Hos ytterligare fem patienter gjordes en retrograd vänsterkateterisering med s k tipmanometer samtidigt med angiografin.

Koronarangiografi. Koronar- och vänsterkamarangiografi har genomförts på 14 av 24 patienter över 30 år. Hos ingen av dessa förelåg misstanke om ischämisk hjärtsjukdom. Samtliga patienter bedömdes ha normala eller vida koronarkär!l. Angiografi av vänsterkammare visade förstoring med nedsatta kontraktioner. Hos en patient (nr 18) uppstod vid injektion i höger koronarartär en subintimal kontrastansamling med nedsatt flöde distalt. I anslutning härtill uppträdde episoder av "sinus arrest", men inga andra arytmier och inga bröstsmärtor. En övergående ASAT-stegring till maximalt 2.8 ukat/l (normalt < 0.7 ukat/l) noterades. Vid förnyad angiografi tre månader senare förelåg ingen förträngning av kärlet.

Arbetsprov. Arbetsprov har genomförts på 23 patienter i samband med diagnos. Fem patienter bedömdes ej klara av ett arbetsprov pga dåligt kliniskt tillstånd.

Behandling. Alla patienter behandlades enligt klinisk rutin med optimala digoxin- och furosemid-doser. Patienter i funktionsgrupp III B eller IV ordinerades mycket vila. Därutöver tilläts patienterna aktivitet till symtombegränsning. Dock varnades för tungt arbete eller häftiga, snabba kroppsansträngningar. Angående behandling med betablockad hänvisas till KAPITEL XII.

Obduktion. Tio patienter har avlidit (nr 2, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 16, 21, 24). Obduktion genomfördes på sju patienter (nr 5, 8, 9, 11, 12, 16, 24). Tre obduktioner genomfördes vid Sahlgrenska, en vid hemortslasarettet (Mölndal) samt tre i form av dödsorsaksundersökning vid rättsmedicinsk avdelning. På samtliga patienter finns noterat att koronarkärlen var utan obstruktion eller stenoserande process. Två patienter (nr 5, 24) var tidigare ej koronarangiograferade. Hjärtat vägde 550-870 g (medelvärde 690 g). I tre fall finns beskrivet tecken på färsk vävnadsnekros inom apexområdet. Två av dessa patienter var obducerade rättsmedicinskt. Hos övriga patienter förelåg tecken på diffus myokardfibros av varierande grad. Den mikroskopiska undersökningen kunde inte påvisa några specifika förändringar. Fynden var förenliga med hjärtskelsjukdom. I två fall förelåg multipla lungembolier. Tre patienter har inte obducerats (nr 2, 7, 21). De avled alla plötsligt i hemmet långt från Göteborg. Vederbörande distriktsläkare hade i dessa fall utfärdat dödsbevis utan att kontakta oss, då patienterna hade känd, svår hjärtsjukdom.

Grupp II (patient nr 29-41)

Grupp II består av 13 patienter, nio män och fyra kvinnor, medelålder 50 år (spridning 36-67 år). Patient nr 29-32 insamlades på samma sätt som nr 1-28 enligt Grupp I (se ovan). Patient nr 29-31 avled innan betablockadbehandling hann insättas. Patient nr 32 har observerats utan betablockad pga subjektiv besvärsfrihet och bristande motivation till betablockadbehandling. Patient nr 33-41 har insamlats retrospektivt. Genomgång har gjorts av alla noninvasiva undersökningar som utförts vid kliniskt fysiologiska laboratoriet

vid Sahlgrenska sjukhuset sedan 1972, där diagnos COCM har ställts. Detta år introducerades ekokardiografi rutinmässigt vid NIU, varför undersökningar dessförinnan huvudsakligen bedömts från FKG och pulskurvor. Alla patienter som bedömts ha en mycket dålig systolisk vänsterkammarfunktion har utvalts. Patienter som var kända och inkluderade i den prospektiva insamlingen uteslöts. På detta sätt erhöles 17 patienter. Journalgenomgång utfördes därefter. Åtta patienter kunde då uteslutas av följande orsaker: muskeldystrofi (2 patienter), grav alkoholism med levercirrhos (2 patienter), pågående betablockad sedan undersökningen (3 patienter - 2 pga hypertoni, 1 pga svår ventrikulär arytmi), virusmyokardit (1 patient, undersökt fem dagar efter insjuknandet pga misstanke om perikardvätska). De övriga nio patienterna följdes upp. Alla hade haft nära kontakt med sjukvårdsinrättning. Patienter nr 33-41, utom nr 39, var undersökta 1972-1973, medan patient nr 39 var undersökt 1975, men ej remitterad förrän 14 månader senare i samband med försämring; patienten hann ej genomgå noggrannare bedömning hos oss. Patient nr 37 remitterades aldrig till kardiologsektionen.

Gemensamt för fall 29-41. Alla patienterna hade funktionsnedsättning pga dyspné. Ingen misstanke om ischämisk hjärtsjukdom (IHD) kunde noteras. En patient (nr 40) hade en lindrig tablettbehandlad diabetes sedan två år. Laboratorieprov, som vid Grupp I, fanns på alla patienter utom vad gäller VMA. Alkoholmissbruk kunde ej spåras hos någon.

Röntgen. Alla hade hjärtförstoring vid konventionell undersökning. Koronarangiografi har genomförts i ett fall (nr 33).

Hemodynamisk undersökning. Hos fyra patienter har höger och retrograd vänsterkateterisering genomförts.

Noninvasiv undersökning. Alla patienter har genomgått NIU (se KAPITEL IV).

Behandling. Alla patienter har behandlats med digoxin och furosemid i optimala doser, enligt vedertagen klinisk rutin.

Obduktion. Tolv patienter har avlidit. Obduktion har genomförts i nio fall. Åtta patienter avled på sjukhus och av dessa obducerades sju. De övriga fyra patienterna avled utanför sjukhus. I två fall genomfördes rättsmedicinsk obduktion. I samtliga nio obducerade fall angavs koronarkärlen vara utan förändringar. Hjärtvikten varierade mellan 390-770 g (medelvärde 612 g). Diffus myokardfibros angavs i två fall (nr 31, 41). En patient (nr 29) hade en mindre färsk vävnadsnekros inom apexområdet. I ett fall (nr 39) förelåg en tydlig endokardiell förtjockning, medan myokardiet var normalt.

Ytterligare referensgrupp. I avsikt att utöka antalet patienter med lindrigare former av COCM vid NIU-bedömning, rekryterades ytterligare fem patienter vid en särskild genomgång av utförda NIU. Myokardfunktionen hos dessa fem patienter bedömdes vara nedsatt av högst medelsvår grad. Fynden vid NIU har inkluderats i resultatpresentationen i KAPITEL VI och har där särskilt markerats. Dessa patienter ingår därutöver inte i redovisningen.

KAPITEL IV

Metoder

Elektrokardiogram

Tolv-avlednings-EKG med sex prekordialavledningar registrerades på en direktskrivande Mingograf. Pappershastighet 50 mm/sekund.

Arbetsprov

Arbetsprov genomfördes i sittande på en elektromagnetiskt bromsad cykel (Siemens-Elema AB). Under arbete registrerades prekordialavledningar (CH-avledning) kontinuerligt på papper. Patienter nr 1-8 samt 33-41 arbetade enligt rutiner beskrivna av Sjöstrand (1947) och Wahlund (1948). Fr o m patient nr 9 tillämpades en modifierad teknik. Patienterna började arbeta på 20 Watt (W), varefter belastningen ökades med 20 W varannan minut. Blodtryck registrerades i höger arm efter 1 minut 30 sekunder genom manuell palpation av systoliskt tryck i radialartären. Hjärtfrekvens beräknades under de sista tio sekunderna av varje belastning. En liknande teknik har nyligen beskrivits av Åström och Jonsson (1976). Patienterna arbetade till utmattning då de inte kunde hålla angivet varvtal eller då allvarlig arytmi uppträdde. Belastningen ansågs inte avklarad med mindre än att två minuters arbete hade utförts. Om minst en minuts arbete hade utförts bedömdes patienten klara en 10 W lägre belastning. Efter arbetet fick patienterna vila i 10 minuter under kontinuerlig EKG-registrering.

Röntgen

Hjärtstorlek beräknades enligt Jonsell (1939) i totalvolym och volym i förhållande till m^2 kroppsytta.

Angiokardiografi

Koronarangiografi utfördes enligt Judgkin-teknik, utom i två fall

(nr 16, 33), som undersöktes semikvantitativt enligt Paulin (1964). En vänsterkamarangiografi utfördes alltid vid samma undersökning. En cinefilm togs med 70 bilder/sekund i höger och vänster projek-tion (RAO- och LAO-positioner). Vänsterkamarvolymen kalkylerades i två plan enligt Dodge o a (1960).

Hemodynamisk undersökning

Alla kateteriseringar utfördes i liggande, i fastande tillstånd, utan premedicinering med sedativa. En Cournand-kateter inlades via en kubitalven till lungartären. En polyetylenkateter (PE 205) inla-des perkutant i en brachialartär. I regel avancerades denna till vänster kammare. Tryck registrerades via en Statham 23-Db-recep-tor och Honeywell-förstärkare och skrevs ut på ultraviolettt papper. Belastning utgjordes av cykling i liggande på elektromagnetiskt bromsad cykel. Belastningen var för patienter i Grupp I 40% av den maximala belastningen vid sittande arbete.

Hjärtminutvolym bestämdes enligt den direkta Fick-principen med luftsamling i Douglas-säckar under 7-9 minuter i vila och mellan den tredje och sjätte minuten under arbete. Gasprov analyserades med Scholander-teknik. Syremättnad bestämdes med Beckman B-spektro-fotometer. Kroppsyta beräknades enligt Dubois. På fyra patienter (nr 1, 2, 3, 29) bestämdes minutvolymen med färgspädningsteknik. Bromsulftalein injicerades i lungartären och samlades via artär-kateter. Dessa metoder har tidigare noggrant beskrivits från vårt laboratorium av Forsberg (1964).

Katekolaminbestämning

Hos patient nr 18-28 analyserades koncentrationen av katekolaminer i plasma från artär- och sinus coronarius-blod. Prov togs genom en Genzini-kateter, som placerats i sinus coronarius. Positionen kon-trollerades med hjälp av röntgenkontrastmedel. Spetsen skulle lig-ga minst 3 cm från ostiet. Blodprov för arteriovenös differens drogs i 10 ml-sprutor omgående efter proven för syrgasbestämning. Provet överfördes genast i heparinrör, innehållande 7 mg gluta-thion, och placerades omedelbart i isvatten. Efter centrifugering

och pipettering förvarades plasman frusen vid minst -18°C .

Analys av noradrenalin utfördes enligt den teknik som beskrivits av Eriksson o a (1977) vid Biomedicinska laboratoriet, AB Hässle, Mölndal. Detta är en isotopmetod där tritierade metylderivat av adrenalin och noradrenalin separeras genom jonparkromatografi och analyseras med vätskekromatografi. C:a 0.5 ml plasma åtgår per analys. Metoden medger bestämning av adrenalin- och noradrenalin-koncentrationer över c:a 0.5 nmol/l med en variationskoefficient på 10%. Vid lägre koncentrationer ökar metodfelet beroende på minskad skillnad mellan blankvärde och analyserat prov.

Värden från en referensgrupp erhöles genom insamlande av blodprov på samma sätt från patienter med klaffsjukdomar och volymbelastning i form av aorta- och/eller mitralisinsufficiens. Dessa patienter var i funktionsgrupp III och genomgick alla en rutinemässig preoperativ bedömning. Ytterligare en referensgrupp utgjordes av sju friska, manliga blodgivare, som undersöktes på samma sätt som patient nr 18-28, bortsett från att artärtrycket registrerades genom en polyetylenål (Stille 1.15), som inlagts i ena radialartären.

Noninvasiv undersökning

Noninvasiv undersökning genomfördes på alla patienter, inkluderande FKG från fem standardpositioner (apex, I_4 sin, I_3 sin, I_2 sin, I_2 dx), apexkardiogram, pulskurvor från A. carotis, V. jugularis och lever samt ekokardiogram. Alla registreringar, med undantag av ekokardiogrammen, utfördes på en 8-kanalig Mingograf (M 81 Siemens-Elema) vid en pappershastighet av 100 mm/sekund. FKG registrerades med en mikrofon (Elema EMT 25C, Elema-Schölander), som fixerats vid thoraxväggen med tape. Förstärkningen har varit oförändrad och inställd på 1/10. Apexkardiogram och pulskurvor registrerades alla med en speciell handmanövrerad tratt. Denna tratt har en inre diameter på 2.5 cm och är förbunden med en kristalltransducer (Siemens-Elema EMT 510C) genom en c:a 35 cm lång latex-slang. Detta kombinerade system har en tidskonstant på 1.9-4.6 sekunder (beroende på den individuella förstärkningen som använts till varje kurva) och ett frekvenssvar av minst 0.08

Hz (vid en tidskonstant av 1.9 sekunder) till 65 Hz (Wikstrand o a 1977). Vänster kammares utkastningstid (LVET) mättes från karotispulskurvor och korrigerades för hjärtfrekvens enligt Meiners (1958). Denna korrektion uttrycker LVET i % av normalvärdet vid aktuell hjärtfrekvens. Apexkurvan registrerades med patienten i vänster sidoläge. A-vågen uttrycktes i % av totalamplituden (H) av pulskurvan. Den snabba fyllnadsvågen ("rapid filling wave", RFW) beräknades från nollpunkten till sin maximala höjd samt uttrycktes i % av totalamplituden (Waagstein o a 1975). En subjektiv skattning av tredje och fjärde tonerna (saknades vid förmaksflimmer) gjordes av en mycket van undersökare (docent Ingemar Wallentin) i en femgradig skala. Därvid bedömdes grad 3 eller mer som patologiskt. Dessutom uträknades tonernas amplitud i 25 Hz- och 50 Hz-banden som medelvärde av tre cykler från apexregistrering. Det högsta värdet angavs. Apexkardiogram samt kvantifiering av extratoner finns utförligt beskrivet av Waagstein o a (1975) och Wikstrand (1976).

Ekokardiografi. 1973-1975 användes en Ekoline-20 (Smith-Kline) med en 2.25 MHz transducer med 10 cm fokus och med en repetitions hastighet av 1000 impulser/sekund. Efter 1975 har använts Echoscans 30 (Mediscan) med likaså repetitions hastighet 1000 impulser/sekund samt 2.25 MHz transducer med 10 cm fokus. Polaroidfoton av den ekokardiografiska bilden (M-mode) togs från ett minnesoscilloskop (Tektronix 603). Sedan 1975 har dessutom all registrering skett med fiberoptik på en Honeywell-skrivare (Honeywell 1856). Standardteknik (Feigenbaum 1973) har använts vid undersökning av mitral- och aortaklaffar och vid undersökning av storleken av vänster förmak och kammare. Den anteroposteriora slutdiastoliska diametern av vänster kammare (LVEDD) registrerades med strålriktning just nedom aortaroten och genom eller mycket nära både främre och bakre mitralklaffen och räknades simultant med R-taggen i EKG. För att standardisera mätningen av vänster förmak skall strålen visualisera aortaklaffarna samtidigt.

Slagvolymen beräknades från slutdiastolisk och slutsystolisk volym enligt kubikmetoden (Pombo o a 1971) och ejektionsfraktionen

(EF) från slagvolym och slutdiastolisk volym (Tabell III). Medelförkortningshastigheten - "mean velocity of circumferential fibre shortening" (mean V_{CF}) - beräknades enligt Cooper och medarbetare (1972) med undantag av att LVET i formeln erhöles från carotiskurvan.

Tabell III. Beräkning av volymer, ejektionsfraktion och mean V_{CF} .

Slutdiastolisk volym:	$(\text{diastolisk diameter} = DD)^3$
Systolisk volym:	$(\text{systolisk diameter} = SD)^3$
Ejektionsfraktion:	$\frac{DD^3 - SD^3}{DD^3}$
Mean V_{CF} :	$\frac{DD - SD}{DD \times LVET}$

Före 1973 användes en äldre ekokardiograf (Hewlett-Packard 7214A) med 1 MHz transducer och mycket sämre upplösning. Under denna tid kunde endast en uppskattning göras av dimension av vänster kammare och förmak. EF och mean V_{CF} kunde då ej beräknas.

Bedömning av myokardfunktion. Alla noninvasiva data summerades till ett omdöme, som inkluderade diagnos och en bedömning av myokardfunktionen. Den senare har bedömts vid samtliga NIU enligt den metod som utarbetats av docent Ingemar Wallentin vid kliniskt fysiologiska laboratoriet, Sahlgrenska sjukhuset. Utöver själva omdömet har myokardfunktionen bedömts i en femgradig arbiträr skala där klass 1 motsvarar lindrig, klass 2 medelsvår och klass 3-5 svårare funktionsnedsättning. Klass 3 innebär svår myokardsjukdom. Vid mycket svåra former hänförs patienterna till klass 4 och patienter, som bedömdes i omedelbart livshotande tillstånd, placerades i klass 5. Denna gradering bygger på en integrerad bedömning av samtliga noninvasiva fynd och kan inte exemplifieras med några enstaka mätvärden. Den teori eller modell, som ligger

till grund för denna gradering har vuxit fram från ett mycket stort antal noninvasiva undersökningar (c:a 900/år sedan 1976), där många patienter har följts upprepade gånger under såväl försämring som förbättring. Vissa delar har också fått stöd genom vetenskapliga studier på vänsterkammarfunktion vid hypertoni och efter infarkt (Wikstrand 1976). Här följer nu i detta kapitel en beskrivning av denna modell för vänsterkammarfunktionsbedömning. Senare (i KAPITEL VI) återkommer en mer detaljerad diskussion över de kombinationer av fynd som i detta material registrerats i de olika funktionsklasserna (1-5). Observera således att funktionsindelningen är gjord som en sammanfattande bedömning innan fynden i hela materialet är sammanställda och analyserade.

De tidigaste tecknen på nedsatt vänsterkammarfunktion brukar oftast uppträda i diastole som tecken på nedsatt distensibilitet orsakad av t ex hypertrofi, diffus fibros eller lokaliserade ärr efter myokardskada. Genom att fyllnaden av vänster kammare under den snabba och den långsamma fyllnadsfasen därmed försvåras brukar vänster förmak dilatera och hypertrofiera varigenom förmakskontraktionens andel av kammarfyllnaden ökar. Normalt brukar denna del uppgå till 15-20% av den diastoliska fyllnaden, men kan öka till 50% eller mer om resistensen, dvs motståndet mot fyllnad, ökat kraftigt. Denna förmakskontraktion ger upphov till dels fjärdeton och dels a-våg i apexkurvan. Dessa fynd är således analoga till varandra och är oftast patologiska samtidigt. Undantag finnes dock eftersom transmissionsegenskaperna för ljud och volym kan variera hos den enskilde patienten och ibland ses samtidigt en klart patologisk apexkurva men endast en liten fjärdeton eller tvärtom. Bägge dessa fynd är således uttryck för nedsatt distensibilitet av vänster kammare, men förutsätter ett väl fungerande förmak. Eftersom distensibilitet är $\Delta\text{volym}/\Delta\text{tryck}$ har såväl volyms- som tryckförhållanden betydelse. Enligt litteraturen är det slutdiastoliska trycket patologiskt när a/H-ratio i apexkurvan överstiger 15%, men troligtvis gäller detta huvudsakligen tryckbelastade hjärtan (Gibson o a 1974). Vid volymbelastning ses nämligen inte sällan mycket höga a-vågor trots helt normala slutdiastoliska

tryck (Wallentin, opublicerad observation).

Vid mycket uttalad distensibilitetsnedsättning ses ett fyllnads-
mönster av konstriktivt slag, dvs en snabb fyllnadsfas och därefter
konstant antero-posterior ekokardiografisk diameter i vänster
kammare under resten av diastole. Därvid uppkommer patologisk
tredjeton och dess analoga fynd i apexkurvan, en förstärkt tidig,
snabb fyllnadsvåg - RFW. RFW kan uttryckas i % av apexkurvans amp-
litud och är patologisk vid mer än 5-10%. Det konstriktiva insla-
get kan ligga såväl endo-, myo- som perikardiellt. RFW och tredje-
ton kan liksom a-våg och fjärdeton framträda olika tydligt bero-
ende på transmissionsegenskaperna i thorax. Vid t ex stora, dila-
terade hjärtan kan energiinnehållet i tredje tonen vara lågt, även
om den snabba fyllnadsvågen är kraftigt patologisk. Vid ovanstående
konstriktiva tillstånd ses dessa fynd inte sällan, trots helt nor-
mal systolisk myokardfunktion. Vid nedsatt distensibilitet, dvs
nedsatt diastolisk funktion, uppträder i regel förstoring av vän-
ster förmak, men denna förstoring brukar vara måttlig och ligga
mellan 4.0-4.9 cm. Vid förmaksförstorningar om 5 cm eller mer bör
mitralisinsufficiens misstänkas.

Nedsatt systolisk myokardfunktion brukar upptäckas först som dila-
tation av vänster kammare till LVEDD över 5.2 cm, men denna gräns
måste också bedömas med hänsyn till patientens träningsgrad. Mycket
vältränade patienter av typ långdistanslöpare, skidåkare och cyk-
listar kan ibland ha en vänsterkammardiameter på upp till 5.9 cm.
Samtidigt med förstörd vänsterkammare ses vid nedsatt systolisk
funktion måttligt nedsatta värden på ejektionsfraktion och mean
 V_{CF} . Vid tidiga eller lindriga stadier brukar LVET vara normalt
och ej heller behöver patologiska diastoliska fynd föreligga.

Om vänster kammare dilateras ytterligare och LVEDD når värden om-
kring 7 cm eller mer brukar däremot en hel serie av fynd samtidigt
förekomma. I regel är EF och mean V_{CF} då klart sänkta, men bedöm-
ningen försvåras betydligt vid samtidig mitralisinsufficiens efter-
som mitralisinsufficiens i sig ger en ökning, dvs en skenbar för-
bättring, av EF och mean V_{CF} . I denna svåra grupp av COCM ser man
en storleksvariation från 7 cm till 9 cm, men inte heller storle-

ken av LVEDD kan ligga till grund för svårighetsbedömningen, eftersom en vänsterkammare med LVEDD på 9 cm ibland kan ha bättre pumpförmåga än en kammare på 7 cm, även om i de flesta fall de största kamrarna har mycket starkt nedsatt myokardfunktion. LVET, som uttryck för effektiv slagvolym, samt fynd som är uttryck för varierande stas bakåt i lungkretsloppet respektive stora kretsloppet, får då relativt större betydelse för bedömningen än LVEDD, EF och V_{CF} . Vid svårare myokardfunktionsstörningar är LVET oftast sänkt. Betydelsen av LVET ökar ju mer värdet sjunker. Värdet på $\leq 80\%$ är kraftigt patologiska och 70-75% i regel förenade med mycket dålig prognos om tillståndet ej kan behandlas. Värdet under 70% ses mycket sällan och dessa patienter brukar avlida inom ett fåtal dagar eller veckor. Pga, eller samtidigt med, otillfredställande pumpfunktion dilateras vänster kammare och distensibilitetsnedsättning uppkommer såväl pga volymutspänning som pga nedsatt väggdistensibilitet (tänjning och diffus fibros). Den otillfredställande systoliska funktionen medger inte en normal slagvolym även om en kraftig förmakskontraktion föreligger med patologisk förmakston och a/H-ratio mer än 15%. Hos dessa patienter uppträder alltid patologisk tredjeton och motsvarande förändring i apexkurvan (RFW). I regel brukar då vänster förmak öka ytterligare i storlek och ofta minskar därvid förmakskontraktionens betydelse, varför apexkurvas a-våg då kan minska i takt med att tredje tonen och fyllnadsvågen ökar i styrka. Om patienten förbättras genom terapi sker ofta det motsatta. I takt med minskade fyllnadstryck kan förmakskontraktionen förbättras. Ökade förmakstoner och a-vågor kan således vara tecken på förbättring, om samtidigt RFW eller tredje tonen minskar.

Mitralklaffarnas ekokardiografiska rörelsemönster brukar i dessa fall vara mycket typiskt och väl korrelera till övriga fynd vid nedsatt funktion med t ex stängning i två faser, s k dubbelstängning, så länge förmakskontraktionen är förstärkt (Feigenbaum 1973). Klaffarna öppnar också långsamt vid förhöjda tryck tidigt i diastole. Eftersom dessa stora, utspända vänsterkamrar då får ett fyllnadsmönster av konstriktiv art är den diastoliska stäng-

ningshastigheten inte långsam på det sätt som ses vid nedsatt distensibilitet pga hypertrofi, utan mitralklaffarna slår ofta snabbt igen till halvstängt läge efter den snabba fyllnaden. Vid samtliga de fall där stegring av fyllnadstryck ger upphov till tredjeton och RFW, fortplantas denna stas bakåt i lilla kretsloppet. Detta brukar dock ej ske så länge förmakskontraktionen kan bidra till att upprätthålla effektiv slagvolym, dvs vid normalt LVET.

Nästa tecken på nedsatt myokardfunktion uppträder därför i form av fynd talande för olika grader av förhöjt tryck i lilla kretsloppet. För bedömning härav används fr a pulmonalkomponentens styrka och frekvensinnehåll i relation till aortakomponenten i andra tonen i FKG. Pulmonalkomponenten syns, när den är förstärkt, bäst i I_3 sin. Vid förstärkt pulmonalkomponent kan högre frekvensinnehåll eller breddökning i relation till aortakomponenten ange patologisk valör. Dessutom ses vid ekokardiografi samtidigt patologiskt rörelsemönster av den bakre pulmonalklaffen. Denna rör sig betydligt stelare och flackare i diastole och a-vågen försvinner (Nanda o a 1974). Det skall dock observeras att vid högersvikt med höga slutdiastoliska tryck i höger kammare pga kraftig förmakskontraktion, kan återigen a-våg uppträda, trots höga tryck i lilla kretsloppet. Detta fynd har varit relativt vanligt hos patienter med akuta, mycket svåra congestiva cardiomyopater. I fall med förhöjt tryck i lilla kretsloppet brukar också tricuspidualklaffen avspegla störd funktion av höger kammare med ibland förlångsammad diastolisk stängningshastighet och hög a-våg. Det allvarligaste fyndet vid dessa tillstånd är att tricuspidualklaffen öppnar endast under förmakskontraktionen och därefter snabbt stänger före nästa QRS-komplex. Detta fynd brukar ej ses i mitralklaffarnas rörelse vid motsvarande störning. Om höger kammare dilaterar till följd av förhöjda tryck i lilla kretsloppet och tricuspidualinsufficiens uppkommer, ses detta genom att patologiska v-vågor uppträder i jugular- och leverkurvor. Redan dessförinnan kan i dessa kurvor höga a-vågor ibland ses som uttryck för kraftig höger förmakskontraktion, dvs ett analogt fynd till apexkurvas a-våg. Detta fynd är dock relativt okänsligt, troligtvis pga varierande compliance i ventrådet.

Mitralisinsufficiens sekundär till vänsterkammardilatation är ett relativt vanligt fynd. Att bedöma storleken av denna är svårt och det är inte otänkbart att läckage ibland förekommer utan att systoliska biljud kan registreras. Om mitralisinsufficiensen blir mycket stor avspeglas detta i helt annorlunda rörelsemönster av septum och bakvägg samt förändrad form av karotiskurvan. Det är förmodligen olika grader av mitralisinsufficiens som mest försvårar bedömningen av ejektionsfraktion och mean V_{CF} .

Sammanfattningsvis är det således storleken av slagvolymreduktion, uttryckt som LVET, samt graden av cirkulationsstas, mätt enligt ovan, som har fått klassificera svårighetsgraden av myokardfunktionsnedsättningen. Således kan en patient med måttlig - medelsvår förstoring av vänster kammare, dvs 6-7 cm, pga restriktiva egenskaper i myokardiet, vara mer uppstasad än en patient med LVEDD på 9 cm och därför uppvisa allvarligare fynd och svårare symtom. Vanligast är dock att den stora kammaren, dvs vid LVEDD om 8-9 cm, också uppvisar de mest patologiska fynden vad gäller störning av såväl den systoliska funktionen som graden av cirkulationsstas.

Statistik

Vid statistisk beräkning har använts t-test för parade beroende differenser vid jämförelser före och efter behandling. Jämförelser av grupper har gjorts med oberoende t-test. Vid mycket sned fördelning har icke-parametrisk test tillämpats. Vid analys av överlevnadstabell har hypotesen om överensstämmelse mellan två överlevnadskurvor testats enligt den metod som beskrivits av Mantel (1966) med en modifiering enligt Wedel (personligt meddelande). Fischers exakta test har använts vid analys av NIU vad gäller enskilda variablers betydelse för prognos. Statistisk signifikans har ansetts föreligga vid $p < 0.05$. I text, tabeller och figurer har angetts medelvärde \pm medelfelet (SEM).

Patientnummer

Genomgående har ett nummer angivits hänvisande till de patienter som avviker från gruppen i övrigt eller representerar särskilt anmärkningsvärda förhållanden. Dessa nummer hänvisar dels till pati-

entförteckningen i Figur 2, dels till Appendix I.

Metodologisk diskussion

Material. Materialinsamlingen har försvårats av att COCM är en förhållandevis sällsynt sjukdom, åtminstone i de svåraste former-
na. Patienterna får läkarkontakt genom sina symtom och kan inte infångas genom en vanlig epidemiologisk populationsundersökning. Endast patienter med uttalade symtom, snabbt progredierande symtom eller låg ålder remitteras till kardiologisk specialavdelning. Således utgör subjektiv funktionsinskränkning en dominerande selektionsmekanism. Härigenom remitteras endast de svårast sjuka patienterna. Av föreliggande 41 patienter var samtliga från sjukvårdsregionen, varav 18 (44%) var remitterade från sjukhus utanför Sahlgrenska sjukhusets primära upptagningsområde. Dessa 18 patienter hade svår vänsterkammarsjukdom, bedömd vid NIU. 56% av patienterna har infångats från primärupptagningsområdet, som utgör c:a 40% av regionens befolkningsunderlag. Pga starkt skiftande remitteringsregler mellan olika landsting kan dock inga prevalensangivelser göras. De retrospektivt infångade patienterna (nr 33-41) utgör naturligtvis en grupp där flera selektionsmekanismer starkt kan äventyra representativiteten. Inom Sahlgrenska sjukhusets primärupptagningsområde samt angränsande sjukvårdsområden (Mölndal, Kungälv, Varberg) har utvecklats en utbredd rutin att patienter med misstanke om hjärtsjukdom medförande väsentlig funktionsinskränkning hos individer under 60-70 år skall remitteras för noninvasiv undersökning. Denna rutin har utvecklats högst betydligt efter 1972 och omfattar nu i mycket stor utsträckning ovanstående patientkategorier. Under 1972-1974 var denna rutin ännu ej så utbredd.

Patienter med känd bakomliggande sjukdom eller alkoholism har ej inkluderats. I den retrospektivt infångade gruppen vid genomgång av NIU sedan 1972 kom därför några patienter att ej inkluderas (2 patienter med muskeldystrofi, senare döda, samt 2 grava alkoholister med okänt öde). Patienter med hypertrofi eller som erhållit betablockad skulle likaså exkluderas (3 patienter - 2 lever, 1 öde okänt). Ytterligare en patient med bilden av en virus-

infektion med hotande symtom och hög feber hade undersökts fem dagar efter symtomdebut då ett perikardiellt gnidningsljud uppfattats. Denna patient blev senare helt återställd. Då inklusionskriterierna vad avser NIU varit väsentligen lika för såväl den prospektivt som den retrospektivt insamlade gruppen torde bägge grupperna drabbas av samma selektionsmekanismer och utgöra ett starkt selekterat material av symtomgivande vänsterkammarsjukdom.

Arbetsprov. Patienterna bedömdes ha så begränsade kardiella reserver att bättre separation av deras fysiska prestationsförmåga var önskvärd utöver den av Sjöstrand (1947) och Wahlund (1948) beskrivna tekniken. Ökning av belastningen varannan minut med 20 W utgör en modifiering av den teknik som beskrivits av Åström och Jonsson (1976). Genom att endast två minuters arbete utfördes nåddes en något högre belastning än vid 4-6 minuters arbete enligt Sjöstrand och Wahlund. Eftersom utvärdering av arbetsförmågan skulle ske både före och efter behandling med betablockad bedömdes maximalt utfört arbete och inte arbetsförmågan relaterad till hjärtfrekvens.

Invasiva metoder. Invasiv hemodynamisk undersökning ger en relation mellan tryck och flöden. Fyllnadstrycket är beroende på den volymbelastning kammaren utsätts för (preload). Vid förändrad compliance i kammarväggen ändras trycknivån. Vid myokardsjukdom finns varierande compliance mellan olika patienter (Glantz & Parmley 1978). Därför är fyllnadstryck ett dåligt mått på kammarvolymen (Dodge 1974). Vid tryckregistrering är registreringen beroende på förhållandet längd - lumen i ett vätskesystem. Våra registreringar är gjorda med förhållandevis grova system, varför trycknivån ej påverkas härav. Bedömning av systolisk myokardfunktion kan göras från tryckstegringshastighet, dP/dt . Den snabba tryckförändringen förutsätter då ett känsligare system av high-fidelity-karaktär, vilket uppnås med sk tipmanometer. Samtidig mitralisinsufficiens försvårar eller omöjliggör tolkningen. Vi har alltså inte kunnat använda denna möjlighet vid vårt registreringsförfarande eftersom många av våra patienter hade sekundära mitralisinsufficiens.

sufficienser. Trycken har registrerats på UV-papper med stora utslag. Beräkning har gjorts manuellt över 10 sekunder, vilket ger en tillräcklig kompensation av andningsrörelser. För minutvolymberäkning har vi nästan genomgående använt Ficks princip med O_2 -analys. Flera av patienterna hade låga flöden och stora hjärtvolymer, vilket ger utdragna kurvor vid indikatorspädningsteknik och därmed försvåras analysen.

Kardioangiografi. Angiografi används för exklusion av utbredda myokardskador. Den använda tekniken har medgett hög upplösning. Vänsterkammerangiografi medger volymläkningar samt bedömning av systolisk myokardfunktion, mätt som EF, slutdiastolisk volym och förkortningshastighet. Beräkningarna kräver planimetrering, vilket har gjorts manuellt. All invasiv teknik är förenad med komplikationsrisk, fr a blödningskomplikationer, som dock inte inträffat bland dessa patienter. Vid koronarangiografi uppkom hos patient nr 18 en subintimal injektion och enzymmässigt en myokardinfarkt. Indikationerna för invasiva undersökningar måste vara klart definierade med adekvat målsättning. I föreliggande material med svårt hjärtsjuka patienter ansågs dessa indikationer uppfyllda vid angiografi hos patienter mer än 30 år gamla. Hos de yngre patienterna har vi inte ansett att tillräcklig indikation föreligger för angiografisk undersökning om målsättning och komplikationsrisk vägs mot förväntad information.

Noninvasiv teknik. Registreringar av FKG, pulskurvor, apexkardiogram samt ekokardiografi vid vårt laboratorium finns beskrivet av Wallentin och Wikstrand (1978). Tolkning av dessa registreringar har tidigare diskuterats (Waagstein o a 1975; Wikstrand 1976).

Den ekokardiografiska registreringen är till synes begränsad av att endast en relativt smal stråle föreligger med tvärsnittsytan om c:a 1.5 cm^2 . Strålriktningen är därför mycket viktig för bedömning av storlek av vänster kammare och förmak. Identifiering av endokardiet på septum och bakvägg är likaså mycket betydelsefull. För detta krävs god upplösning och vältränad undersökare. Upplös-

ningen bestäms främst av repetitions hastigheten, fokuseringen och strålens tvärsnittsyta. Från 1973 har använts Ekoline 20 och senare Echoscan 30 (Mediscan AB), vilka medger mätning ned till 0.1 cm.

Volymberäkningar enligt Pombo o a (1971) förutsätter en kammare av ellipsoid karaktär, där förhållandet liten:stor diameter är 1:2. Dessa volymberäkningar, jämfört med angiografiskt baserade, överensstämmer i sådana fall mycket väl (Pombo o a 1971; Feigenbaum 1973). Vid större kammarvolymmer minskar emellertid skillnaden mellan tvär- och längsdiametrarna då kammaren blir rundare. Detta medför att den ekokardiografiska volymberäkningen ger för stora volymer. En alternativ beräkning har föreslagits av Fortuin o a (1971). Volymerna kan ändå bli högt beräknade. Vi har därför valt att ange vänster kammares diastoliska diameter då föreliggande patientmaterial har mycket förstorade kamrar. Vid beräkning av ejektionsfraktion används ändå volymer, men samma fel införes i täljare och nämnare varför felets storlek reduceras. Kammaren skall dessutom kontraheras samtidigt i septum och bakvägg, då annars volymberäkningen blir osäker. Vid vänstergrenblock föreligger asynkron aktivering med åtföljande osäker volymberäkning och detsamma gäller naturligtvis efter lokaliserade myokardskador. Sådana har dock ej förelegat i detta material.

Beräkning av mean V_{CF} är beroende av LVET. Vid mitralisinsufficiens blir afterload lägre pga lågt motstånd i vänster förmak. Den antero-posteriora diametern minskar då mer vid givet LVET. Detta resulterar i relativt kort LVET för aktuell total slagvolym och förkortningsgrad. Mean V_{CF} kan bli förhållandevis högt och ej representativt för aktuell myokardfunktion. Tillkomst eller försvinnande av mitralisinsufficiens kan därför förklara paradoxala förändringar av mean V_{CF} . Även EF ökar vid mitralisinsufficiens eftersom blodet relativt lätt kan pumpas bakåt till vänster förmak jämfört med ut i stora kretsloppet.

En nackdel med föreliggande noninvasiva mätningar är att de ej kan utföras under eller omedelbart efter dynamiskt arbete. Möjligheter att upptäcka mycket tidiga störningar av myokardfunktionen med hjälp av dessa metoder påverkas möjligen genom detta. Vid klart

nedsatt myokardfunktion kompenseras detta delvis genom det antal patologiska fynd som kan ses i de olika registreringarna.

KAPITEL V

Kliniska fynd hos 41 patienter med congestiv cardiomyopati

Debutsymtom

Dyspné. Det helt dominerande symtomet var dyspné. Hos 36 patienter var detta det första symtom som ledde till läkarkontakt. Alla patienter utvecklade dyspné som mest invalidiserande symtom. Dyspné upplevdes fr a i anslutning till ansträngning, men hos fyra patienter beskrevs nattliga attacker av andfåddhet som initialt symtom. Elva patienter (nr 1, 7, 9, 13, 17, 23, 26, 31, 32, 34, 40) angav att deras andnöd debuterat efter en kortvarig, lindrig övre luftvägsinfektion. Ingen av dessa patienter hade haft långdragen feber, uttalad allmänpåverkan eller liknande.

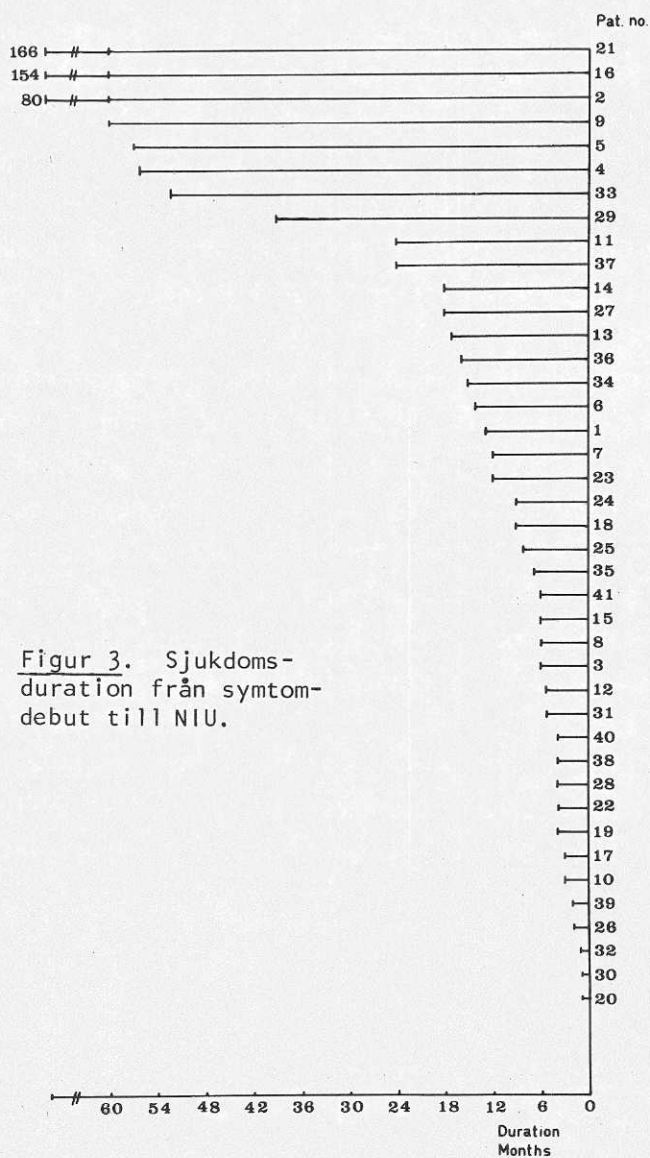
Bröstsmärtor. Hos tre patienter uppträdde bröstsmärtor som debutsymtom. Hos en patient (nr 33) var detta i form av typisk angina pectoris med retrosternalt ansträngningskorrelerad smärta. Denna avtog med tiden och ersattes av dyspné. Koronarangiografi utfördes vid två tillfällen med fynd av normala koronarkärl och utan påvisande av lokala hypokinetiska områden. Hos de andra två patienterna med bröstsmärtor (nr 2, 5) noterades mera atypiska smärtor med diffus utbredning i vänster thoraxhalva.

Andra debutsymtom. En 16-årig flicka (nr 20) sökte som jourfall pga epigastrala obehag samt anorexi och inlades på kirurgavdelning för observation. En dag senare utfördes en buköversikt, varvid uppdagades en uttalad hjärtförstoring! En man (nr 37) hade palpitationer under ett par år innan förmaksflimmer diagnostiserades. Senare tillkom dyspné som dominerande symtom.

Symtomduration. Symtomduration fram till diagnos av hjärtsvikt eller cardiomyopati var 6.5 ± 2 månader med spridning 0.5-79 måna-

der (Figur 2 A-C). Duration fram till NIU framgår av Figur 3.

Första sjukvårdskontakt. Tjugoåtta patienter inlades på sjukhus som jourfall vid första läkarkontakt pga hjärtsjukdom. Hos 26 av dessa patienter berodde detta på tilltagande dyspné. Alla dessa patienter inlades med misstanke om, eller diagnos av, hjärtsvikt. En patient (nr 2) inlades akut pga förmaksflimmer som enda tecken vid denna tid. En patient (nr 20) hade bukbesvär, såsom bekrivits ovan. Övriga 13 patienter sökte läkare efter tidsbeställning.



Figur 3. Sjukdoms-
duration från symtom-
debut till NIU.

Patologiska fynd vid första sjukvårdskontakt. Hos 16 patienter finns noterat patologiska fynd vid mjält- och lungauskultation vid deras första läkarkontakt. Denna var således mestadels förlagd till akutmottagning. Även om det första vårdtillfället på allmän medicinsk avdelning inkluderades blir resultatet detsamma. Tredje- och fjärdetoner noterades hos tre patienter (nr 1, 23, 34). Ett apikalt systoliskt blåsljud hördes på sju patienter. Lungödem förelåg hos två patienter (nr 4, 5) medan rassel över lungfälten angavs hos åtta patienter. Blodtryck vid första undersökning utanför akutmottagning finns noterat hos 23 patienter. Systoliskt blodtryck var 129 ± 4 (spridning 80-150) och diastoliskt blodtryck 85 ± 2 (60-110). Hjärtfrekvensen hos dessa patienter var 103 ± 3 per minut (spridning 85-140). Vid den första undersökningen vid kardiologsektionen noterades tredje- eller fjärdeton hos 25 patienter. Ett apikalt systoliskt blåsljud beskrevs hos 16 patienter.

EKG-fynd vid diagnos. Alla 41 patienterna hade patologiska EKG-förändringar vid den första läkarkontakten. Åtta patienter hade vänstergrenblock. QS-komplex i V_{1-3} sågs hos fyra patienter medan hos övriga 29 varierande grad av ST-T-förändringar förelåg. Åtta patienter hade EKG-förändringar som enda patologiska fynd vid första läkarkontakt. Tre patienter (nr 2, 14, 16) hade förmaksflimmer, tre hade vänstergrenblock (nr 8, 9, 19) samt hos två patienter (nr 25, 37) fanns negativa T-vågor.

Arytmier. Förmaksflimmer diagnostiserades hos nio patienter. En patient (nr 9) utvecklade förmaksflimmer när inkompensationssymtom tilltog. Ventrikulära arytmier diagnostiserades hos nio patienter under första vårdtillfället. Hos sex patienter var detta i form av ventrikulära extrasystolier av varierande grad utöver mer än sporadiskt uppträdande multifokala VES. En patient (nr 26) hade upprepade attacker av behandlingskrävande ventrikulär takykardi. Supraventrikulära extraslag har diagnostiserats hos en patient (nr 5). En patient (nr 7) hade vid undersökning på Sahlgrenska sjukhuset sex månader efter symtomdebut en komplex supraventrikulär arythmi med varierande förmaksfrekvens samt varierande AV-block I-II.

Behandling. Efter diagnos av hjärtsvikt eller congestiv cardiomyopati behandlades samtliga patienter med digoxin och ett diuretikum. Detta var nästan genomgående furosemid. Patienter med mer betydande symtom rekommenderades begränsad fysisk aktivitet. De svårast sjuka patienterna med snabbt progredierande hjärtsvikt ordinerades vila. Pga patienternas tillstånd kom detta att innebära mycket sänkläge då deras dyspné förhindrade aktivitet. Patienter i Grupp I behandlades på ett annorlunda sätt efter en uppföljningstid (v g se KAPITEL XII). Patienter i Grupp II behandlades samtliga intensivt och stod i mycket nära läkarkontakt. Samtliga 41 patienter har behandlats i slutet sjukvård pga hjärtsvikt.

KAPITEL VI

Fynd vid noninvasiv undersökning

Inledning

De fynd som erhållits vid NIU har legat till grund för diagnos samt en värdering av myokardfunktionen. Denna värdering har i samtliga fall gjorts av en mycket van undersökare (docent Ingemar Wallentin). Redovisningen upptar följande fynd: LVEDD, EF, mean V_{CF} , vänster förmaksstorlek (LA), styrkan av tredje och fjärde tonerna, a/H- respektive RFW/H-ratio, förekomst av systoliskt biljud av mitralisinsufficienskaraktär samt pulmonalkomponentens amplitud. Vid bedömning av myokardfunktion har dessutom hänsyn tagits till pulmonal- och tricuspidualklaffrörlighet samt tecken på tricuspidualinsufficiens från jugularven- och leverpulskurvor.

Resultat

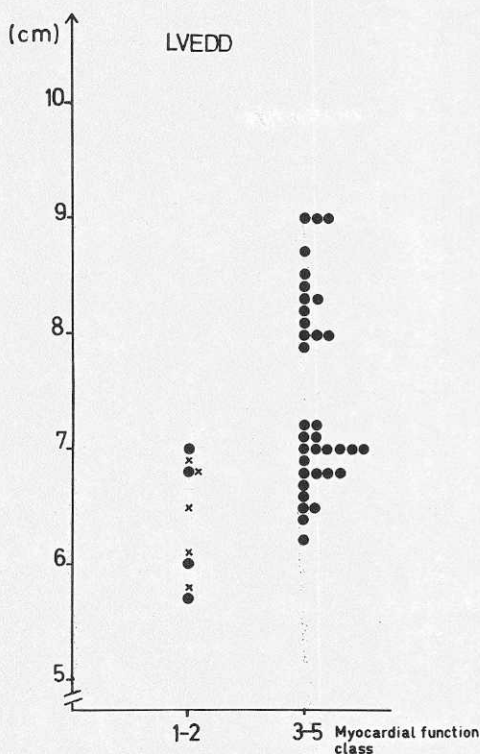
Fynden finns redovisade i Tabell IV-VI, Figur 4-14 samt Appendix I.

Myokardfunktion. Fem av 41 patienter ansågs tillhöra myokardfunktionsklass 1-2 vid sin första NIU (nr 10, 14, 15, 23, 39). Övriga 36 patienter hänfördes till klass 3-5. Av dessa bedömdes 12 patienter tillhöra de mycket svårt sjuka, motsvarande klass 4. Fyra patienter hade synnerligen dålig systolisk myokardfunktion och bedömdes vara i livshotande tillstånd (nr 17, 20, 29, 36). Underlaget för denna indelning skall redovisas i de följande avsnitten. Såsom angetts på sid. 19 har fem retrospektivt infångade patienter i myokardfunktionsklass 1-2 medtagits i denna redovisning. De har markerats särskilt i figurerna genom x och har nummer 42-46.

Vänsterkammardiameter (LVEDD) (Figur 4). LVEDD var ökad hos samtliga patienter till i medeltal 7.2 cm (spridning 5.7-9.0 cm). Vid

Tabell IV. Noninvasiva fynd hos 46 patienter med COCM. Patienterna har subgrupperats efter bedömning av myokardfunktion. Förkortningar, se text.

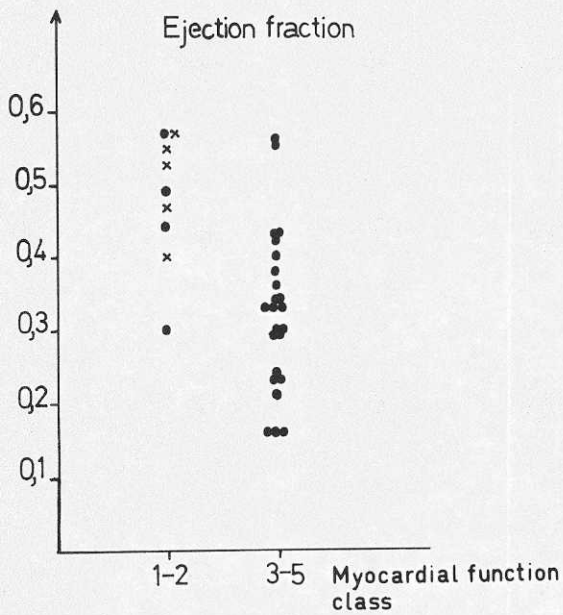
Variabel	Alla patienter		Nedsatt myokardfunktion klass 1-2		Svårt nedsatt myokardfunktion klass 3-5	
	n	Medel SE	n	Medel SE	n	Medel SE
LVEDD (cm)	44	7.2	9	6.4	35	7.4
EF	33	0.36	9	0.47	24	0.32
Mean V _{CF} (circ/sek)	31	0.62	10	0.69	21	0.59
LA-storlek (cm)	46	4.6	10	3.9	36	4.8
LVET (%)	46	84	10	93	36	82
Tredjeton (mm)	44	11	9	5	35	13
Fjärdeton (mm)	34	5	8	5	26	5
Tredjeton (skattad)	44	3.3	9	2.4	35	3.5
Fjärdeton (skattad)	34	3.4	7	2.4	27	3.6
a/H (%)	27	22	7	15	20	25
RFW/H (%)	42	18	9	10	33	20



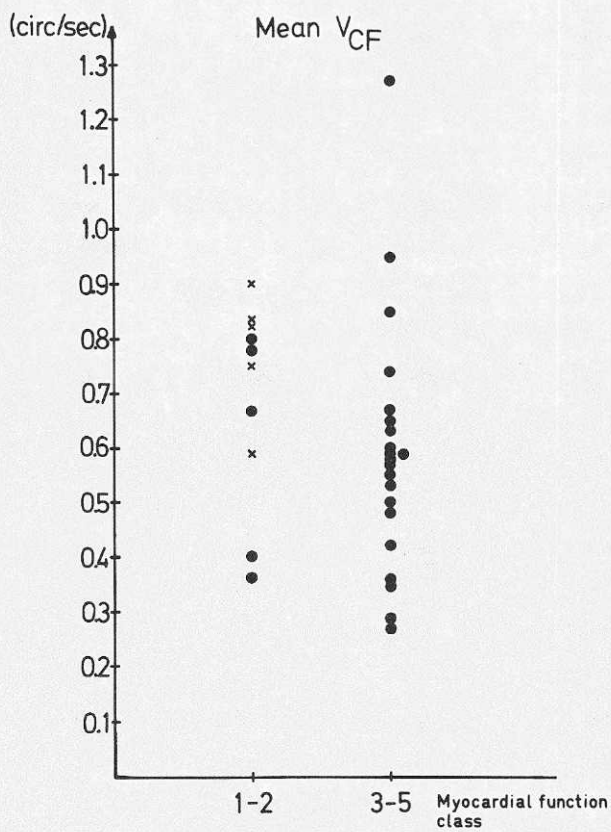
Figur 4.

sämre myokardfunktion var kammaren större. En viss överlappning förekom, men patienter med LVEDD ≥ 7.1 cm har samtliga hänförs till gruppen med den sämsta myokardfunktionen. Likaså har alla patienter med lindrigare myokardpåverkan LVEDD ≤ 6.1 cm. Vid bedömning av vänster kammare har även stor vikt lagts vid rörligheten i septum, respektive bakvägg. Rörlighet har förelegat i dessa partier och som regel var denna symmetrisk. Hos en patient (nr 22) var septumrörligheten dock dålig, varför en lokaliserad framväggskada ej kunde uteslutas. Kardioangiografi visade senare helt normala kärl och generell hypokinetisk rörlighet av vänster kammare.

Ejektionsfraktion (EF) (Figur 5) och förkortningshastighet (mean V_{CF}) (Figur 6). EF har beräknats på 33 patienter. Hos övriga 13 patienter har EF inte kunnat beräknas pga äldre apparatur (8 patienter), asynkron septumrörlighet (4 patienter) eller dåligt avgränsad septum (1 patient). Samtliga 33 patienter hade sänkt EF (medel-



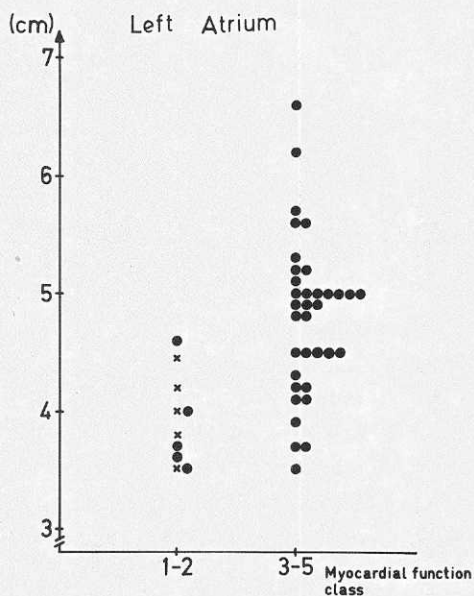
Figur 5.



Figur 6.

tal 0.36, spridning 0.16-0.57). Av patienterna med svår myokardpåverkan hade nio av 24 EF < 0.30. En patient (nr 23) med medelsvår myokardpåverkan hade EF 0.30. Mean V_{CF} kunde beräknas hos 30 patienter. Medelvärdet var 0.62 ± 0.04 circ/sek med spridning, 0.22-1.27 circ/sek. Såväl de högsta som de lägsta värdena finns i gruppen med den sämre myokardfunktionen.

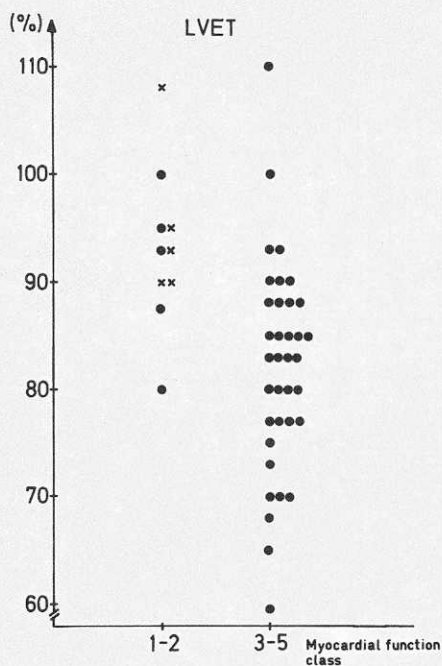
Vänsterförmaksstorlek (LA) (Figur 7). Vänster förmak var förstorat hos 32 patienter i den sämre gruppen, till 4.8 ± 0.1 cm. De mindre påverkade patienterna hade mindre förmaksstorlek: 3.9 ± 0.1 cm. Samtliga patienter med förmaksstorlek > 4.7 cm hade hänförs till den sämre gruppen.



Figur 7.

Vänster kammares ejektionstid (LVET) (Figur 8). LVET varierade från 60-110%, där såväl det högsta som lägsta värdet fanns i den sämre gruppen. Tolv patienter hade LVET < 80% och de hade alla hänförs till den sjukare gruppen.

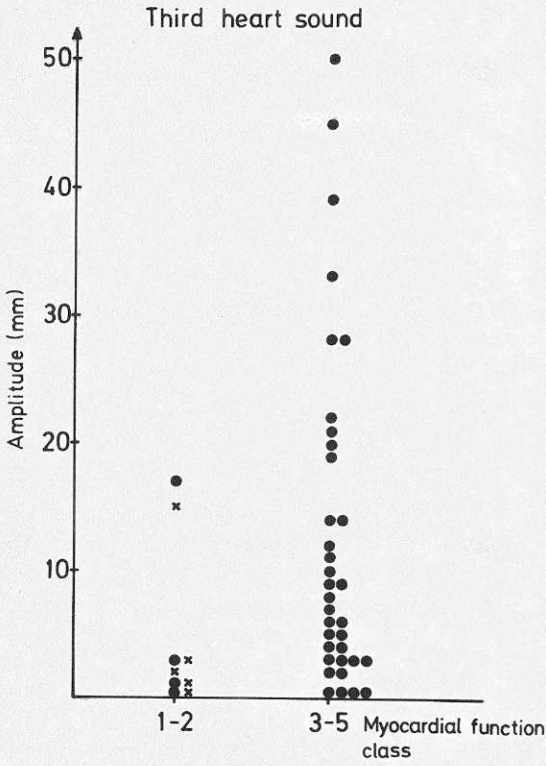
Diastoliska extratoner (Figur 9-12). Förekomst av tredjeton kunde bedömas hos 44 patienter. Hos två patienter (nr 6, 10) kunde tonen ej bedömas pga takykardi. Hos sex patienter (nr 3, 13, 23, 28, 38,



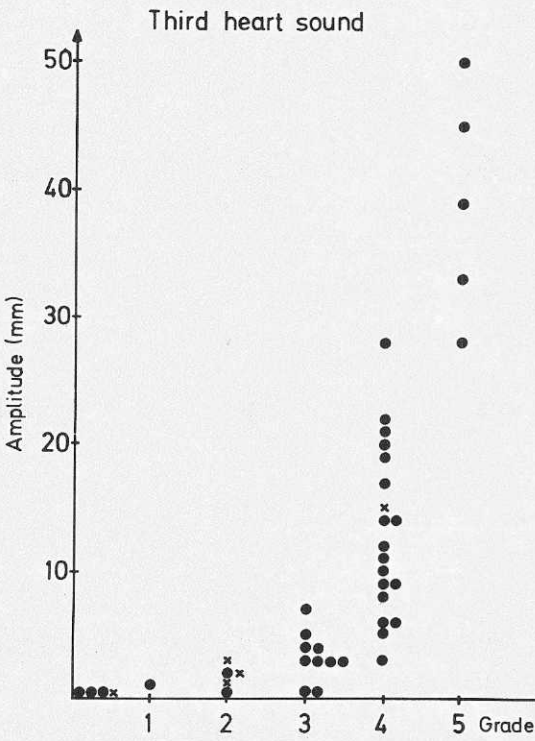
Figur 8.

45) fanns ingen säker tredjeton. Vid subjektiv skattning i femgradig skala bedömdes patologisk tredjeton (styrkegrad ≥ 3) föreligga hos 35 patienter. Den maximala amplituden i 25- eller 50 Hz-bandet var 11 ± 2 mm (0-50 mm). Figur 10 visar en jämförelse mellan amplituden och skattningen av tredje tonen. Fjärde tonen kunde inte bedömas hos tre patienter (nr 7, 20, 23) pga takykardi med kraftig tredjeton. De nio patienter som hade förmaksflimmer saknade förutsättningar för fjärdeton. Således kunde fjärdeton värderas hos 34 patienter. Patologisk ton fanns hos 24 patienter, medan ytterligare sju patienter hade en svag ton och tre saknade fjärdeton (nr 5, 38, 45). Maximala amplituden var 5 ± 2 mm (0-23 mm). Amplitud och skattning finns jämförda i Figur 12.

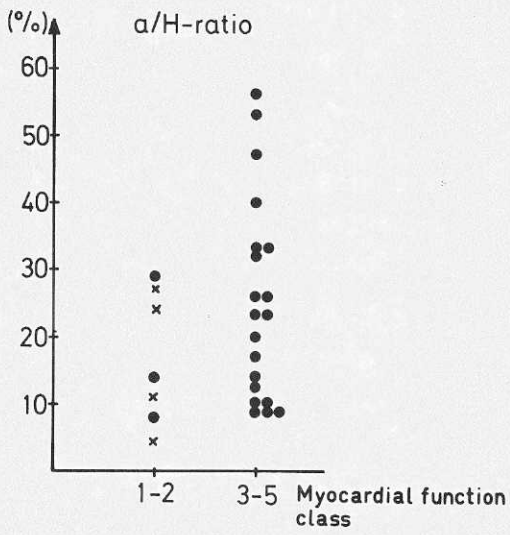
a-våg och snabb fyllnadsvåg (RFW) (Figur 13-14). a-våg saknades likaså hos de nio patienterna med förmaksflimmer. Hos ytterligare åtta patienter kunde a-vågen inte bedömas pga takykardi och i två fall pga osäker registrering (nr 35, 45). Hos 13 av 20 patienter med sämst myokardfunktion var a-vågen över 15%. Sju av de mindre påverkade patienterna hade bedömbar a-våg, vilken var patologisk



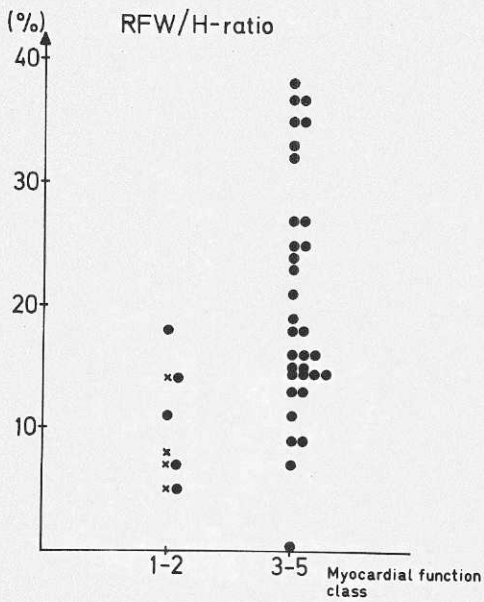
Figur 9.



Figur 10.



Figur 13.



Figur 14.

hos tre patienter (nr 23, 42, 46). RFW var bedömbär hos 42 patienter. Hos 22 av 33 patienter med vänsterkammerfunktionsklass 3 var RFW/H 15% eller mer, medan endast en patient (nr 14) av de lindrigare påverkade patienterna hade mer än 14%.

Andra tonens pulmonalkomponent (Tabell V). Hos en patient (nr 5) var denna ej säkert avgränsbar. Kraftigt förstärkt pulmonalkomponent förelåg hos 25 patienter, samtliga i den sämre gruppen, medan en av dessa (nr 21) bedömdes ha en pulmonalkomponent av ordinarie styrka. Av de lindrigare påverkade patienterna hade åtta en normal pulmonalkomponent medan två hade en förstärkt.

Tabell V. Bedömning av pulmonalkomponentens storlek i I₂₋₃ sin i FKG.

Grad	Myokardfunktionsklass	
	1-2	3-5
1	8 (80%)	2 (6%)
2	2 (20%)	8 (22%)
3	0	25 (69%)
Ej bedömbär	-	1
	<u>10</u>	<u>36</u>

1= normal; 2= förstärkt; 3= mycket förstärkt

Mitralisinsufficiensbiljud (Tabell VI). Systoliskt biljud över apex, tydande på mitralisinsufficiens, fanns hos 26 patienter, varav 24 hänförts till den sämre gruppen.

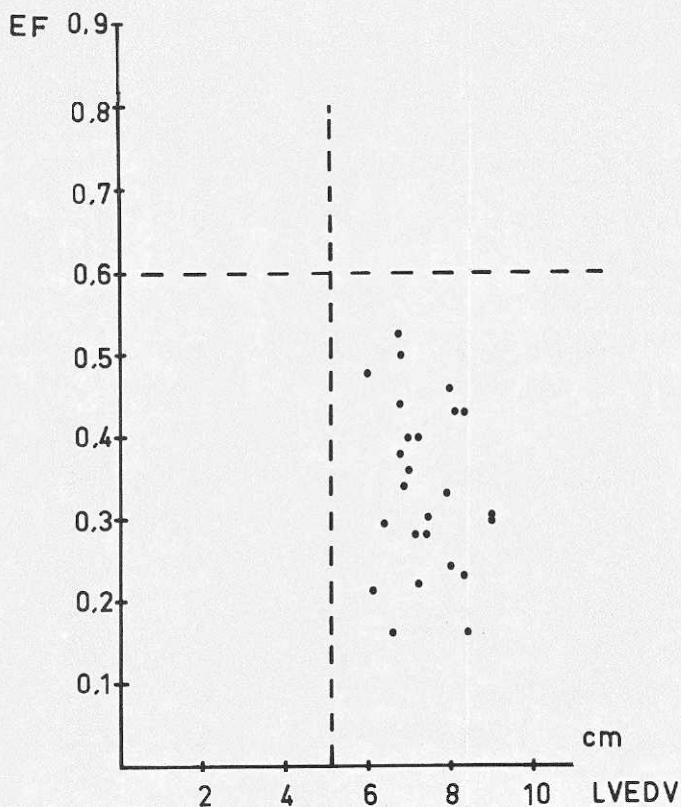
Tabell VI. Mitralisinsufficiensbiljud i FKG.

	Myokardfunktionsklass	
	1-2	3-5
Finns	2 (20%)	24 (67%)
Finns ej	8 (80%)	11 (33%)
Ej bedömbär	-	1
	<u>10</u>	<u>36</u>

Diskussion

I föreliggande material har förutsättning för inklusion varit tecken på nedsatt systolisk myokardfunktion vid NIU utan tecken på lokaliserad myokardskada. Diagnostiska kriterier för COCM vid liknande undersökning har tidigare diskuterats av Abbasi o a (1973), och Corya o a (1974) vad gäller ekokardiografi. Systoliska tidsintervall, apexkardiogram samt ekokardiografi vid COCM har diskuterats av McDonald och Hobson (1974). I dessa arbeten betonas att nedsatt rörlighet i såväl septum som bakvägg tyder på COCM. Frånvaro av, eller förekomst av, liten septal systolisk förtjockning kan också differentiera COCM från volymbelastade vänsterkamrar eller status post infarkt (Levisman 1977). Våra fynd är väl förenliga med dessa kriterier. Största diagnostiska svårigheten är avgränsning mot ischämisk hjärtsjukdom med resttillstånd efter infarkt. I detta material har endast inkluderats patienter med rörlighet av såväl septum som bakvägg vid ekokardiografi. Alla patienter som genomgått koronarangiografi har haft väsentligen normala koronarkärl samt generellt nedsatt vänsterkammarfunktion vid vänsterkammarangiografi. Ingen patient, som vid NIU ansetts ha COCM, har senare fått diagnosen ändrad vid angiografi.

Systolisk myokardfunktion har bedömts dels genom systoliska variabler (LVEDD, EF, mean V_{CF} och LVET) och dels genom diastoliska förändringar. Vid COCM är LVEDD ökad samtidigt som EF är sänkt. I Figur 15 framgår hur på detta sätt volymbelastning med bevarad myokardfunktion kan avgränsas. Patient med volymbelastad vänsterkammare hamnar i den övre högra kvadranten, medan de aktuella patienterna således hamnar i den nedre högra kvadranten. Mean V_{CF} kompletterar EF vid bedömning av myokardfunktion. Som nämnts kan vid mitralisinsufficiens förkortningen bli större vid givet LVET pga minskad afterload. LVET är då relativt kort vid aktuell slagvolym. Detta ger i dessa situationer ett falskt förhöjt mean V_{CF} . Från Figur 6 kan ses att patienter med olika myokardfunktion separeras dåligt i detta material. Beroende på varierande grad av mitralisinsufficiens fås denna spridning. Mean V_{CF} är således vid samtidig mitralisinsufficiens ett sämre mått på myokardfunktion vid COCM. LVET är uttryck för slagvolym (Weissler o a 1961). Vid



Figur 15. Relation LVEDD-EF vid COCM. Vid normal systolisk myokardfunktion skall relationen ligga i den övre vänstra kvadranten.

låg LVET under 80% är myokardfunktionen så skadad att prognosen enligt vår erfarenhet är allvarlig. När den systoliska funktionen är klart påverkad, uppträder även tecken på störd diastolisk funktion i form av extratoner i FKG samt ökad a-våg och RFW i apexkardiogram. Dessa tecken är, enligt vår erfarenhet, av stor betydelse vid bedömning av förändringar av myokardfunktionen. Vid dålig myokardfunktion föreligger alltid uttalad förändring av någon av dessa, såsom framhållits på sid. 27. Tonerna kan enklast mätas i apexregistrering i FKG genom amplitud i 25- eller 50 Hz-bandet. Den tillämpade skattningen av tonerna överensstämmer väl med denna amplitud (Figur 10, 12). Vissa toner är svaga, men framträder däremot tydligt breddökade, vilket förklarar skillnaderna mellan dessa bedömningar, som därför kompletterar varandra.

Bedömning av systolisk myokardfunktion på föreliggande sätt vi-
 lar således på en rad olika mätningar med olika metoder. Flera
 fynd måste föreligga och komplettera varandra för bedömning av
 funktionsnedsättning. Enskilda mått kan inte tas som uttryck för
 grad av myokardpåverkan. Från ovanstående resonemang kan följande
 diagnostiska kriterier uppställas för COCM:

1. Förstoring av LVEDD > 5.3 cm med nedsatt men bevarad rörlig-
 het av septum och bakvägg.
2. Sänkt EF < 0.60.
3. Mean V_{CF} < 1.00 circ/sek.
4. Tecken på störd diastolisk funktion i form av extratoner.
5. Patologisk a-våg eller RFW i apexkardiogram.
6. Förekomst av apikalt systoliskt biljud.

Kriterierna 1 och 2 skall alltid föreligga, medan kriterierna 3-6
 finns i varierande utsträckning.

Den systoliska myokardfunktionen kan bedömas i en arbiträr skala
 enligt följande riktlinjer (Tabell VII):

Tabell VII. Subgruppering av systolisk myokardfunktion.

Variabel	Myokardfunktion	
	klass 1-2	klass 3-5
1. LVEDD (cm)	< 7.0	> 7.0
2. EF	> 0.40	< 0.40
3. Mean V_{CF} (circ/sek)	> 0.70	< 0.60
4. LA-storlek (cm)	< 4.0	> 4.5
5. LVET (%)	> 85	< 80
6. Tredjeton (mm)	< 10	> 10
7. Fjärdeton (mm)	< 5	> 5
8. Tredjeton (skattad)	< 3	> 3
9. Fjärdeton (skattad)	< 3	> 3
10. a/H (%)	< 15	> 20
11. RFW/H (%)	< 10	> 15
12. Pulmonalkomponent	normal-lätt förstärkt	kraftigt förstärkt
13. Mitralisinsuffici- ensbiljud	saknas	finns

Tillämpas dessa riktlinjer på föreliggande material kan följande regler uppställas. En patient kan bedömas ha en svårt nedsatt myokardfunktion (klass 3-5) om:

1. LVEDD \geq 7.1 cm samt EF $<$ 0.40 vid förekomst av patologiska extratoner.
2. 6 cm $<$ LVEDD $<$ 7 cm vid förekomst av mitralisinsufficiens, patologiska extratoner samt patologisk apexkurva.
3. LVEDD $>$ 8 cm samt förekomst av patologisk apexkurva där a/H-ratio är $>$ 15% och/eller RFW är $>$ 5%.
4. minst 6 av 13 kriterier enligt Tabell VII är uppfyllda.

KAPITEL VII

Hemodynamiska fynd vid COCM

Hemodynamiska undersökningar med beräkning av tryck- och flödesförhållanden har utförts på 24 patienter (nr 1-4, 6-8, 11, 18-29, 33-36). Målsättning för undersökningen har oftast varit kartläggning av myokardfunktionen. Kateterisering utfördes 6-12 månader efter diagnos av hjärtsvikt hos 23 patienter. Ett fall (nr 20) har kateteriserats inom en månad efter diagnos. Alla patienter har varit i funktionsgrupp III-IV. Fyra patienter har varit i mycket dåligt tillstånd med tecken på uttalad hjärtsvikt och låg minutvolym (nr 1, 20, 28, 29). Tre av dessa fyra patienter har därför inte genomgått dynamiskt arbete vid undersökningen. Sju andra patienter har heller inte belastats vid kateteriseringen. I två fall (nr 4, 34) genomfördes endast högerkateterisering.

Resultat

Resultaten framgår av Tabell VIII och Figur 16 och 17. Hjärtminutvolymen var sänkt till 3.7 ± 0.3 l/minut, vilket motsvarar cardiac index 2.0 ± 0.2 l/minut/m². Hjärtfrekvensen var 92 ± 4 slag/minut. Detta ger slagvolym 43 ± 4 ml och slagvolymindex 23 ± 2 samt arteriovenös O₂-differens 78 ± 5 ml/l. Tre patienter har haft cardiac index (CI) över 3.0 l/minut/m² (nr 2, 3, 22, 23), medan 11 patienter haft under 2.0 l/minut/m².

Vänster kammars fyllnadstryck mättes som PCW-tryck hos sex patienter. Om detta ersätter vänster kammars slutdiastoliska tryck (LVEDP) hos dessa patienter blir vänstersidans fyllnadstryck 20 ± 2 mm Hg. Tre patienter (nr 7, 22, 23) hade normala fyllnadstryck, 2, 10 respektive 2 mm Hg, medan övriga hade 13-31 mm Hg. Patient nr 23 var i funktionsgrupp II medan de bägge andra var funktionsbegränsade av dyspné och hade betydande hjärtförstoring. Höger för-

Tabell VIII. Hemodynamik hos patienter med congestiv cardiomyopati i funktionsgrupp III-IV (se text).

VILA (24 patienter)

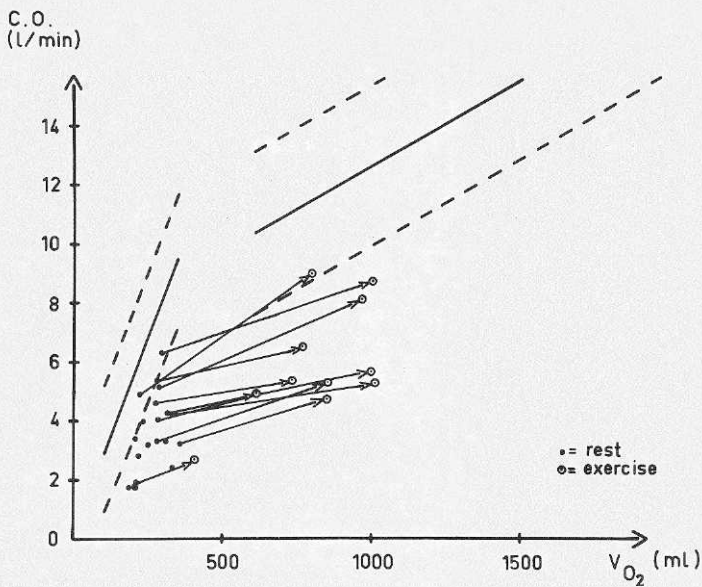
	Artär-tryck		PA-tryck		RA	PCW	LV-tryck C0*		CI	HR	SV	SI	AV-diff	Syreupptag* totalt per m ²				
	S	D	S	M			S	D										
Medelvärde	111	75	88	44	23	5	19	110	17	3.7	2.0	92	43	23	78	259	141	
SE	4	3	3	3	2	3	1	2	5	3	0.3	0.2	4	4	2	5	9	5

ARBETE (13 patienter)

Belastning	Artär-tryck		PA-tryck		C0*	CI	HR	SV	SI	AV-diff	Syreupptag* totalt per m ²					
	S	D	S	M												
Medelvärde	36	139	86	105	58	33	43	5.8	3.1	127	46	25	146	826	446	
SE	4	8	4	4	5	4	3	3	0.5	0.3	7	5	3	9	59	32

S=systole; D=diastole; M=medel; PA=lungartär; RA=höger förmak; PCW=pulmonary capillary wedge pressure; LV=vänster kammare; C0=cardiac output (l/min); CI=cardiac index (l/min/m² kroppsyta); HR=hjärtfrekvens; SV=slagvolym (ml); S=slagvolymindex (ml/m² kroppsyta); AV-diff=arteriovenös O₂-differens (ml/l blod); Syreupptag (ml/min); Belastning (Watt).

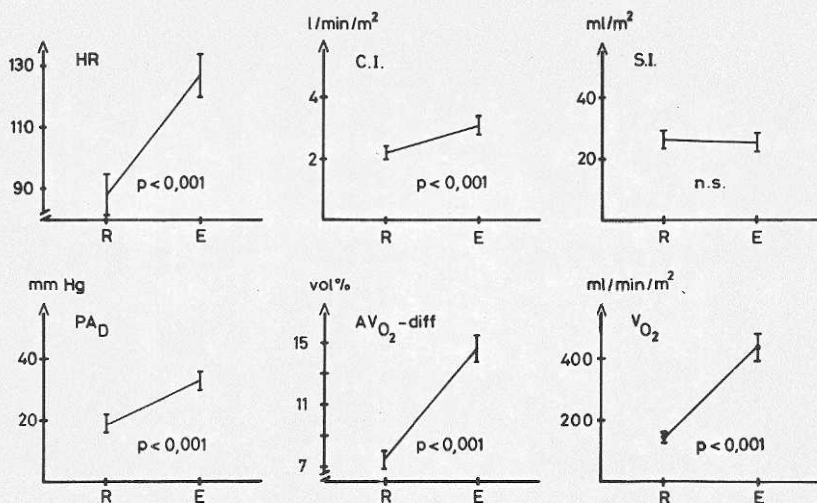
* C0 och syreupptag i vila har bestämts på 18 patienter.



Figur 16. Relation syreupptag - minutvolym hos 18 patienter. Regressionslinje ± 2 SD, enligt Jonsson (1967).

makstryck uppmättes lätt förhöjt till 5 ± 1 mm Hg. Lungartärtrycket var förhöjt till systoliskt 44 ± 3 mm Hg, diastoliskt 23 ± 2 mm Hg och medeltryck 32 ± 3 mm Hg. Artärblodtrycket var lågt till mycket lågt hos nästan alla patienter. Sju patienter hade under 100 mm Hg systoliskt, medan en patient (nr 18) hade över 140 mm Hg systoliskt (164/111:131). Inga tryckgradienter förelåg över några klaffar.

Tretton patienter arbetade i liggande med en belastning på 36 ± 4 W. Därvid var syreförbrukningen 826 ± 59 ml/minut. Lungartärtrycket steg hos två patienter, nr 22 och 23, till 36/8 respektive 31/13, medan övriga hade över 48/27. Medelvärden för denna grupp blev systoliskt 58 mm, diastoliskt 33 mm och medeltryck 43 mm Hg. Hjärtminutvolymen ökade till 5.8 ± 0.5 l/minut, motsvarande CI 3.1 ± 0.3 l/minut/m². Från Figur 16 ses relationen syreupptag - minutvolym. Här framgår att alla patienter utom två (nr 22, 23, se ovan) hade en sänkt minutvolym i förhållande till syreupptag i vila. Vid arbete steg minutvolymen förhållandevis lite. Ändring från vila till arbete av hjärtfrekvens, cardiac index, stroke index, lungartär-diastoliskt tryck, AV_O₂-differens samt syreupptag framgår av Figur 17.



Figur 17. Skillnad mellan vila (R) och arbete (E) av hemodynamiska parametrar hos 13 patienter. Förkortningar, se Tabell VIII.

Diskussion

I detta material var graden av myokardsjukdom så långt framskriden att 22 av 24 patienter hade låg hjärtminutvolym redan i vila. Endast två patienter (nr 22, 23) hade en relativt normal central hemodynamik. Under arbete steg fyllnadstrycken kraftigt. Trots detta ökade inte slagvolymen utan var oförändrat låg. Hjärtfrekvens och AVO₂-differens tyder på att patienterna utfört ett avsevärt dynamiskt arbete. Relationen syreupptag - minutvolym är klart lägre än hos de fem patienter som publicerats av Orinius och Pernow (1972). Hamby (1970) indelade sitt material i tre grupper. Föreliggande material är som grupp jämförbar med den sämsta av Hambys grupper. Tre patienter (nr 7, 22, 23) skulle dock ha hänförts till de lindrigare sjuka i Grupp IA. Wade och Bishop (1965) anger en arbiträr skala för relationen syreupptag - cardiac index vid arbete. Det aktuella materialet skulle falla i den allvarligaste gruppen, grad 3.

Vid begynnande hjärtsvikt stiger först fyllnadstrycken. Vid progress tenderar hjärtminutvolymen att sjunka samtidigt som hjärt-

frekvens och AV_{O_2} -differensen ökar. Detta sker först vid belastning och sedan även i vila. Fyllnadstrycken är mycket beroende av myokard-compliance. Vid olika compliance så föreligger naturligtvis olika förutsättningar för den diastoliska trycknivån. Vid varierande grad av myokardfibros ändras compliance (Glantz & Parmley 1978). Vid olika stadier av myokardsjukdom finns olika stelhet i myokardiet. Vid hjärtsvikt dilaterar hjärtat och arbetar enligt ett annat tryck - volymförhållande så att fyllnadstrycken representerar helt andra volymer. Detta kan illustreras av patient nr 7, som hade uttalad hjärtförstoring, klinisk hjärtsvikt och tecken på mycket dålig systolisk myokardfunktion vid noninvasiv undersökning. LVEDP var 2 mm Hg, vilket tyder på mycket hög vänsterkammercompliance. Denna patient representerar en ytterlighet, men illustrerar att fyllnadstryck kan vara ett dåligt mått på slutdiastolisk volym och myokardfunktion.

De tecken på hjärtsvikt som framkommer vid en hemodynamisk undersökning är ospecifika. Myokardfunktionen bedömes utifrån fyllnadstryck, minutvolym, hjärtfrekvens och AV_{O_2} -differens. Samma fynd kan orsakas av svikt från ischämisk hjärtsjukdom, volymbelastade kamrar samt myokardsjukdomar. Särskilt de senare kan ofta inte separeras från ischämisk hjärtsjukdom. Vid försök till differentiering användes provtagning i sinus coronarius för att beskriva eventuell myokardischämi. Dessa metoder har ännu ej kunnat införas i klinisk rutin.

Den hemodynamiska undersökningen kan således ge fynd som tyder på nedsatt myokardfunktion och i viss mån möjliggöra en värdering av svårighetsgraden. De ospecifika fynden gör ibland värdet av undersökningen tveksamt.

KAPITEL VIII

Röntgenologiska fynd vid COCM

Alla patienter hade genomgått hjärt-lungröntgen i samband med diagnos. Fjorton patienter undersöktes även med koronar- och vänsterkamarangiografi.

Resultat

Volymeräkningar finns redovisade i Tabell IX.

Tabell IX. Hjärtvolym vid standardundersökning, slutdiastolisk vänsterkamarvolym vid angiografi samt ejektionsfraktion hos 12 patienter med COCM. Volymer vid standardundersökning är beräknade vid diagnos och är inte samtidigt med volymer från angiografi.

Pat nr	Hjärt- volym		Slutdiastolisk vänsterkamarvolym			Anmärkning
	ml	ml/m ²	ml	ml/m ²	EF	
2	1800	1040	208	127	0.34	betablockad
9	2080	1080	597	311	0.17	
10	1620	890	294	162	- --	kammarpacing
12	1640	875	458	245	0.15	
13	1570	780	313	156	0.25	
14	1210	660	243	160	0.20	
15	890	580	219	143	0.52	
18	1110	610	268	149	0.43	
19	1250	570	379	172	0.29	betablockad
21	2300	990	401	171	0.25	
22	1230	670	318	173	0.52	
25	1190	590	416	206	0.24	
Medel- värde	1408	778	343	181	0.31	
SE	130	55	34	15	0.04	

Hjärt-lungröntgen. Om mer än en undersökning utförts i samband med diagnos, eller under närmaste månaden därefter, har medelvär-

det av uträknade volymer angetts. Totala hjärtvolymen var 1450 ml (730-2300 ml). I förhållande till kroppsytan var volymen 780 ml/m^2 ($420\text{-}1080 \text{ ml/m}^2$). Hos samtliga patienter förelåg hjärtförstoring. Förstoringen omfattade fr a vänster kammare, men även vänster förmaksförstoring var vanligt förekommande. Höger kammare har bedömts hos 30 patienter. Förstoring ansågs föreligga hos nio patienter.

Koronar- och vänsterkammurangiografi. I koronarkärlen förelåg inga obstruerande förändringar. Vanligen var kärlen vida med stort flöde, som uttryck för den stora muskelmassan som försörjdes. En patient (nr 2) hade utbredda väggförcalkningar. Slutdiastolisk volym har kunnat beräknas hos 12 patienter. Den var 343 ml ($208\text{-}597 \text{ ml}$) eller 181 ml/m^2 ($127\text{-}311 \text{ ml/m}^2$). Ejektionsfraktion var 0.31 ± 0.04 hos de nio patienter som inte hade pågående betablockadterapi vid angiografi. Alla patienter bedömdes ha en generellt hypokinetisk vänsterkammare.

Diskussion

Röntgenologiska fynd vid hjärt-lungröntgen är vid COCM ospecifika jämfört med andra sjukdomar drabbande myokardiet, i första hand som ischämisk hjärtsjukdom och sekundära myokardsjukdomar. Generell hjärtförstoring med dominans av vänster kammare tyder dock på myokardsjukdom. Diagnostiken har diskuterats av Croxson och Raphael (1969), Kreulen och medarbetare (1973) och Björk (1977). Den sistnämnde anger att i 80% kan riktig diagnos av cardiomyopati ställas vid kombination av kliniska fynd och standardröntgenundersökning. Vid angiografi skall vid COCM inga tecken på koronarsjukdom föreligga. Vänster kammare skall vara generellt hypokinetisk. Vänsterkammарvolymen är ökad vid COCM. Den slutdiastoliska vänsterkammарvolymen i detta material var stor. Övre referensvärde är 100 ml/m^2 . Dessa patienter hade $127\text{-}311 \text{ ml/m}^2$. Volymberäkning vid angiografi av mycket stora kammare försvåras av att kontrasten är svag i periferin och osäkerheten i avgränsningen ökar vid ökande volymer.

Myokardfunktionen kan vid angiografi bedömas på flera sätt. Tryck-
volymeräkningar finns beskrivna av flera författare (t ex Gaasch
o a 1976; Glantz & Parmley 1978), men kräver omfattande resurser
samt simultan registrering av tryck genom separat kateter. I ru-
tinsammanhang är ejektionsfraktion det helt dominerande måttet
vid bedömning av systolisk myokardfunktion. Detta är förhållande-
vis enkelt att beräkna och ger ändå en uppfattning om storleksord-
ningen av eventuell myokardfunktionsstörning. Som framhållits ti-
digare påverkas EF vid förändringar i pre- och afterload, varför
EF kan vara mindre representativt vid mitralisinsufficiens. Sär-
skilt hos dessa patienter behövs bättre mått på myokardfunktion.
Emellertid saknas kliniskt användbara alternativ, dels genom att
beräkningarna vilar på alltför teoretisk grund och dels genom att
värdet inte validerats tillräckligt av föreslagna metoder.

KAPITEL IX

Fynd vid dynamiskt arbete

Dynamiskt arbete har genomförts på 25 patienter, vilka belastats med hjälp av en elektromagnetiskt bromsad cykel. Efter start på 20 W har belastningen ökats 20 W varannan minut. Sju patienter har ej genomfört arbete pga uttalade symtom (nr 1, 11, 17, 20, 28, 29, 31). Nio patienter har ej belastats i samband med diagnos då detta inte var tillämplig rutin när de undersöktes första gången. Fem patienter har 1973-1974 belastats enligt Wahlund (1948) i 4-minutersperioder 300-600 kpm/minut. Dessa värden har omräknats till Watt ($1 \text{ W} = 0.16 \times \text{kpm/minut}$). Arbetet har avbrutits först vid utmattning eller allvarlig arytm.

Resultat

Belastning. Arbetet har avbrutits av patienterna vid utmattning vid en belastning av $79 \pm 7 \text{ W}$ (spridning 40-180 W). Hos en patient (nr 13) behövde arbetet avbrytas pga tillkomst av arytm i form av ventrikeltakykardi, som spontant försvann efter arbetet.

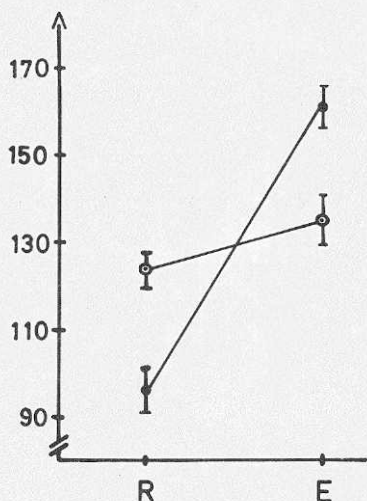
Hjärtfrekvens. I vila före arbetet var hjärtfrekvensen 96 ± 5 slag/minut. Frekvensen steg under arbete till 161 ± 5 (spridning 120-210) (Figur 18).

Blodtryck. Systoliskt blodtryck (SBP) har mätts på 18 patienter. Vid undersökning av patient nr 1-5 samt nr 33-41 fanns ej SBP systematiskt noterat pga dåvarande rutin. Hos patient nr 6-32 har SBP mätts vid alla arbetsprov. I sittande på cykel före arbetet var SBP $124 \pm 4 \text{ mm Hg}$. Under arbete steg SBP till $135 \pm 6 \text{ mm Hg}$ (Figur 18).

Diskussion

Vid arbetsbelastning framkommer en stor variation inom gruppen vad gäller fysisk prestationsförmåga. Sju av de sämsta patienterna har ej inkluderats. Trots denna selektion visar patienterna en starkt nedsatt fysisk prestationsförmåga. Deras maximala belastning är 79 ± 7 W. Denna form av arbetsprov ger högre belastningsnivå än prov enligt Sjöstrand-Wahlund (Åström & Jonsson 1976).

Hjärtfrekvensstegringen under arbete tyder på att patienterna belastats optimalt. Den maximala hjärtfrekvensen för denna ålderskategori ligger i samma nivå. Ökning av systoliskt blodtryck är låg. Ingen patient ökade mer än 40 mm Hg. Hos fyra patienter föll blodtrycket 10-20 mm Hg medan det var oförändrat hos en patient. Ingen relation framkom mellan belastningsgrad och blodtrycksstegring ($r=0.22$). Att SBP stiger mindre än ordinarie vid nedsatt myokardfunktion är en välkänd klinisk iakttagelse. Figur 18 visar hur hjärtfrekvensen stiger avsevärt mer än SBP. Produkten hjärtfrekvens \times SBP är relativt hög under arbete, som uttryck på betydande syrekonsumtion i myokardiet. De små slagvolymerna hos dessa patienter (se KAPITEL VII) gör att hjärtfrekvensen blir relativt hög. Energiproduktionen i myokardiet blir då otillräcklig för högre tryckutveckling, vilket är uttryck för en begränsad ökning av afterload.



Figur 18. Ökning av hjärtfrekvens (●) och SBP (⊙) från vila (R) till arbete (E) hos 25 patienter med COCM.

KAPITEL X

Gemensam diskussion av kapitel V-IX

Patientmaterial

Det aktuella patientmaterialet demonstrerar de symtom, kliniska fynd och laboratoriefynd som föreligger vid störd systolisk myokardfunktion av okänd orsak, s k congestiv cardiomyopati (COCM). Endast patienter med betydande funktionsbegränsning pga hjärtsjukdom har inkluderats. Vid klassifikation av funktionsgrupp enligt New York Heart Association var två patienter i Grupp II (nr 14, 19) medan övriga hänfördes till Grupp III-IV. Alla patienter har genomgått NIU. Vid denna tidpunkt var alla patienter under behandling med digitalis och diuretika. En patient (nr 5) hade även betablockadterapi.

Förekomst av känd bakomliggande sjukdom har penetrerats enligt sedvanlig klinisk rutin. Likaså har alkoholmissbruk penetrerats och vid misstanke härom har patient inte ansetts fylla kriterierna för COCM. Genom anamnes, kliniska fynd och NIU har patientsammansättningen blivit starkt selekterad, men samtidigt enhetlig. Tidigare material omfattar i stor utsträckning patienter med känd grundsjukdom eller alkoholmissbrukare, enligt vad som diskuterats i KAPITEL II. Ett material med liknande kliniska fynd har rapporterats av Kübler o a (1976). Där beskrivs 49 patienter med ålder vid diagnos 36 år. Det är dock oklart hur materialet har rekryterats. Dominerande symtom var dyspné, vilket angavs av 50% av patienterna. Mitralisinsufficiens förekom hos 67%, medan tredje- och fjärdeton rapporterades förekomma hos 41 respektive 10%. Patienterna hade inte genomgått FKG för bedömning av toner. Angiografi hade utförts på 14 patienter. Ejektionsfraktion beräknades till 30%. Nämda material förefaller vara sammansatt av något mindre myokardsjuka patienter än det aktuella. Således var dyspné mindre uttalad, sjukhistorien längre, förekomst av extratoner lägre, ejek-

tionsfraktionen högre. Observationstidens längd är i viss utsträckning oklar. Tretton patienter hade följts i tre år, sex patienter i fem år. Tjugotre patienter hade avlidit.

I en undersökning av Shugoll o a (1972) redovisades kliniska fynd och prognos vid hjärtmuskelsjukdom. Detta material har dock tveksam sammansättning varför deras slutsatser kan ifrågasättas, enligt vad som diskuterats tidigare. Noninvasiva fynd vid COCM finns diskuterade i flera studier (se Abbasi o a 1974; Corya o a 1974; McDonald & Hobson 1974). Hemodynamik och kliniska fynd finns rapporterade i ett flertal arbeten. Sammansättningen är dock som regel mycket skiftande (KAPITEL II, VII). Orinius och Pernow (1972) har rapporterat fem patienter med COCM där två patienter senare avled. Hess o a (1976) redovisar prognos i relation till hemodynamiska fynd. Deras indelning är dock så avvikande att det materialet ej kan jämföras med det aktuella. Kreulen o a (1973) beskriver ett material om 34 patienter med cardiomyopati där samtliga patienter angiograferats. Materialet har subgrupperats och därvid framgår att endast sex patienter uppfyller våra kriterier för COCM. En redovisning av relationen mellan fynd vid NIU, klinisk bedömning och prognos saknas i litteraturen.

Det här redovisade materialet är alltså svårt att jämföra med tidigare publicerade sammanställningar då selektionsmekanismerna varit varierande. Vårt material är det enda där kliniska fynd redovisats samtidigt med hemodynamik, röntgenfynd och noninvasiva fynd. Därutöver har patienterna följts longitudinellt, enligt KAPITEL XI och XII.

Metoder

Genom att flera olika metoder använts vid diagnostik och uppföljning har möjligheterna ökat att urskilja andra former av hjärtsjukdom, fr a ischämisk hjärtsjukdom samt klaffsjukdom. Dessutom har vi fått stor erfarenhet av värderingen av fynd från olika metoder och kunnat jämföra olika metoder. Alla patienter har genomgått minst en NIU samt hjärtröntgen. Hemodynamisk undersökning har utförts på 24 patienter, koronarangiografi på 14, medan 25

genomgått dynamiskt arbete.

Noninvasiv undersökning och röntgen. För att jämföra ekokardiografi och sedvanlig hjärtröntgen har en mycket van röntgenolog (Professor Lars Björk) bedömt vänsterkammerstorlek och vänsterförmaksstorlek i en arbiträr skala där 0= normalstort, 1= lätt förstorat, 2= förstorat och 3= mycket förstorat. Ökad kärlfyllnad har även angetts. Denna bedömning har gjorts på 35 patienter med varierande grad av myokardsjukdom, vilka även genomgått ekokardiografi. Vid denna undersökning har vänsterkammardiameter kunnat anges i cm där 0= ≤ 5.2 cm, 1= 5.3-6.1, 2= 6.2-7.1 och 3= ≥ 7.2 cm. Vad gäller vänster förmak har motsvarande gällt: 0= ≤ 3.5 cm, 1= 3.6-4.0, 2= 4.1-5 och 3= ≥ 5.1 cm. Resultaten framgår av Tabell X och XI.

Tabell X. Jämförelse mellan hjärtröntgen och ekokardiografi vid bedömning av vänsterkammerstorlek hos 35 patienter med COCM. Dimensioner, se text.

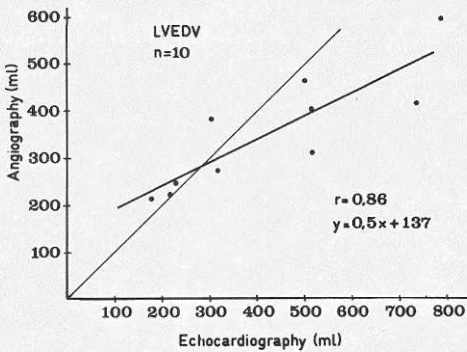
Röntgen	3		3	2	
	2		2	8	7
	1	1	6	6	
	0				
		0	1	2	3
		Ekokardiografi			

Tabell XI. Jämförelse mellan hjärtröntgen och ekokardiografi vid bedömning av vänsterförmaksstorlek hos 35 patienter med COCM. Dimensioner, se text.

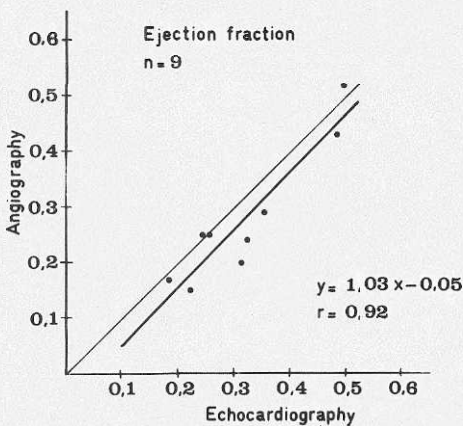
Röntgen	3			
	2			3
	1	4	13	7
	0	1	5	2
		0	1	2
		Ekokardiografi		

Vid bedömning av vänster kammare är överensstämmelsen förhållandevis god i de flesta fall. Sexton patienter har angetts lika och för övriga skiljer endast en klass. Vad gäller vänster förmak är likaså överensstämmelsen god, även om spridningen vad gäller lätt förstoring på röntgen är mer differentierad vid ekokardiografi. Stora skillnader kan dock föreligga hos enskilda patienter vid uppskattning av storleken på vänster kammare och förmak mellan

hjärtröntgen och ekokardiografi. Samtliga patienter, som bedömdes ha ökad kärlfyllnad på röntgen, hade vid NIU bedömts ha en svårt påverkad systolisk myokardfunktion. Vid koronar- och vänsterkamarangiografi sågs hos alla 14 patienterna väsentligen normala koronarkärl utan stenoserande förändringar samt dilaterade kamrar med generellt nedsatt rörlighet. Endast hos en patient (nr 22) fanns en reservation vid NIU-bedömning för möjligheten av en stor framväggsskada. Detta kunde således inte ses vid angiografi. Tio patienter har genomgått angiografi och NIU med mindre än 60 dagars mellanrum. I de fall där tidsdifferens över 10 dagar förelåg fanns minst två hjärtröntgenundersökningar eller ekokardiografiska undersökningar, vilka visade oförändrad hjärtstorlek. Hos en patient (nr 2) kunde ejektionsfraktionen ej beräknas vid ekokardiografi pga asynkron septumaktivering. Från Figur 19 och 20 framgår resul-



Figur 19. Relation av slutdiastolisk vänsterkamarvolym beräknad vid ekokardiografi och angiografi.



Figur 20. Relation av ejektionsfraktion beräknad vid ekokardiografi och angiografi.

tat av jämförande beräkningar av volym och ejektionsfraktion. Slutdiastolisk vänsterkamarvolym var systematiskt beräknat större vid ekokardiografi. Detta överensstämmer med de förutsättningar, som diskuterats på sid. 33. Korrelationskoefficienten var 0.86. Ejektionsfraktionen beräknades med god överensstämmelse ($r=0.92$). Liknande resultat vid dessa beräkningar har tidigare rapporterats av Feigenbaum (1973).

NIU - hemodynamisk undersökning. Vid hjärkateterisering kunde utslutas betydelsefulla klaffstenoser. Vidare sågs tecken på nedsatt myokardfunktion med ökade fyllnadstryck, sänkt minutvolym och ökad arteriovenös O_2 -differens. Dessa fynd är ospecifika då bakgrunden till myokardfunktionsnedsättningen inte framgår av undersökningsresultaten. Således kan fynden bli desamma vid IHD med mitralisinsufficiens, långt gången reumatisk mitralisinsufficiens samt COCM med samma klaffläckage. Den hemodynamiska undersökningen ändrade inte diagnosen i något fall. Av de 24 patienter som genomgick hemodynamisk undersökning i vila, bedömdes 23 vid NIU tillhöra myokardfunktionsklass 3-5, dvs de patienter som hade svårare myokardsjukdom. Endast en patient (nr 23) bedömdes tillhöra klass 2. Då de hemodynamiska parametrarna visar att patienterna i andra material (Wade & Bishop 1965; Hamby o a 1970) skulle hänföras till de sämsta patienterna visar detta en överensstämmelse mellan fynd vid NIU och hemodynamisk undersökning.

NIU - dynamiskt arbete. Vid sämre myokardfunktion vid NIU var prestationsförmågan nedsatt. De patienter som bedömdes ha den sämsta myokardfunktionen (funktionsklass 5) bedömdes inte heller kunna genomföra ett arbetsprov. Två patienter (nr 27, 32) ansågs ha svår-mycket svår myokardsjukdom vid NIU, men klarade ändå 180 W under två minuter. Båda dessa patienter var sex månader senare avsevärt försämrade med funktionsbegränsande dyspné. Vid nytt arbetsprov klarade de endast 90 W.

Som slutsats kan hävdas att NIU, hjärtröntgen samt koronarangiografi kompletterar varandra. Den hemodynamiska undersökningen ger vid diagnostik mer ospecifika fynd än NIU. Dynamiskt arbete är

fr a av värde vid uppföljning av förändring i myokardfunktionen (KAPITEL XII).

Diagnostik av COCM

Fastställande av nedsatt systolisk myokardfunktion av okänd orsaker diagnos COCM. Mot bakgrund av redovisade fynd i KAPITEL V-IX kan följande riktlinjer rekommenderas:

Anamnes. Dominerande symtom är en successivt insättande dyspné utan plötsliga försämringar. Ofta söker dock patienterna som journalfall när besvären blivit uttalade. Bröstmärtor är ovanliga, men kan förekomma.

Status. Apikalt systoliskt blåsljud finns ofta vid svårare former. Tredje- och fjärdeton finns nästan alltid. Tecken på lungstas med basala pulmonella rassel finns ibland. Benödem är mindre vanliga.

EKG och laboratoriefynd är ospecifika. Hjärtröntgen visar hjärtförstoring av varierande grad.

Dynamiskt arbete. Nedsatt prestationsförmåga är regel. EKG-förändringar under arbete är ospecifika.

NIU. Förstorad LVEDD \geq 5.2 cm. EF $<$ 0.60. Diastoliska extratoner samt ökad a-våg och RFW. Vid svårt nedsatt myokardfunktion är LVEDD $>$ 7.1 cm, EF $<$ 0.30, LA $>$ 4.5 cm, P₂ klart förstärkt och den diastoliska funktionen störd.

Hjärtkateterisering. Sänkt minut- och slagvolym, ökade fyllnadstryck och arteriovenös O₂-differens. Inga gradienter över något klaffplan.

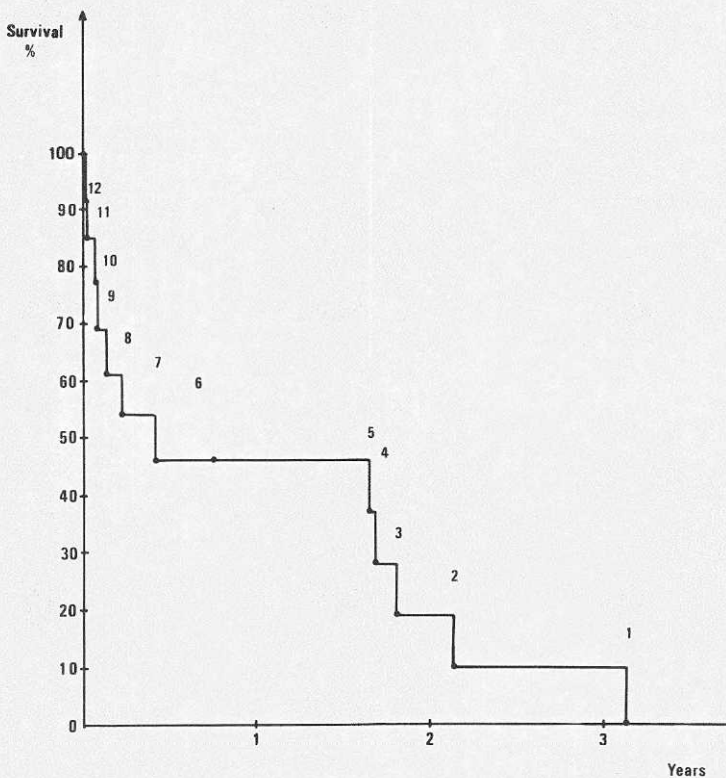
Kardioangiografi. Koronarkärlen uppvisar inga stenoserande förändringar: vanligen föreligger vida kärl. Kamrarna, fr a vänster kammare, visar generellt nedsatt rörlighet.

Med tillämpning av dessa regler kan riktig diagnos ställas med stor sannolikhet redan vid klinisk undersökning. Vid funktionsbegränsning, lägre ålder eller annan osäkerhet bör utredning göras. Av specialundersökningar rekommenderas då en noninvasiv undersökning av redovisad omfattning. Denna undersökning ger som regel riktig diagnos och kan tillsammans med anamnes utesluta ischämisk hjärtsjukdom samt primär valvulär sjukdom.

KAPITEL XI

Prognos vid svår COCM

Vid uppföljning av patienterna i Grupp II (nr 29-41) framkom att alla haft regelbunden och tät läkarkontakt. Tolv av de 13 patienterna var remitterade för bedömning vid kardiologsektionen vid Sahlgrenska sjukhuset. Samtliga patienter hade funktionsbegränsande dyspné och de hade fortlöpande behandlats med digoxin och diuretika.



Figur 21. Överlevnadskurva för patienter med COCM i myokardfunktionsklass 3-5 efter NIU. Siffror över kurvan motsvarar antal observerade patienter. Punkt på linje representerar levande patient 1 april 1978.

Överlevnad framgår av Figur 21. En patient (nr 32) hade observerats 271 dagar och var då levande. Övriga patienter har samtliga avlidit. Beräknad ettårsöverlevnad blir 46%, tvåårsöverlevnad 19% och treårsöverlevnad 10%. Den sista siffran förklaras av att en patient levde efter tre år, men avled 50 dagar senare. De flesta dödsfallen har inträffat under de första två månaderna. Mellan dag 150 och dag 594 avled ingen patient. Överlevnadskurvan får härav ett "puckligt" utseende. Detta kan förklaras av det begränsade materialet med åtföljande risk för snedfördelning. En patient (nr 39) bedömdes vid första NIU endast ha en måttligt påverkad myokardfunktion. Vid kontroll 20 månader senare förelåg en klar progress och patienten hänfördes till gruppen med mycket svårt påverkad myokardfunktion. Räknas överlevnaden istället från denna undersökning, överlevde patienten endast 20 dagar och kurvan kommer då att förskjutas nedåt vänster.

Atta av de 12 avlidna patienterna dog på sjukhus i progredierande terapiresistent hjärtsvikt. Fyra patienter (nr 35, 36, 39, 41) dog plötsligt i hemmet. Angående obduktionsfynd, se KAPITEL III, sid.19.

Diskussion

Vid svår COCM är prognosen mycket allvarlig. Svårighetsgraden har därvid grundats på NIU enligt föreliggande uppställning. Över 50% av patienterna dog under det första året och samtliga var döda strax efter tre års observationstid efter första NIU. Även tidigare undersökare har uppmärksammat en hög mortalitet (Hamby 1970; Shugoll o a 1972; Kreulen o a 1973; Hess o a 1976; Kübler o a 1976). Mortalitetens risken har ansetts relaterad till hemodynamiska och angiografiska tecken på nedsatt myokardfunktion. Detta material illustrerar att de noninvasiva fynden på myokardfunktionsstörning i högsta grad har prognostisk betydelse. Patienter nr 33-41 var retrospektivt infångade från redan tidigare utförda undersökningar. Därvid har de valts som bedömts ha en svår myokardpåverkan med allvarlig störning av den systoliska funktionen.

Vid lindrigare former av COCM har prognosen ej analyserats i denna undersökning. Vår erfarenhet är att prognosen dock är avsevärt

bättre. De fem retrospektivt insamlade patienterna, nr 42-46, i KAPITEL VI var alla i stationärt tillstånd eller något förbättrade (en patient) vid efterkontroll 2-5 år senare. Vi har funnit endast en patient (nr 39) som progredierat från myokardfunktionsklass 2 till 3 vid uppföljning. Detta antyder att vid allvarliga former av COCM finns som regel redan vid första NIU de skador manifesterade som medför allvarlig prognos.

Prognosen i detta material av konventionellt behandlade patienter med svår COCM är således mycket allvarlig. Denna situation har sammanfattats av Goodwin (1974): "The prognosis for severe congestive cardiomyopathy is so bleak and treatment so unsatisfactory that cardiac transplantation may be considered in desperate cases".

KAPITEL XII

Behandling med betareceptorblockad vid COCM

Patienter med COCM, där tecken på myokardsvikt föreligger med allmänpåverkan, takykardi, vilodyspné och lågt blodtryck, behandlas på konventionellt sätt med digitalis och diuretika i optimala doser. Dessa doser titreras fram vid den kliniska bedömningen mot bakgrund av förändring av symtom, rassel över lungfälten, hjärtfrekvens, benödem, extratoner mm. Dosökningar kan begränsas eller förhindras av biverkningar som illamående, salt-vätskebalansrubbingar mm. Hos patienter där medicineringen vid dessa överväganden ansågs optimal, men som fortfarande visade tecken på svår myokardsvikt, var möjligheterna till förbättring mycket begränsade, enligt vår erfarenhet. Prognosen hos dessa patienter var dessutom ogynnsam (KAPITEL XI). Vid behandling av några patienter med svår myokardsvikt med betareceptorblockad vid vår klinik, hade observerats en förbättring av såväl symtom som myokardfunktion (se KAPITEL I). De på detta sätt behandlade sju första patienterna har tidigare rapporterats (Waagstein o a 1975). Vid planläggning av en utvidgad, mer systematiserad undersökning av effekter av betablockadterapi vid COCM, avsåg vi därför i första hand att undersöka och behandla patienter där alternativ terapi utöver digitalis och diuretika inte förelåg. I föreliggande kapitel skall redovisas våra erfarenheter vid behandling av 28 patienter (nr 1-28) med betareceptorblockad. Fem av dessa (nr 1-5) ingick i den preliminära rapporten av Waagstein o a (1975).

Uppläggnig

Tabell XII visar studiens uppläggnig. Patienterna skulle genomgå en noggrann anamnestisk penetration med hänsyn till förekomst av bröstsmärtor, plötsliga symtomförsämringar, infektioner, hereditet, alkoholkonsumtion och funktionsgrad. I anslutning härtill

Tabell XII. Plan för genomförande av studien.

	Inklusion	Start placeboterapi	Start betablokaderterapi	Kontroll I	Kontroll II
	Anamnes med				
	FG	FG	FG	FG	FG
	NIU	NIU	NIU	NIU	NIU
	Röntgen	Röntgen	Röntgen	Röntgen	Röntgen
	Arbetsprov	Arbetsprov	Arbetsprov	Arbetsprov	Arbetsprov
		Koronarangiogram	Hemodynamisk undersökning		
Observationstid (månader)	0	1	3	6-9	9-15*

* Observationstid därefter: 1 gång/år
 FG = funktionsgrupp (NYHA)

skulle utföras NIU. Om därvid framkom hållpunkter för COCM samt saknades andra förklaringar till patientens hjärtsjukdom skulle patienten inkluderas i föreliggande undersökning. Patienterna skulle vara behandlade med digitalis och vid behov diuretika i stora doser, som vid klinisk bedömning kunde anses optimala. Efter den första kontakten med oss skulle en observationstid förflyta om minst en månad, under vilken tid eventuell medikamentell justering kunde göras. En ny utvärdering av patientens tillstånd skulle sedan ske med NIU och i anslutning härtill skulle även utföras koronarangiografi. Om patienten inte genomgått påtaglig förändring i sitt tillstånd skulle en period inledas med placeboterapi under tre månader enligt enkel-blindt förfarande. Efter denna tid planerades en ny utvärdering av kliniskt tillstånd och myokardfunktion med NIU. Om patientens tillstånd då bedömdes oförändrat eller försämrat, skulle behandling starta med betareceptorblockad. Från patient nr 18 skedde denna behandlingsstart i samband med en hemodynamisk undersökning (se nedan). Behandlingen skulle utvärderas efter 3-6 och 6-12 månader samt därefter en gång årligen på samma sätt som före start med betareceptorblockad. Denna uppläggning kunde brytas om patienten av flera undersökare bedömdes vara i omedelbart livshotande tillstånd. Patienten kunde således omgående erhålla betablockad eller kunde observations- eller placeboperioderna avbrytas om en sådan försämring ansågs ha inträtt. Alla patienter, som skulle behandlas i denna undersökning, måste dock ha minst tre månaders anamnes från symtomdebut till start av betablockadterapi. Patienterna nr 9-28 har handlagts enligt ovanstående uppläggning. Även patienterna nr 1-8 insamlades och behandlades prospektivt men utan placeboperiod. Utvärdering har dock skett på samma grunder som hos de övriga patienterna.

Medikamentell terapi

Sexton patienter har erhållit placeboterapi. Tabell XIII visar hur denna behandling genomförts. Vid behandling av patient nr 1-8 var en placeboperiod ej planerad, varför dessa patienter erhöll betablockad från terapistart. Sexton patienter behandlades med placebo, varav 11 erhöll placebo under tre månader. Hos ytterligare två pa-

Tabell XIII. Genomförande av placeboterapi hos 28 patienter.

Placebobehandling			Ej placebobehandling		Ovilja till behandling
Avbruten	3 mån	6 mån	Ej planerad	Allvarligt tillstånd	
2	11	3	8	3	1

tienter (nr 11, 16) avbröts denna behandlingsform efter 1 respektive 2.5 månader pga försämring till funktionsgrupp IV med uttalade symtom. Tre patienter (nr 22, 23 25) genomgick sex månaders placebobehandling. Av dessa hade patient nr 23 förbättrats från funktionsgrupp III till II samt även vid NIU visat tecken till förbättring. Patient nr 22 hade upplevt en viss symtomlindring men ingen säker klinisk förbättring. Under den andra tremånadersperioden försämrades dessa två patienter åter, medan patient nr 23 uppvisade ett stationärt tillstånd jämfört med före placebobehandling. Fyra patienter (nr 17, 20, 24, 27) har inte erhållit placeboterapi enligt planering. En patient (nr 27) var ovillig till medicinering utöver digitalis. Under sex månaders observationsperiod försämrades dock hans tillstånd med ökade symtom, varför en motivation därefter förelåg till ytterligare medicinering. De övriga tre patienterna bedömdes vara i livshotande tillstånd med uttalade tecken till hjärtsvikt i form av vilodyspné, takykardi, nedsatt perifer cirkulation samt uttalad hjärtförstoring. Symtomen hade snabbt progredierat under de senaste månaderna före den aktuella bedömningen. Samtliga 28 patienter behandlades med digoxin och furosemid vid behandlingsstart med betareceptorblockerare. Doser av digitalis och diuretika ansågs optimala enligt klinisk bedömning som nämnts inledningsvis. Tidsrelation symtomdebut - NIU - behandlingsstart framgår av Figur 2 (sid.13).

Insättande av betablockad

Betablockadterapi inleddes hos sju patienter med practolol 100 mg en till tre gånger dagligen (nr 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8). Underhålls-

dosen av practolol var 100 mg x 2, utom för patient nr 3, som erhöill 300 mg x 2. Vid indragning av practolol våren 1975 erhöill dessa patienter metoprolol 25-50 mg x 3. Hos patient nr 1 byttes detta senare till alprenolol 100 mg x 2 pga trötthet. Patient nr 3 fick låg hjärtfrekvens med dosen metoprolol 25 mg x 3 varför alprenolol 100 mg x 2 istället insattes, vilket senare ökades till 200 mg x 2.

Hos nio patienter (nr 4, 9-16) inleddes betablockadbehandlingen med alprenolol från 25 mg x 2 till 100 mg x 3. Hos fem patienter byttes alprenolol till metoprolol efter sex månader från 25 mg x 2 till 50 mg x 3. Detta byte föranleddes av att behandlingseffekten inte ansågs vara optimal under alprenololbehandling i form av hjärtfrekvensreduktion samt förbättring av myokardfunktion. Vidare hade tre patienter avlidit (nr 9, 11, 12) under tre månaders tid varför vi undrade om selektiv betablockad istället kunde medföra andra effekter. I avsikt att undersöka om en selektiv betablockad medförde andra effekter än icke selektiv behandling genomfördes preparatbytet. Resultatet har dock inte medgivit en bedömning om skillnader förelåg. Övriga 12 patienter (nr 17-28) erhöill metoprolol från behandlingsstart.

Hos patient nr 18-28 inleddes behandlingen med metoprolol 15 mg i.v. (patient nr 20: 10 mg) under invasiv hemodynamisk kontroll. Initial oral dos var som regel 25 mg x 2, men hos patient nr 17, 20, 28 var dosen 12.5 mg x 2. Underhållsdosen var 25-50 mg x 2-3. Tre patienter (nr 18, 19, 28) erhöill senare alprenolol 50-100 mg x 3. Behandling med betablockad avbröts hos en patient (nr 11) efter fem veckor pga tilltagande svår hjärtinkompensation. Hon avled en vecka senare. Hos övriga patienter har behandlingen kunnat initieras och fortsätta under observationstiden. Patient nr 5 utsatte själv practolol i samband med biverkningsrapporterna om detta preparat 1975. Han inkom en vecka senare med lungödem. Under fortsatt behandling med metoprolol uppträdde inga lungödem. Patient nr 6 var funktionsbegränsad under behandling med practolol liksom före behandling. Behandlingen avbröts därför i maj 1975. Under de följande två månaderna vårdades patienten vid två tillfällen på hemortssjukhuset pga svårbehandlade lungödem. Efter återinsättande

av metoprolol har patienten under ytterligare 31 månader inte haft något nytt lungödem. Bägge patienterna hade oförändrad underhållsdos av digoxin och furosemid.

Extrakardiella biverkningar

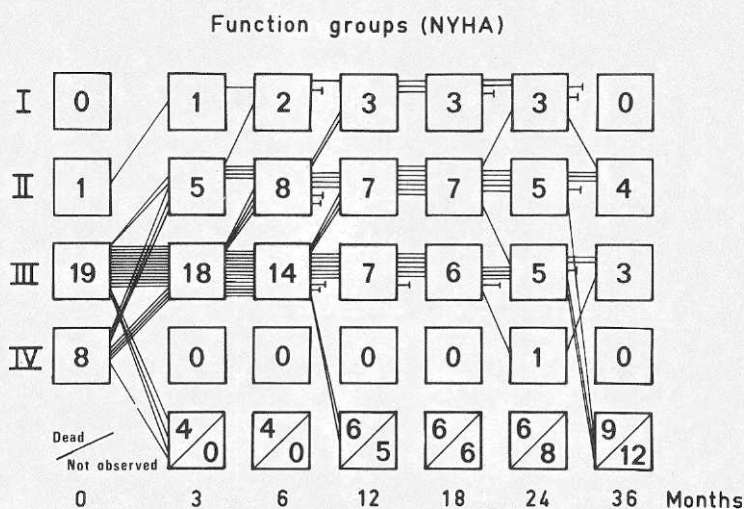
Tre patienter (nr 18, 21, 28) upplevde gastrointestinala obehag med illamående och uppkördhet under pågående metoprololmedikation i dos 25-50 mg x 3. Hos patient nr 18 och 21 föranledde detta byte till alprenolol 100 mg x 2 respektive 25 mg x 3 varefter besvären minskade. Patient nr 21 uppgav obehag, varför han vid två tillfällen inlades för observation. Under fortsatt medikation återkom då inte besvären. Patienten var tvivlande till medicineringen och ordinarie läkare på hemorten tveksam huruvida patienten följde givna ordinationer. En patient (nr 15) hade sedan många år en lindrig psoriasis. När alprenolol 100 mg x 2 byttes till metoprolol pga domningskänsla i underbenen progredierade hennes psoriasis men avtog vid återgång till alprenolol 100 mg x 2. Då återkom istället domningskänslan. Besvären försvann vid byte till propranolol 40 mg x 3. Denna patient har inte genomgått provokationsförsök, vilket dock planeras. Till dess får besvären anses vara osäkert relaterade till olika betablockerare. En patient (nr 19) upplevde sömnsvårigheter under metoprolol 50 mg x 3. Efter byte till alprenolol 50 mg x 2 tillkom istället svettningar. Besvären minskade vid byte till propranolol 40 mg x 2.

Kliniska fynd och symtom

Samtliga patienter hade funktionsbegränsande dyspné vid behandlingsstart med betablockad. Patienter i funktionsgrupp III upplevde som regel inga obehag vid terapistart. Av de sämre patienterna i funktionsgrupp IV upplevde sex av åtta en ökning av sin dyspné eller visade tecken på ökad hjärtsvikt med tillkomst av pulmonella rassel. Hos dessa patienter kunde dock behandlingen fortsätta om dosen reducerades. Patient nr 17, 20 och 28 erhöll metoprolol 12.5 mg x 3, medan patient nr 11 fick alprenolol 25 mg x 2 initialt. Efter några dagar kunde doserna ökas successivt. De

sämsta patienterna upplevde som regel inom en vecka mindre dyspné och kunde röra sig lättare. En patient (nr 11) upplevde ingen förbättring och hennes tillstånd försämrades efter tre veckor så att behandlingen avbröts efter sammanlagt fem veckor. Patienten avled en vecka senare.

Doserna av betablockerare har successivt ökats med hänsyn tagen till patientens blodtryck och hjärtfrekvens. En hjärtfrekvens av c:a 70 slag/minut i vila har eftersträvats. Systoliskt blodtryck har som regel inte förändrats från de redan initialt låga värden på 110-120 mm Hg som förelegat, men vid sjunkande systoliskt blodtryck eller ortostatiska reaktioner har dosen minskats. Vid hjärtauskultation har bedömts styrkan av tredje- och fjärdetoner samt apikalt systoliskt biljud av mitralisinsufficienskaraktär. Tredjetonens styrka har vanligen avtagit tydligt medan styrkan av fjärde tonen varit mer varierande (se vidare under NIU-fynd, sid. 92). Det systoliska biljudet har förändrats påtagligt hos sju patienter (nr 1, 4, 10, 16, 20, 22, 27) där ett tidigare kraftigt biljud försvunnit eller bedömts vara av högst grad II/VI.



Figur 22. Funktionsgruppering enligt NYHA av 28 patienter med COCM före och under 36 månaders behandling med betablokad. Patienter som utgått redovisas i nedersta rutraden, döda över och levande i april 1978 under snedstreck.

Av Figur 22 framgår utvecklingen av patienternas funktionsgrad bestämd i funktionsgrupper enligt NYHA under tre år efter start av betablockad. Under de första sex månaderna avled fyra patienter, men de övriga patienterna förbättrades från funktionsgrupp 3.3 \pm 0.1 till 2.7 \pm 0.1. Som regel var en förbättring i funktionsgrupp bestående under observationstiden. Åtta patienter var i funktionsgrupp IV vid behandlingsstart (nr 1, 5, 11, 16, 17, 20, 27, 28). Utvecklingen av deras symtom framgår av Tabell XIV. Dessa patienter hade alla uttalade symtom med fr a dyspné. En patient (nr 11) avled efter sex veckor i fortsatt hjärtsvikt medan de övriga förbättrades. Denna förbättring var mest påtaglig under den första månaden. Två patienter har blivit helt besvärsfria (nr 17, 20). Dessa har återgått i fullt arbete liksom patient nr 16. Denna patient samt patient nr 5 avled plötsligt 30 månader efter insatt betablockad. Patient nr 27 behandlades under fyra månader med metoprolol 50 mg x 2 och upplevde en viss initial förbättring. Därefter inträdde en ny försämring med uttalade hjärtsviktsymtom i form av dyspné, takykardi, hypotension, benödem och leversvullnad, varför patienten åter inlades på sjukhus. Intensiv diuretikaterapi

Tabell XIV. Funktionsgrupp under tre år hos de åtta patienter som var i funktionsgrupp IV vid behandlingsstart med betablockad.

Pat nr	Observationstid (månader)						
	0	3	6	12	18	24	36
1	IV	III	III	II	II	II	II
5	IV	III	III	III	III	III	†
11	IV	†					
16	IV	III	III*	II	II	II	†
17	IV	II	II	II*	II	I	
20	IV	II	I*	I	I	I	
27	IV	II	III				
28	IV	III	III				

*återgång i arbete; † = avliden

Tabell XV. Jämförelse mellan Grupp I och II vad avser medelvärden.

Variabler	n	Grupp I	n	Grupp II	t	p
Män/kvinnor	24	19/15	13	9/4		
Ålder vid diagnos	24	44.2 ± 2.8	13	49.9 ± 2.5	1.38	< 0.18
Ålder vid första NIU	24	46.3 ± 3.0	13	50.5 ± 2.6	0.95	< 0.35
Symtomduration till NIU	24	45.4 ± 9.3	13	13.3 ± 4.3	1.32	< 0.20
Funktionsgrupp (NYHA)	24	3.2 ± 0.1	13	3.3 ± 0.1	0.79	< 0.43
LVET (%)	24	84 ± 2	13	80 ± 4	1.02	< 0.32
LVEDD (cm)	24	7.5 ± 0.2	13	7.4 ± 0.2	0.28	< 0.78
EF	18	0.33 ± 0.03	7	0.34 ± 0.05	0.15	< 0.88
Mean V _{CF} (circ/sek)	16	0.62 ± 0.06	6	0.58 ± 0.08	0.35	< 0.73
LA-storlek (cm)	24	4.9 ± 0.2	13	4.7 ± 0.2	0.65	< 0.52
Tredjeton (mm)	23	12 ± 5	13	15 ± 4	0.64	< 0.5
Fjärdeton (mm)	18	5 ± 1	10	5 ± 2	0.18	< 0.06
Tredjeton (skattad)	23	3.4 ± 0.2	13	3.7 ± 0.3	0.69	< 0.50
Fjärdeton (skattad)	18	3.9 ± 0.2	10	3.0 ± 0.4	1.98	< 0.60
a/H (%)	16	26 ± 4	6	19 ± 5	1.00	< 0.21
RFW/H (%)	22	20 ± 2	12	21 ± 3	0.41	< 0.68
Myokardfunktionsklass	24	3.5 ± 0.1	13	3.6 ± 0.1	0.38	< 0.7
Apikalt systoliskt bi-ljud:	24	16 (67%)	13	8 (62%)		
förmaksflimmer		4 (17%)		2 (15%)		
Pulmonalkomponent:	24		13			
normal		2 (8%)		0		
förstärkt		7 (29%)		2 (15%)		
mycket förstärkt		15 (63%)		11 (85%)		

och sängläge under tre veckors sjukhusvård påverkade inte tillståndet väsentligt. Efter ökning av metoprolol till 100 mg x 2 skedde en påtaglig förändring med minskad dyspné, lägre hjärtfrekvens och viktning om 20 kg (jfr NIU-fynd. sid. 92). Patienten kunde senare utskrivas till hemmet klart förbättrad jämfört med vid inläggningen. Observationsperioden har strax därefter avbrutits (1 april 1978).

Prognos

Prognos vid allvarliga former av COCM framgår av KAPITEL XI. I

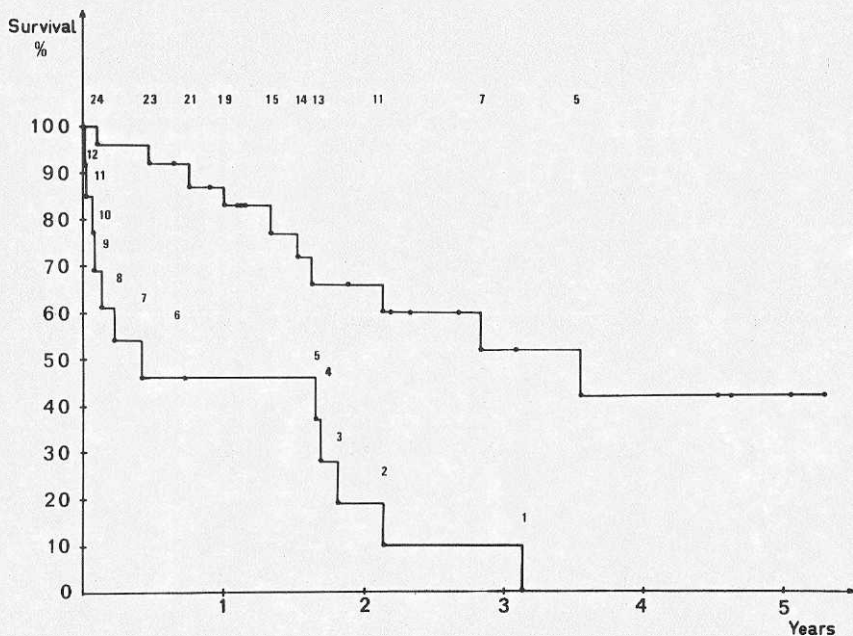
Tabell XVI. Jämförelse mellan Grupp I och II vad avser medianvärden.

Variabel	Grupp I				Grupp II			
	n	näst minsta värde	medianvärde	näst största värde	n	minsta värde	medianvärde	största värde
Ålder vid diagnos	24	17	49	58	13	39	53	68
Ålder vid första NIU	24	17	49.5	59	13	39	53	68
Symtomduration till NIU	24	2	8.5	154	13	1	6	36
Funktionsgrupp (NYHA)	24	3	3	4	13	3	3	4
LVET (%)	24	70	85	100	13	60	77	95
LVEDD (cm)	24	6.4	7.2	9.0	13	5.7	7.0	9.0
EF	18	0.16	0.32	0.55	7	0.16	0.32	0.57
Mean V_{CF} (circ/sek)	16	0.29	0.57	0.95	6	0.35	0.58	0.78
LA-storlek (cm)	24	3.6	5	5.7	13	3.5	5	6.2
Tredjeton (mm)	23	0	9	39	13	0	11	45
Fjärdeton (mm)	18	0	4	23	9	0	3	13
Tredjeton (skattad)	23	0	3	5	13	0	4	5
Fjärdeton (skattad)	18	1	4	4	11	0	3	5
a/H (%)	16	10	25	53	6	8	20	40
RFW/H (%)	22	8	17	37	12	5	21	35
Myokardfunktionsklass	24	3	3	5	13	3	3	5

det aktuella materialet ingår 28 patienter i Grupp I. Av dessa 28 har 24 bedömts vara i myokardfunktionsklass 3-5 vid NIU. De övriga patienterna i Grupp I i myokardfunktionsklass 1-2 (nr 10, 14, 15, 23) är levande och inte försämrade jämfört med vid behandlingsstart och ingår inte i denna analys av prognos. Patienterna i Grupp I och II har jämförts vad avser ålder, symtomduration, funktionsgrad samt fynd vid NIU. Resultaten framgår av Tabell XV och XVI. I Tabell XV har patienterna jämförts gruppvis med t-test. Små skillnader finns i ålder vid diagnos, symtomduration, fjärde tonens skattade styrka samt a/H-ratio. Skillnaderna är dock inte signifikanta. I Tabell XVI har jämförts medianvärden samt näst minsta och näst största värde från Grupp I samt minsta och största värde från Grupp II. Skillnad finns vad gäller ålder, LVET och fjärde tonens arbiträrt bedömda styrka. Symtomdurationen är klart snedfördelad vad avser längre duration. Jämförelse av grupperna med icke-parametrisk test visar inga signifikanta skillnader. Tabell XVII vi-

Tabell XVII. Överlevnadstabell för 37 patienter med svår COCM (myokardfunktionsklass 3). Varje observationsperiod avgränsas av patient som utgår. Om patient avlidit erhålles periodens överlevnad genom inverterade värdet på antalet observerade patienter. Den kumulativa överlevnaden erhålles genom att periodernas överlevnad multipliceras. Jämför med Figur 23.

Pat nr	Observations- tid (dgr)	Vid utgång död/levande	Antal obser- verade pat	Antal döda	Överlevnad i perioden	Kumulativ överlevnad
Grupp I						
24	35	död	24	1	0.96	0.96
9	168	död	23	2	0.96	0.92
28	230	lever	22		1	0.92
12	272	död	21	3	0.95	0.87
26	325	lever	20		1	0.87
2	363	död	19	4	0.95	0.83
18	397	lever	18		1	0.83
27	400	lever	17		1	0.83
25	411	lever	16		1	0.83
21	478	död	15	5	0.93	0.77
5	549	död	14	6	0.93	0.72
11	585	död	13	7	0.92	0.66
20	676	lever	12		1	0.66
7	770	död	11	8	0.91	0.60
19	784	lever	10		1	0.60
22	835	lever	9		1	0.60
17	961	lever	8		1	0.60
16	1021	död	7	9	0.86	0.52
13	1110	lever	6		1	0.52
8	1280	död	5	10	0.80	0.42
1	1653	lever	4		1	0.42
6	1685	lever	3		1	0.42
3	1841	lever	2		1	0.42
4	1931	lever	1		1	0.42
Grupp II						
29	8	död	13	1	0.92	0.92
40	9	död	12	2	0.92	0.85
41	24	död	11	3	0.91	0.77
34	29	död	10	4	0.90	0.69
33	49	död	9	5	0.89	0.61
31	76	död	8	6	0.88	0.54
35	152	död	7	7	0.86	0.46
32	271	lever	6		1	0.46
30	593	död	5	8	0.8	0.37
39	606	död	4	9	0.75	0.28
37	648	död	3	10	0.67	0.19
38	770	död	2	11	0.5	0.1
36	1126	död	1	12	0	0



Figur 23. Överlevnadskurvor för patienter med COCM i myokardfunktionsklass 3-5 efter NIU. Den undre kurvan representerar patienter utan betablockad, den övre kurvan patienter med betablockadterapi. Siffrorna över respektive kurva motsvarar det antal patienter som observerats. Punkter representerar levande patienter 1 april 1978.

sar observationstiden i dagar för samtliga patienter samt mortaliteten vid observationstidens slut. Vid analys av tabellen blir skillnaden i överlevnad mellan grupperna statistiskt signifikant ($p < 0.01$). Figur 23 visar överlevnaden för Grupp I jämfört med den tidigare angivna för Grupp II (KAPITEL XI). Här framgår att överlevnaden i Grupp I efter ett år var 83%, efter två år 66% samt efter tre år 52%. För patienterna i Grupp I var motsvarande överlevnad 46%, 19% samt 10%. Fem patienter i Grupp I har observerats i mer än tre år, medan i Grupp II en patient observerats i mer än tre år. Denne patient avled dock 50 dagar senare. I Grupp I avled sju av tio patienter plötsligt, dvs inom en timme efter debut av den finala försämringen. I Grupp II avled fyra patienter plötsligt, medan åtta dog i progredierande hjärtsvikt.

Tabell XVIII. Utförda noninvasiva undersökningar i relation till behandlingsstart med betareceptorblockad. x = en undersökning

Pat nr	Före behandling	Kontroll efter behandling (månader)			
		1-6	7-12	13-24	> 24
1	x	x			x
2	x				
3	x	x			xx
4	x			x	
5	-		x		
6	x	x		x	xx
7	x	x			
8	x	x			x
9	xx				
10	xx	x		x	x
11	xx				
12	xx				
13	x	x		x	xx
14	xx			x	x
15	xx		x	x	x
16	xx		x	x	x
17	x	x	x	x	x
18	xx		x		
19	xx	x	x	x	
20	x	xx		xx	
21	xx		x		
22	xxx	x	x	x	
23	xxx	x			
24	xx				
25	xxx	x	x		
26	xx		x		
27	xx	xx			
28	x	x			

Noninvasiva fynd före och efter behandlingsstart

Tabell XVIII visar när NIU utförts i relation till start av betablockadterapi. Fyrtiosex undersökningar har utförts före och 53 efter start av betablockadterapi på 22 patienter. Observationstiden har indelats i fyra perioder, 1-6, 7-12, 13-24 och mer än 24 månader efter behandlingsstart. Om mer än en undersökning förelegat under samma period har medelvärdet redovisats i figur. Resultatet

taten framgår av Figur 24-37, Tabell XIX, XX samt Appendix I. I Figur 24-31 har materialet uppdelats i två grupper, de som visat ökning och de som visat minskning av en variabel. Patienter med väsentligen oförändrade värden har som regel hänförts till den grupp, som haft en ogynnsammare utveckling av en variabel. Vid lika värden hos flera patienter med oförändrad utveckling har patienterna fördelats lika mellan de två grupperna.

LVEDD (figur 24) visar vid den senaste observationen en klar minskning hos nio patienter (nr 1, 4, 7, 13, 20, 21, 27, 28). Hos tre patienter ses en ökning (nr 3, 6, 8), medan hos tio LVEDD är tämligen oförändrad. Förändringarna är inte signifikanta vid jämförelse av hela patientgruppen. De patienter som ses i figurens nedre del uppvisar en signifikant minskning av LVEDD under första halvåret från 7.7 ± 0.3 till 7.1 ± 0.3 cm ($p < 0.001$). Patienterna i övre delen av figuren visar en signifikant ökning efter mer än två års observation ($p < 0.05$). EF-förändringar framgår av Figur 25. EF ökade hos tio patienter (nr 1, 7, 13-15, 17, 20, 22, 23, 28) och minskade något hos tre (nr 18, 19, 27), medan EF var utan större

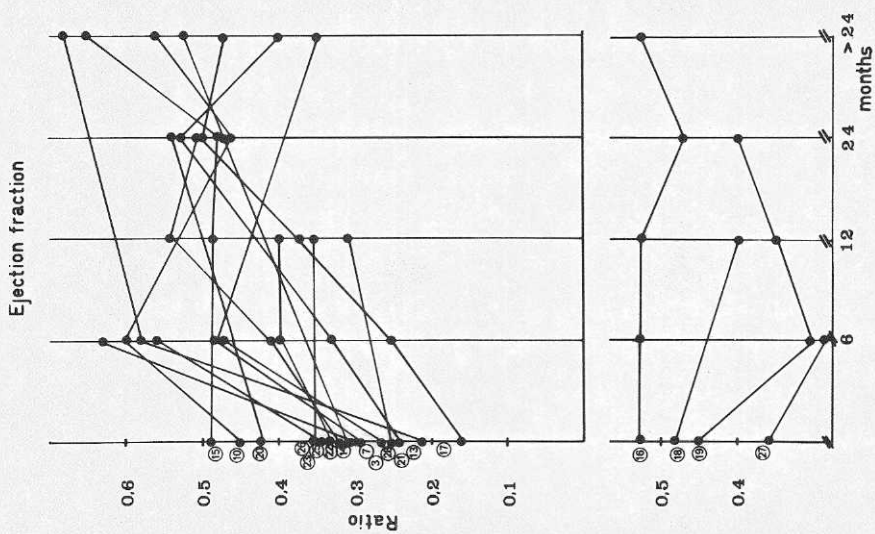
Tabell XIX. Prognostisk betydelse av enskilda variabler för mortalitet under ett år efter första NIU hos 34 patienter i myokardfunktionsklass 3-5. Vid RFW, tredjeton och EF saknas enstaka värden vid första NIU. Medelvärde \pm SE för de patienter där respektive variabel kunnat bestämmas.

	n	lever	n	död	p
LVEDD (cm)	23	7.3 ± 0.2	11	7.5 ± 0.3	NS
EF	17	0.36 ± 0.03	6	0.24 ± 0.03	< 0.05
LVET (%)	23	85 ± 2	11	77 ± 3	< 0.05
RFW/H (%)	22	18 ± 2	10	20 ± 2	NS
Tredjeton (mm)	22	10 ± 3	11	14 ± 3	NS
Hjärtfrekvens (slag/minut)	23	98 ± 4	11	91 ± 6	NS

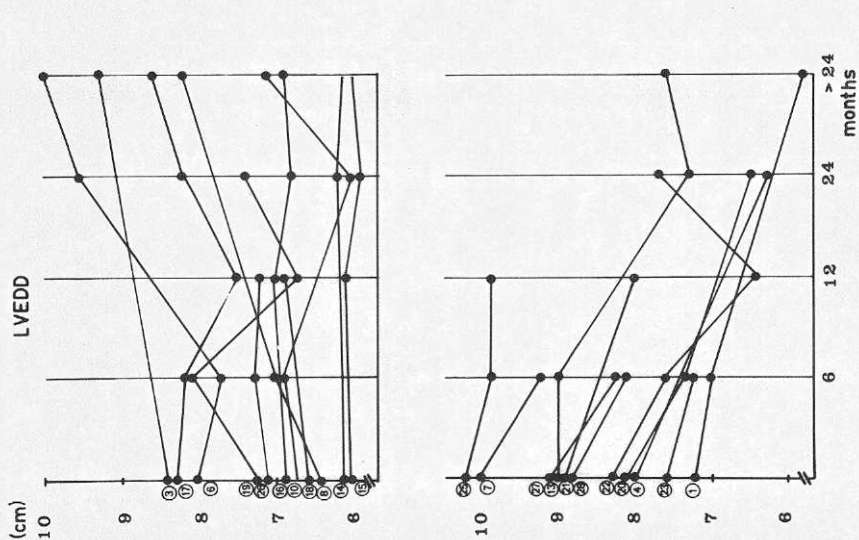
förändring hos övriga fem patienter. Ökningen är signifikant för hela patientgruppen under det första halvåret ($p < 0.05$). De sju patienter där EF kunnat beräknas före och efter två år visar en ökning från 0.31 ± 0.05 till 0.52 ± 0.05 ($p < 0.01$). Mean V_{CF} (Figur 26) har kunnat beräknas före och efter terapistart på 16 patienter. Ökning kan ses hos sju patienter (nr 13-15, 17, 22, 23, 28), minskning hos två (nr 16, 18), medan övriga visar väsentligen oförändrade värden. De tio patienter som undersökts under första halvåret visar en signifikant ökning ($p < 0.05$). Vänster förmaksdiame-ter minskade klart hos två patienter (nr 4, 25), ökade klart hos två (nr 16, 21) och var varierande under observationstiden hos de övriga. LVET-förändringar ses i Figur 27. LVET ökade klart hos fem patienter (nr 1, 7, 16, 17, 20) samt minskade hos två (nr 21, 27).

Tabell XX Prognos under ett år efter första NIU. Uppdelning av samma patienter som i Tabell XIX beroende på betablockadterapi eller ej så att A betecknar den grupp som uppvisar ett gynnsammare värde av en variabel och grupp B de som har ett sämre värde.

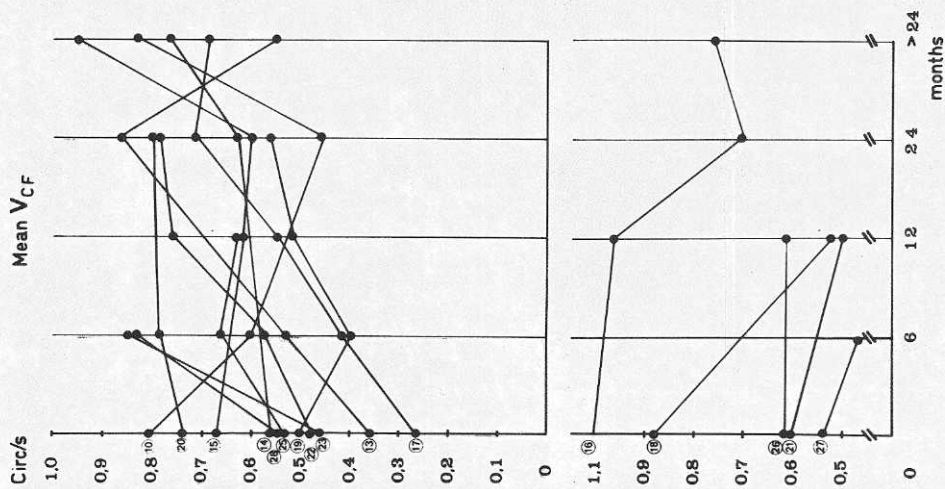
		Betablokad			Ej betablokad		
		lever	död	n	lever	död	n
LVEDD	A < 7 cm	6	2	22	3	1	12
	B \geq 7 cm	12	2		2	6	
EF	A > 0.3	8	1	17	3	0	6
	B \leq 0.3	6	2		0	3	
LVET	A \geq 80 %	12	2	22	2	3	12
	B < 80 %	6	2		3	4	
RFW/H	A < 15 %	8	1	21	2	1	11
	B \geq 15 %	9	3		3	5	
Tredjeton	A < 15 mm	12	3	21	4	4	12
	B \geq 15 mm	5	1		1	3	
Hjärt- frekvens	A < 100 slag/min	8	2	21	5	5	11
	B \geq 100 slag/min	9	2		1	2	



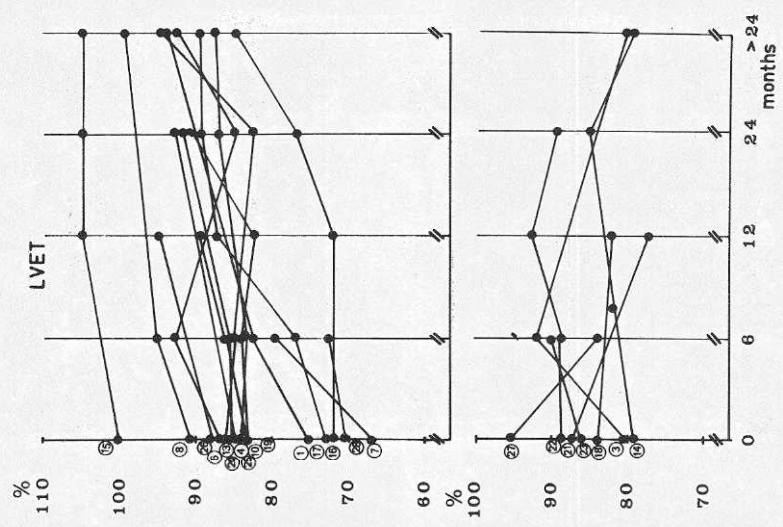
Figur 25. EF före och under beta-blockadterapi. Förklaring, se Figur 24.



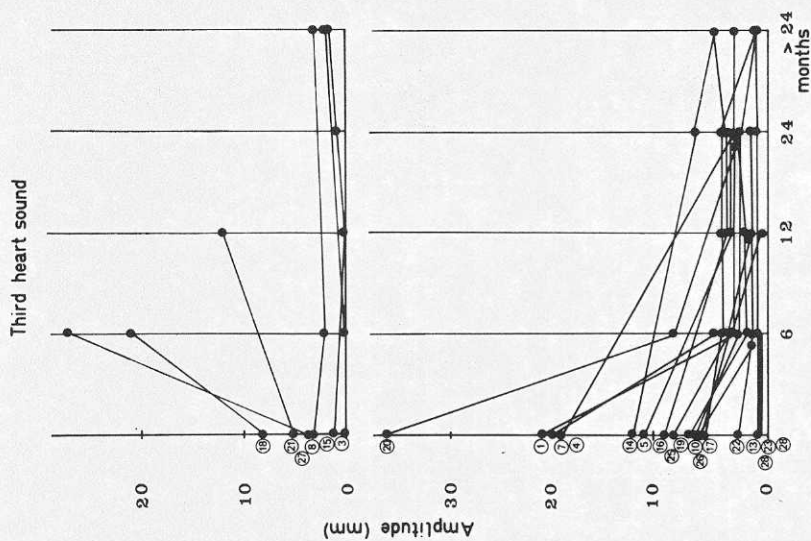
Figur 24. LVEDD före och under beta-blockadterapi. Patienterna har upplats efter ökning respektive minskning av LVEDD under behandling. Varje punkt motsvarar medelvärdet av de undersökningar som utförts under perioden (se Tabell XVIII).



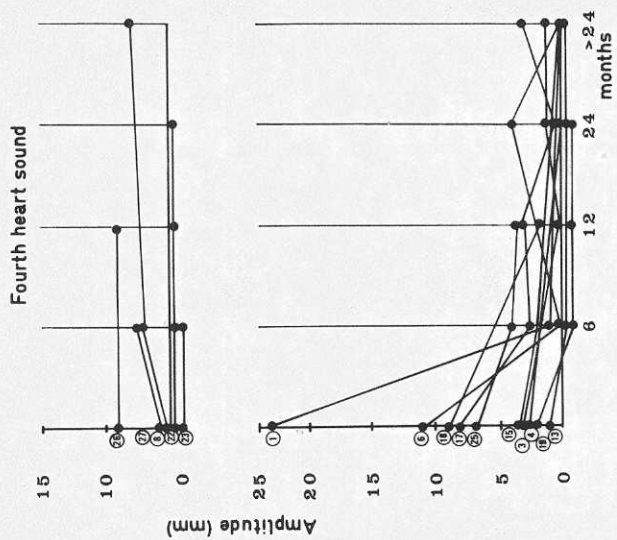
Figur 26. Mean VCF före och under betablockadterapi. Förklaring, se Figur 24.



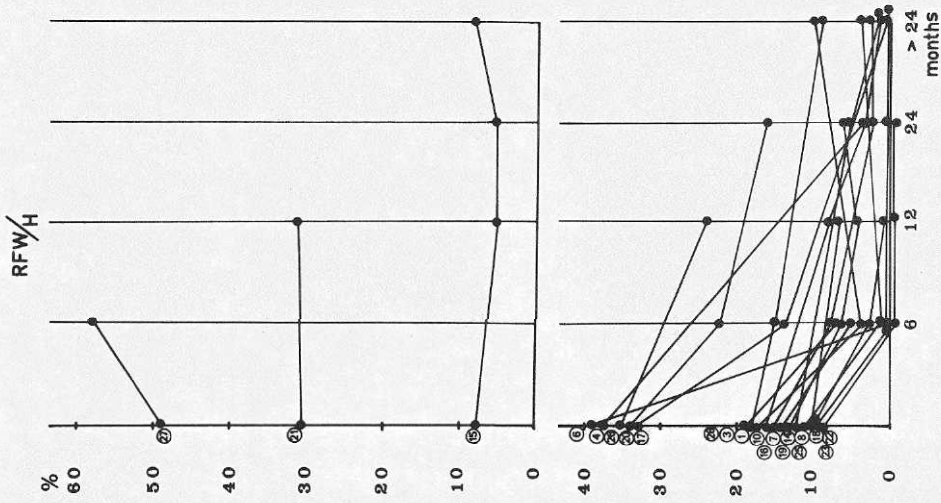
Figur 27. LVET före och under betablockadterapi. Förklaring, se Figur 24.



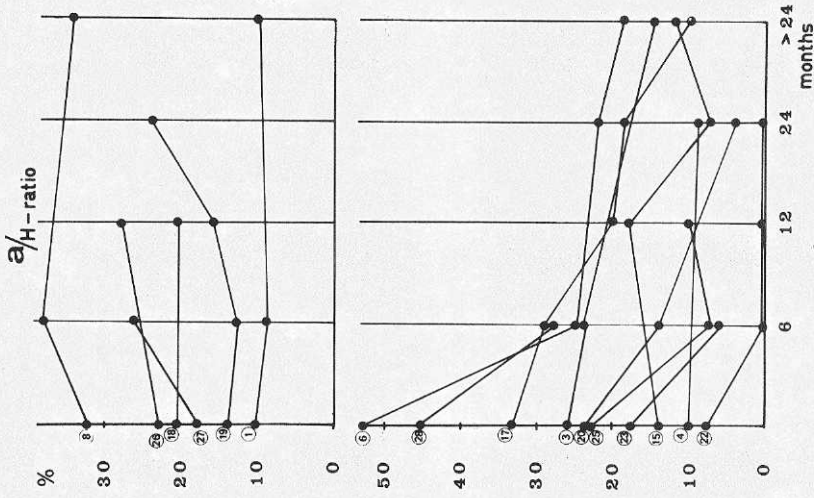
Figur 28. Tredjeton före och under betablokadterapi. Förklaring, se Figur 24.



Figur 29. Fjärdeton före och under betablokadterapi. Förklaring, se Figur 24



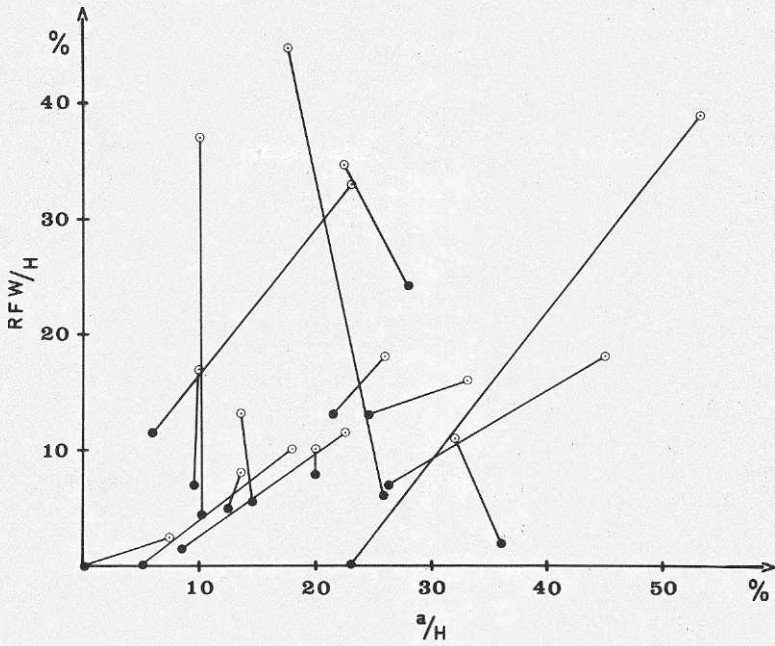
Figur 30. RFW/H-ratio före och under betablokaderterapi. Förklaring, se Figur 24.



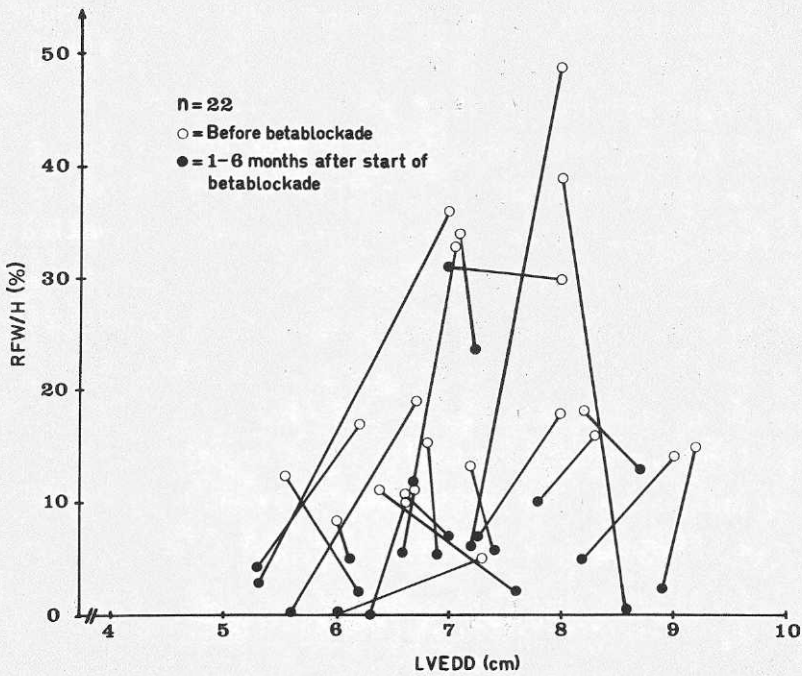
Figur 31. a/H-ratio före och under betablokaderterapi. Förklaring, se Figur 24.

Patienterna i den övre delen av figuren visade ökning från 80 ± 3 till 83 ± 2 % ($p < 0.05$) under första halvåret. Ökningen var signifikant även vid observationstid över ett år. Tredje tonen minskade tydligt hos de flesta patienterna (Figur 28). I tre fall (nr 18, 21, 27) ökade dock tredje tonen tydligt i amplitud. De 16 patienter som redovisas i den nedre delen av figuren visade en signifikant minskning av tredje tonen under hela observationsperioden ($p < 0.05$). Fjärde tonen (Figur 29) kunde jämföras hos 15 patienter. Två patienter (nr 8, 27) visade någon ökning. Hos tre (nr 22, 23, 26) var amplituden oförändrad, medan de övriga tio visade en minskning av fjärde tonen. RFW/H-ratio (Figur 30) minskade signifikant för hela patientgruppen i alla observationsperioderna ($p < 0.01$). En patient (nr 37) visade ökning under första halvåret, två patienter (nr 15, 21) hade väsentligen oförändrad RFW, medan RFW hos övriga 18 patienter tydligt minskade. Patient nr 27 undersöktes två gånger första halvåret. Första NIU efter start av betablockad utfördes i samband med försämring av tillståndet efter fyra månader. RFW var då 110%, dvs större än den systoliska delen av apexkurvan. Efter ökning av dosen metoprolol till 100 mg x 2 sågs tre veckor senare en väsentligen normal RFW om 6%. I figuren finns medelvärdet 58% angivet. a/H-ratio (Figur 31) minskade signifikant första halvåret. Sex patienter (nr 17, 20, 23, 25, 28) visade en påtaglig minskning. Hos två patienter (nr 8, 27) ökade däremot a-vågen tydligt första halvåret och hos en patient (nr 19) andra året.

Relationen mellan a-våg och RFW före och under sex månader hos 16 patienter efter start av betablockadterapi framgår av Figur 32. Hos samtliga patienter hade RFW minskat. Som regel har a-vågen minskat, men i två fall (nr 8, 27) har den ökat. Den spridning som förelegat före terapi har minskat och en koncentrerings har skett nedåt vänster. LVEDD i förhållande till RFW ses i Figur 33. Av 22 patienter visade en patient (nr 21) en ökning av RFW medan hos de övriga RFW reducerades. Tolv av dessa visade minskning av LVEDD medan nio visade en ökning. LVEDD var hos dessa två grupper 7.4 ± 0.3 respektive 6.8 ± 0.3 cm, dvs en tendens fanns att LVEDD minskade vid stora kammare. Skillnaden är dock inte signifikant.



Figur 32. Relation mellan a/H-ratio och RFW/H-ratio i apexkurvan före (o) och under sex månaders behandling (●) med betablockad vid COCM.

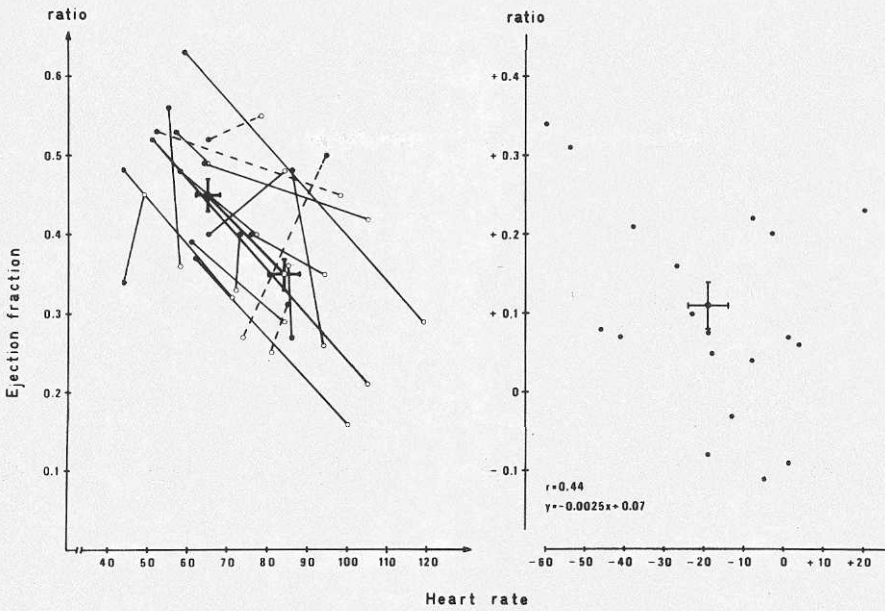


Figur 33. Relation mellan LVEDD och RFW/H-ratio i apexkurvan före (o) och under sex månaders behandling (●) med betablockad vid COCM.

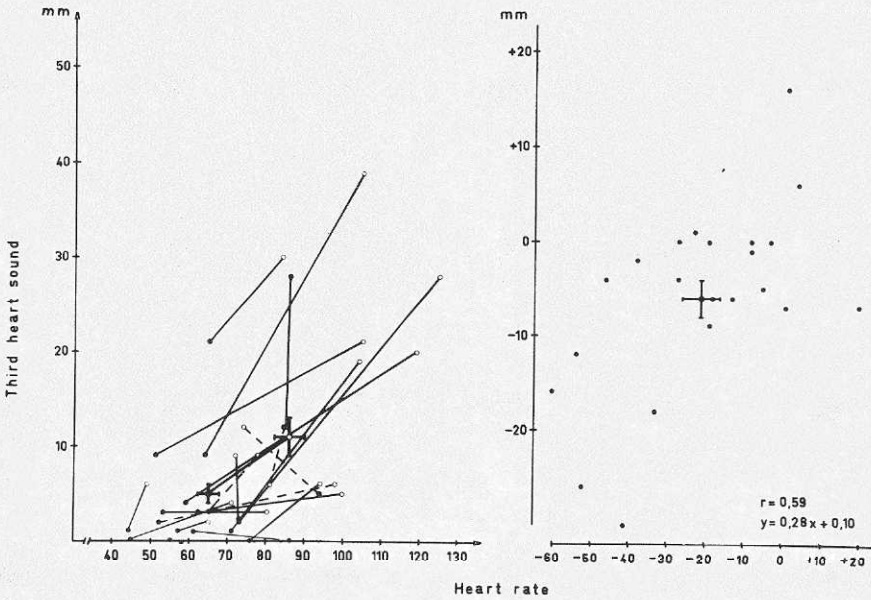
Hjärtfrekvensens (HF) relation till de undersökta variablerna har analyserats i Figur 34-37. Därvid har använts medelvärden från undersökningar före respektive efter start av betablockad. HF har beräknats från det vilo-EKG som tagits i samband med NIU. I Figur 34 framgår förhållandet mellan HF och EF. HF har under betablockad minskat från 84 ± 4 till 65 ± 3 slag/minut ($p < 0.01$) och EF har ökat från 0.35 ± 0.02 till 0.45 ± 0.02 ($p < 0.01$). Hos två patienter med förmaksflimmer (nr 14, 21) har HF dock ökat. Ingen korrelation föreligger före eller under betablockad mellan HF och EF ($r = 0.38$ respektive 0.34). I figurens högra del framgår förändringarna av de två variablerna. Inte heller här finns korrelation mellan minskning av HF och ökning av EF ($r = 0.44$). Vid stor minskning av HF har dock EF ökat kraftigt (pat nr 1, 7, 17). HF och tredje tonens amplitud har redovisats i Figur 35. Även tredje tonen har minskat från 11 ± 2 till 5 ± 1 mm ($p < 0.02$). Före behandling finns ett svagt samband mellan HF och tredjeton ($r = 0.58$), som försvinner under behandling. Minskning av dessa variabler visar en svag korrelation ($r = 0.59$). Stora reduktioner av tredjetonen tycks vara förenade med stora frekvenssänkningar. Fjärde tonens förändring var av samma slag som tredje tonens. Tonens amplitud minskade från 7 ± 2 till 2 ± 0.3 mm ($p < 0.02$). HF och fjärde-ton var svagt korrelerade såväl före ($r = 0.55$, $n = 16$) som under ($r = 0.58$) behandling. Förhållandet HF och RFW ses i Figur 36. RFW/H har minskat från 18 ± 2 till 10 ± 3 % ($p < 0.001$). Ingen korrelation finns mellan HF och RFW/H-ratio före eller under behandling ($r = 0.20$ respektive 0.36). Vid stor reduktion av RFW har dock HF minskat även om förändringarna för gruppen inte är korrelerade. Figur 37 visar relationen HF och a/H-ratio. Minskningen av a/H-ratio från 23 ± 3 till 16 ± 3 % är signifikant ($p < 0.02$). Inget samband finns mellan dessa variabler före eller under behandling. Inte heller förändringarna av HF och a/H-ratio är korrelerade sinsemellan.

Hemodynamiska fynd före och efter behandlingsstart

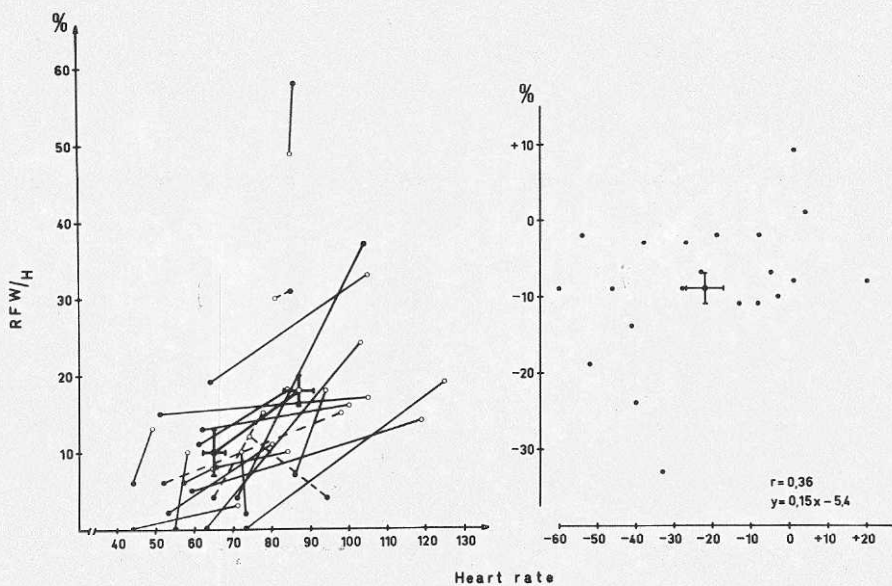
Invasiv hemodynamisk undersökning har utförts dels i form av akut undersökning vid initiering av terapi hos elva patienter (nr 18-28), dels vid kontroll av kronisk terapi hos sex patienter.



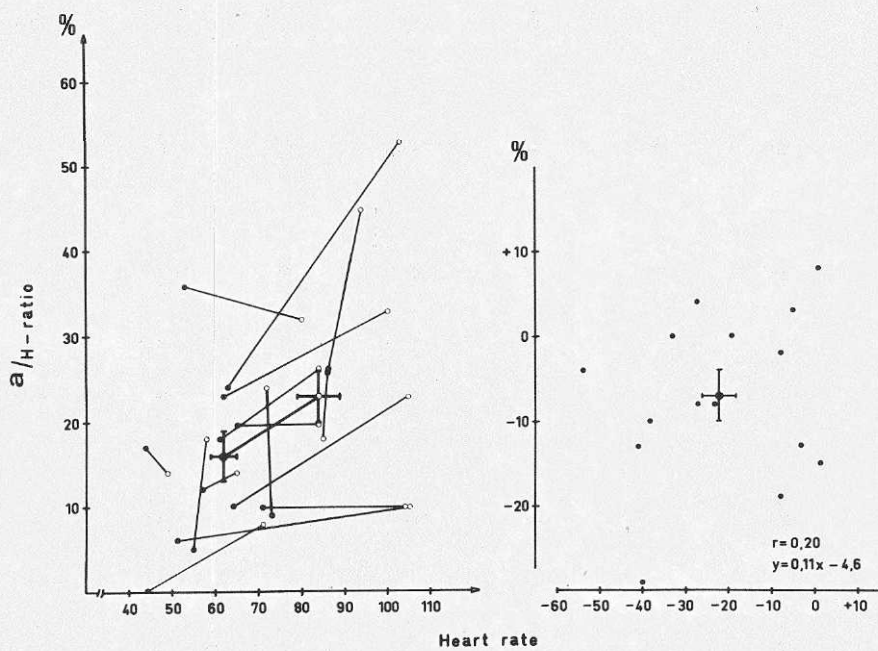
Figur 34. Relation mellan HR och EF före (o) och under (●) behandling med betablockad. Till vänster visas faktiska förändringar, till höger förändring från kontrollvärde. Värden under behandling är medelvärden från utförda undersökningar under observationstiden. Streckad linje representerar patienter med förmaksflimmer.



Figur 35. Relation HR och tredje tonens amplitud. Förklaring, se Figur 34.



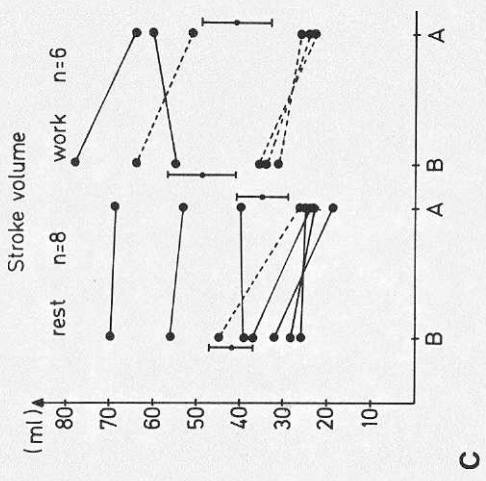
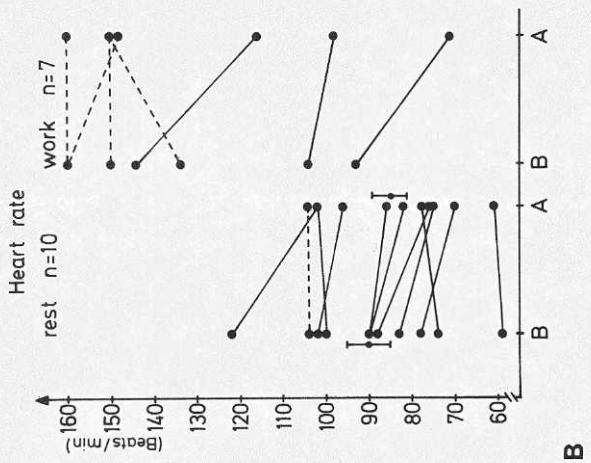
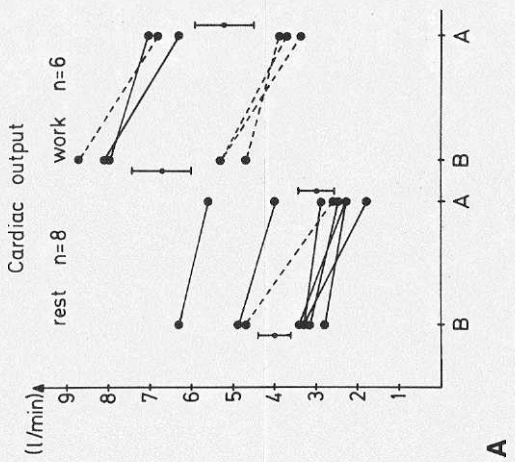
Figur 36. Relation HR och RFW/H-ratio. Förklaring, se Figur 34.

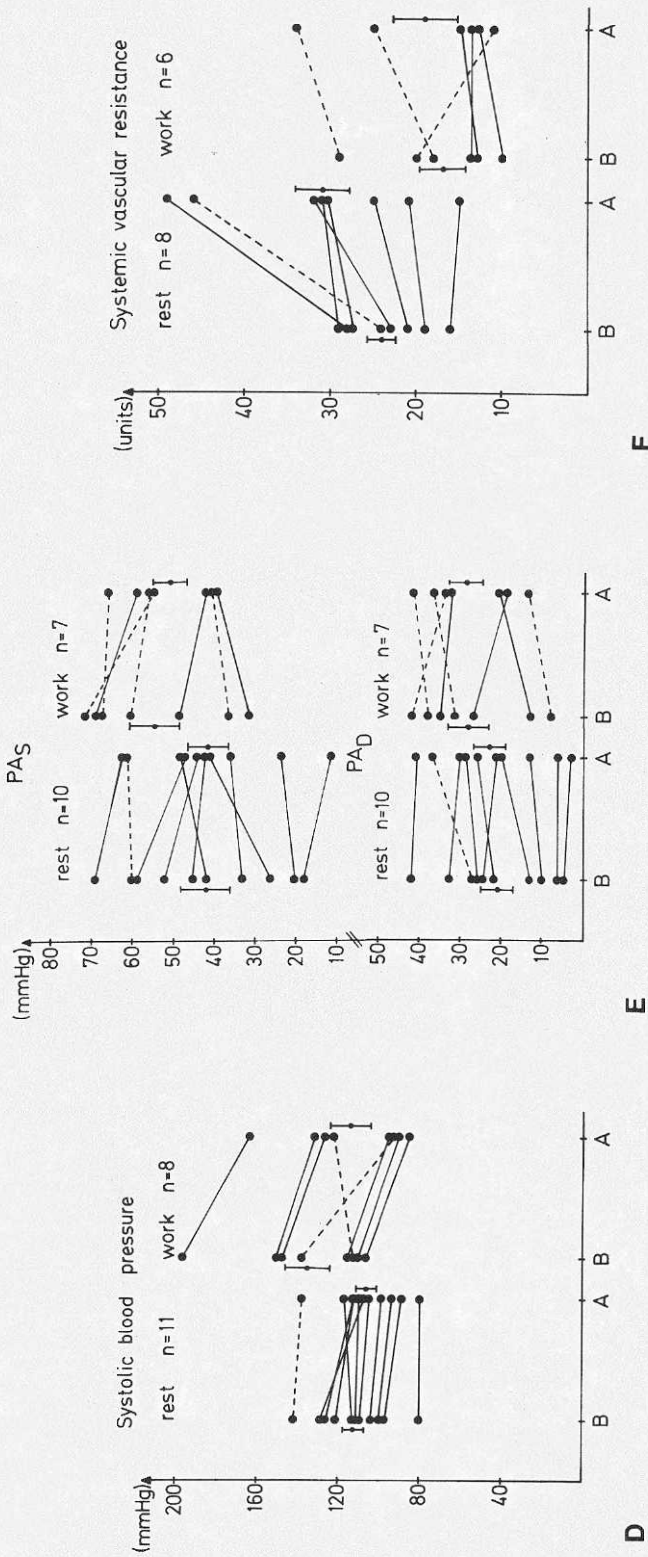


Figur 37. Relation HR och a/H-ratio. Förklaring, se Figur 34.

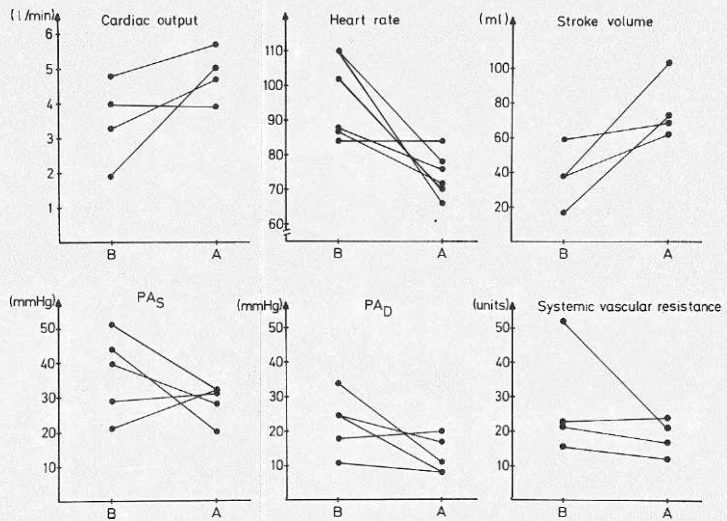
Före och efter akut betablockad. Figur 38 A-F visar resultat vad gäller minutvolym, slagvolym, lungartärtryck, artärtryck och systemvaskulär resistens (SVR) före och efter 15 mg metoprolol i.v. (pat nr 20: 10 mg i.v.). Undersökning av myokardmetabolism har utförts på några patienter och i samband härmed har pacing i höger kammare utförts för att hålla hjärtfrekvensen oförändrad före och efter betablockad hos en patient i vila samt hos fyra patienter under arbete. Minutvolymen minskade i vila från 4.0 ± 0.4 till 3.0 ± 0.4 ($p < 0.005$). Den lägsta minutvolymen om 2.8 l/minut uppmättes hos patient nr 20. Under injektion av metoprolol sjönk systoliskt blodtryck till 70 mm Hg samtidigt som patienten blev somnolent varför injektionen avbröts efter 10 mg. Minutvolymens storlek var inte känd vid denna tidpunkt. Hjärtfrekvensen sjönk hos de icke pacade patienterna från 86 ± 6 till 81 ± 6 ($p < 0.05$). Slagvolymen minskade i vila 17% ($p < 0.05$). Under arbete gick förändringarna i samma riktning. Minutvolymen minskade 22% ($p < 0.001$) och slagvolymen 16% ($p < 0.05$). Fyllnadstryck på vänster sida uttryckt som lungartärdiastoliskt tryck förändrades inte. Artärtrycket sjönk i vila c:a 6% ($p < 0.02$) och under arbete c:a 15%. SVR ökade signifikant i vila ($p < 0.05$) men var oförändrad under arbete. Produkten systoliskt blodtryck x hjärtfrekvens x 10^{-2} minskade i vila från 102 ± 9 till 91 ± 7 ($p < 0.05$).

Före och under kronisk behandling med betablockerare. Sex patienter (nr 1-4, 6, 7) har genomgått invasiv undersökning vid två tillfällen med intervall av mellan 2-13 månader. Dessa undersökningar var inte systematiskt upplagda utan var led i en terapikontroll som genomfördes hos patienterna. Minutvolym har bestämts hos fyra av patienterna (nr 1, 3, 6, 7) före och hos alla sex under behandling. Figur 39 visar att minutvolymen ökat hos tre av de fyra patienterna och särskilt hos patient nr 1 från 1.9 till 5.1 l/minut. Hjärtfrekvensen var oförändrad hos en patient (nr 3), men sjönk hos de övriga fem. Slagvolymen ökade påtagligt: hos patient nr 1 från 17 ml till 73 ml, hos patient nr 6 från 38 ml till 62 ml och hos patient nr 7 från 38 till 103 ml. Lungartärtrycket mättes hos alla patienterna före betablockad, men inte hos patient nr 2 vid





Figur 38 A-F. Förändringar av invasiva variabler före och efter metoprolol 15 mg i.v. hos patienter med COCM. Streckade linjer representerar patienter med pacing i höger kammare. PA_s, PAD = systoliskt respektive diastoliskt lungartärtryck.



Figur 39. Förändring av invasiva variabler före och under långtidsbehandling med betablockad hos sex patienter med COCM. Minutvolym och PA-tryck har bestämts hos fyra respektive fem patienter. Förkortningar, se Figur 38.

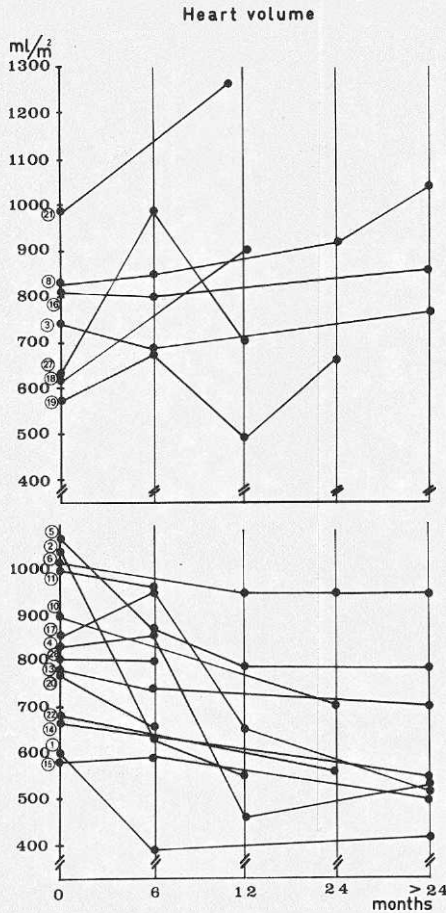
förnyad undersökning. Hos patient nr 7 var trycket 21/11:16 före och 32/8:15 mm Hg under behandling. Systoliskt blodtryck mättes hos fem patienter (nr 4 saknas före terapi) och steg från 113 ± 9 till 127 ± 13 . SVR sjönk påtagligt hos patient nr 1. Det lilla patientantalet gör beräkningar av statistisk signifikans osäkra.

Hjärtröntgen före och efter behandlingsstart

Hjärtröntgen har utförts på alla patienter före behandling och på 21 patienter vid uppföljning. Tabell XXI visar när undersökningar utförts. Observationstiden har indelats i perioder 1-6, 7-12, 13-24 samt mer än 24 månader. Om mer än en undersökning förelagat i samma period har medelvärdet av volymen angetts vid redovisning. Figur 40 visar hjärtvolym i ml/m² kroppsyta före och under behandling med betablockad. Hjärtvolymen har klart minskat hos åtta patienter (nr 1, 2, 4, 5, 10, 17, 20, 22). Påtaglig ökning kan ses hos tre patienter (nr 8, 18, 21), medan hos övriga tio patienter inga säkra förändringar förelåg. Hos de två patienter, som haft den största relativa hjärtvolymen (nr 2, 5) kan ses klar volym-

Tabell XXI. Hjärtröntgen före och efter behandlingsstart med betablockad. x = en undersökning

Pat nr	Före behandling	Kontroll efter behandling (månader)			
		1-6	7-12	13-24	> 24
1	x	x			x
2	xx	xxx	x		
3	xxx	xx			x
4	xx	x	x		x
5	xx	x	x	x	xx
6	xxx		x	x	x
7	x				
8	xxx	xx		xx	xx
9	xx				
10	xxx	x		x	
11	xxx	xx			
12	xx				
13	xx	x			x
14	xx				x
15	xxx	x			x
16	xx	xx			x
17	x	x	x		x
18	xx		x		
19	xx	x	x	x	
20	x	xx			
21	xxx		x		
22	xxx			x	
23	xx				
24	x				
25	xxx				
26	x				
27	xxx	xx	x		
28	x	xxx			



Figur 40. Röntgenologisk hjärtvolym. Förklaring se Figur 24.

minskning. Förändringarna är ej signifikanta för hela patientgruppen. För de patienter, som har placerats i den nedre delen av Figur 40, är minskningen signifikant under andra halvåret ($p < 0.02$) samt efter mer än två år ($p < 0.01$).

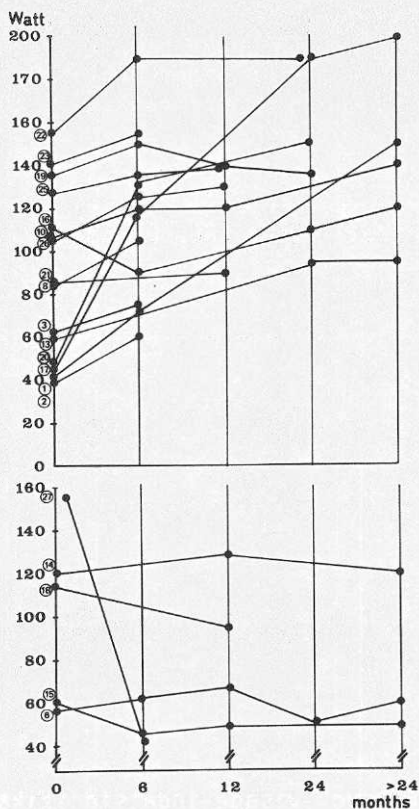
Arbetsprov före och efter behandlingsstart

Arbetsprov har utförts av 22 patienter före behandling med betablockad. Fyra patienter (nr 4, 17, 20, 28) bedömdes vara i så dåligt tillstånd att de inte ansågs klara ett arbetsprov. Patienterna nr 17 och 20 har därför vid uppföljning beräknats ha klarat 40 W före behandling. Detta var den lägsta belastning som klarades av de patienter som genomförde arbetsprov. De övriga två patienterna,

Tabell XXII. Arbetsprov före och under behandling med betablokad. x = en undersökning; 0 = undersökning kunde ej utföras pga patientens allmäntillstånd.

Pat nr	Före behandling	Kontroll efter behandling (månader)			
		1-6	7-12	13-24	> 24
1	x	xx			x
2	x	x			
3	xx	xx			
4	0				
5	-				
6	x	xx	xx	x	x
7	-				
8	x	x			
9	xxx				
10	xxx	x	x		x
11	x				
12	xxx				
13	xx			xx	xx
14	xxx		x		x
15	xx	x	x		xx
16	x	x		x	x
17	0	x		x	x
18	xx		x		
19	xx	x	x	xx	
20	0	x		x	
21	xxx		x		
22	xxxx	x		x	
23	xx	x			
24	x				
25	xxx	xx	x		
26	xx	xx	x		
27	xx	0			
28	0				

liksom patienterna nr 5 och 7, har inte genomgått arbetsprov av oklar anledning. Tabell XXII visar när arbetsprov utförts under observationstiden, som indelats i samma perioder som vad gäller NIU och hjärtröntgen. Undersökningarna är fördelade inom perioderna. Om mer än en undersökning utförts under samma period har medelvärdet angivits. Sammanlagt 92 arbetsprov har genomförts, vilket på detta sätt reducerats till 60 observationer. Patienterna nr 11,

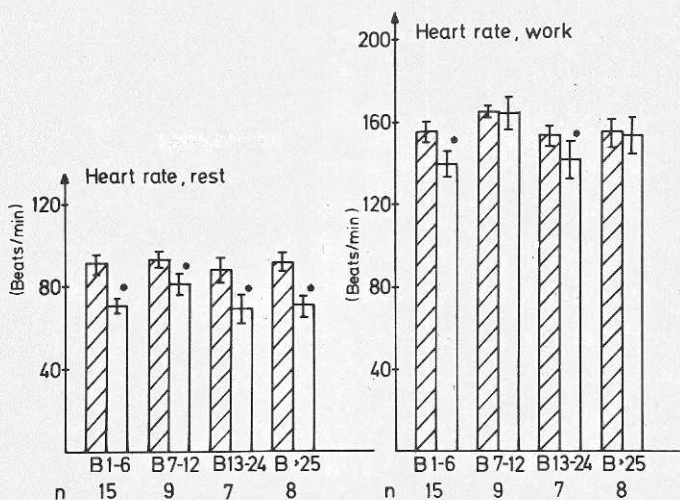


Figur 41. Belastning vid arbetsprov. Förklaring, se Figur 24.

12 och 24 har avlidit innan nytt arbetsprov hann utföras. Patient nr 27 har ej cyklat pga försämring efter start av betablockadbehandling (se sid. 80).

Från Figur 41 framgår belastningen vid arbetsprov under observationstiden. Arbetsförmågan har ökat hos sju patienter (nr 1, 10, 13, 20, 22, 26) medan den minskat hos tre patienter (nr 15, 18, 27) och varit väsentligen oförändrad hos 12 patienter. De 13 patienterna i den övre delen av Figur 41 har ökat sin arbetsförmåga från 91 ± 12 till 117 ± 10 W ($p < 0.01$). Hjärtfrekvensen i vila i samband med arbetsprov har minskat signifikant i samtliga observationsperioder enligt Figur 42. Hjärtfrekvensen vid arbetets avbrytande var signifikant lägre under första halvåret samt vid de prov som utfördes under andra året ($p < 0.05$). Vid jämförelse av arbetsprov före behandling och det senast utförda provet ökade arbetspulsen* vid arbetets avbrytande 19% från 37 ± 3 joules/slag till $43 \pm$

* $\frac{\text{Belastning (W)} \times 60}{\text{hjärtfrekvens/minut}} = \text{joules/slag}$



Figur 42. Hjärtfrekvens i vila före samt vid avbrytande av arbete före och under behandling med betablockad. B= före; siffror längst ned anger det antal patienter som undersökts i respektive period.

3 ($p < 0.02$). Systoliskt blodtryck visade inga signifikanta förändringar varken i vila eller arbete under observationstiden.

Diskussion

Vid behandling av patienter med COCM med betareceptorblockad har vi i denna undersökning funnit tecken på förbättrad prognos samt förbättrad myokardfunktion. I en pilotstudie (Waagstein o a 1975) hade rapporterats att patienter med COCM kunde förbättras vid behandling med betablockad. Vi bedömde vid planläggning av denna undersökning att prognosen quo ad vitum hos de patienter, som vi avsåg behandla, var så dålig med konventionell behandling, att etiska problem skulle uppstå om vi undanhöll en alternativ behandling i form av betablockad. Därför planlades en icke-randomiserad studie där patienten skulle vara sin egen kontroll. För värdering av naturalhistorien inlades istället en period av placebobehandling om tre månader. Framkom under denna tid vid klinisk bedömning eller vid NIU tecken på förbättring skulle placeboperioden förlängas. Genom denna uppläggning anser vi att patienterna kan användas som sina egna kontroller. Bedömning av prognos i det aktuella materi-

alet grundas på en jämförelse med s k historiska kontroller. Dessa patienter utgjordes av 13 patienter selekterade från ett arkiv av patienter med COCM undersökta med NIU. De utvalda patienterna utgjordes av alla patienter som bedömts tillhöra myokardfunktionsklass 3-5 och ej behandlats med betablockad. Denna form av urval kan vara behäftad med stora fel, varför som regel denna form av jämförelse undviks. Emellertid finns situationer när randomiserande studier är svårgenomförbara. Vid sjukdomstillstånd förenade med mycket dålig prognos, vid exempelvis maligna sjukdomar med metastasering, kan i frånvaro av alternativ behandling, nya behandlingsmetoder prövas och jämföras med tidigare resultat. Den retrospektivt framtagna gruppen bör då vara större än interventionsgruppen för att minska risken för styrning (Gehan & Freireich 1974). Grupperna skall jämföras med så många adekvata parametrar som möjligt. Eventuella skillnader skall därvid inte belasta referensgruppen i genomgående negativ riktning. Referensgruppen utgöres av 13 patienter. I interventionsgruppen fanns 24 jämförbara patienter enligt NIU. Referensgruppen är således mindre än den borde vara enligt ovan. Vid jämförelse av grupperna (Tabell XV, XVI) finns en viss skillnad i medelvärden vad gäller ålder vid diagnos av hjärtsjukdom och vid första NIU. Skillnaderna är dock inte signifikanta. Symtomdurationen till NIU tenderar att vara kortare hos Grupp II ($p < 0.2$), men är kraftigt snedfördelad. Den största skillnaden finns i uppskattning av fjärde tonens styrka ($p < 0.06$) med ogynnsammare värde för Grupp I. Amplitudmätning av fjärdeton visar däremot ingen skillnad. Fjärdetonens analoga motsvarighet i apexkurvan, a-vågen, är också mer uttalad i Grupp I ($p < 0.2$). I Tabell XVI har fördelningen av variablerna jämförts. Då Grupp I är c:a två gånger större än Grupp II, har vid jämförelse valts från Grupp I näst största respektive näst minsta värde och från Grupp II största respektive minsta värde. Vid jämförelse med icke-parametrisk test framkom inga signifikanta skillnader. Den trots allt korta sjukhistorien hos dessa relativt unga patienter gör att åldersfaktorn sannolikt är av mindre betydelse i detta material. De undersökta variablerna tyder därför på att Grupp I och II är jämförbara. Överlevnaden hos de patienter i Grupp II som diagnostise-

rats före 1 januari 1975 har jämförts med de som genomgått NIU senare. Ingen signifikant skillnad kunde därvid ses i prognos.

Vid upprepade NIU har framkommit förändringar, som är förenliga med en förbättrad myokardfunktion, vilket kan förklara en förbättrad prognos. NIU har utförts före betablockad minst två gånger på 16 patienter (Tabell XVIII). Vid jämförelse med senare undersökningar har medelvärdet av dessa första undersökningar använts. Detta minskar möjligheterna att tillfälliga försämringar kan ha förelegat vid utgångsvärdet.

I Figur 24-31 har noninvasiva variablers ändringar under observationstiden presenterats. Den uppdelning av patienterna som gjorts i de som minskat respektive ökat i värde av en variabel har kunnat förbättra överskådligheten i figuren. Genomgående jämfördes patienterna med sig själva före samt vid en angiven tidpunkt efter behandlingsstart. För LVEDD, LVET och tredjeton framkom signifikanta förändringar om endast patienterna i subgrupperna jämfördes. Detta sätt för beräkning har ansetts möjligt då dessa patienter i sig är så heterogena. Behandling kan vara insatt vid så varierande tidpunkt i deras sjukdomsprocess att faktiska förändringar kan döljas av medelvärdesberäkningar för hela gruppen. Vi har bl a därför valt att redovisa varje patient individuellt. Under observationstiden ses en signifikant förbättring av EF (Figur 25) tydande på en förbättrad systolisk myokardfunktion. Mean V_{CF} visar ökning första halvåret. EF och mean V_{CF} är tillsammans i kliniken användbara mått på systolisk myokardfunktion. Felkällor finns dock, som diskuterats tidigare (sid. 33).

Tredjetonen (Figur 28) minskade signifikant. Minskningen sågs hos flertalet patienter. Även fjärdetonen minskade, men mer varierande och ej signifikant. Fynden i apexkurvan var i flera fall påtagliga. Fr a minskningen av RFW framträdde tydligt. Denna reduktion inträdde utan ökning av LVEDD (Figur 33). Även a-vågen minskade signifikant. De tre patienter (nr 18, 21, 27) som visade en ökad amplitud av tredjeton svarade, även vid klinisk bedömning, dåligt på behandlingen. Patient nr 18 hade gastrointestinala obehag och utsatte själv medicineringen i början. Efter flera misslyckade för-

sök med små doser metoprolol, uppgav han sig tolerera alprenolol upp till 100 mg x 2. Vid kontroll efter sju månader hade dock hans tillstånd försämrats såväl vid NIU som vid arbetsprov. Patient nr 21 uppgav också gastrointestinala obehag samt visade svag motivation till medicinering. Han avled efter 10 månaders behandling. Patient nr 27 försämrades under de första fyra månaderna då ny NIU utfördes. Han förbättrades påtagligt efter ökning av metoprolol från 25 mg x 2 till 100 mg x 2. Erfarenheterna från dessa tre patienter tyder på att amplitudökning av tredje tonen kan användas som uttryck för bristande effekt av betablockadbehandling. Tredjetonen uppkommer vid myokardsjukdom i samband med förändringar av vänsterkammars-compliance. Våra fynd tyder på ökning av compliance med oförändrad vänsterkammarsvolym. RFW har undersökts av Prewitt o a (1975). De fann att 0-punkten i apexkurvan sammanfaller med den snabbaste volymsökningen vid kammarfyllnad. RFW motsvarar därför inte perioden för den snabbaste fyllnaden av vänster kammare. Det egentliga underlaget för RFW är dock oklart. Stor RFW är alltid förenad med myokardsjukdom. Förmakskontraktion representeras i apexkurvan av a-vågen (Tafur o a 1964). Vid minskad volymtransport under förmakskontraktion minskar även a-vågen. Vid höga slutdiastoliska tryck föreligger motstånd mot slutdiastolisk fyllnad, varför a-vågen då kan minska (Voigt & Friesinger 1970). I dessa situationer är compliance lågt och RFW som regel klart patologiskt. En minskad a-våg hos svårt myokardsjuka patienter kan därför inte isolerad tas som uttryck för förbättring. Hos de aktuella patienterna där a-vågen minskade reducerades även RFW, vilket tillsammans är uttryck för en förbättrad vänsterkammars-compliance. Utöver LVET har inte systoliska tidintervall (STI) analyserats. Våra erfarenheter gjorde att ytterligare analys av STI bedömdes inte öka värdet av undersökningen. Wikstrand (1976) kunde visa att endast A₂O-intervallet, dvs från andra tonens början till 0-punkten i apexkurvan, hade prognostisk betydelse efter hjärtinfarkt.

Hjärtfrekvensen har bestämts från vilo-EKG i samband med NIU. Denna registrering har inte utförts efter en definierad viloperiod. Däremot har registrering gjorts vid samma tidpunkt i undersökningen, dvs i samband med registrering av FKG och pulskurvor. Fre-

kvensvariationer pga av oro, förväntan och liknande kan finnas, men har troligen reducerats till största delen genom det sätt på vilket vilo-EKG registrerats. Av de undersökta variablerna var HF relaterad till tredje- och fjärdeton före betablockad samt vad gäller reduktion av tredjeton och HF. Detta kan vara uttryck för längre diastole och därav längre fyllnadstid av vänster kammare. Likaså kan tredje tonen representera sympatikusaktivitet. Vid ökat sympatikusinflytande minskar myokard-compliance, ökar hjärtfrekvensen och minskar diastole och därför kan tredje tonens amplitud öka. EF ökar vid minskande HF pga ökade slagvolym. Det är därför anmärkningsvärt att HF och EF inte är korrelerade och inte heller förändringarna under behandling. Detta antyder två skilda mekanismer som styr ändringar av EF och HF.

I bedömningen av myokardfunktion har ingått även förekomst av och storleken av mitralisinsufficiens samt pulmonalkomponentens styrka. Dessa variabler finns redovisade i Appendix I, men har därutöver inte analyserats. Vårt intryck är att vid förekomst av mitralisinsufficiens minskar denna under behandling med betablockad. Svårigheter föreligger att kvantifiera detta på samma sätt som övriga variabler. Motsvarande resonemang kan appliceras på pulmonalkomponenten. Tillsammans med tecken på mitralisinsufficiens ger den uttryck för den belastning som höger kammare utsätts för genom vänster kammarens insufficiens. Sammantaget uppfattar vi de diskuterade förändringarna vid NIU som uttryck för en förbättrad myokardfunktion.

De akuta invasiva fynden visar att patienterna med COCM reagerar som andra patienter vid akut betablockad vad gäller minutvolym och slagvolym som minskar (Jewitt & Singh 1974). Systoliskt blodtryck sjunker medan lungartärdiastoliskt tryck inte förändras. Detta antyder att fyllnadstryck kan vara ett mindre bra mått på hemodynamiska förändringar. Även vid mycket låg minutvolym med cardiac index under $2.0/\text{minut}/\text{m}^2$ (pat nr 1, 6, 20, 24, 26, 27) kunde betablockad ges i doser 10-15 mg i.v., vilket vi uppfattar som anmärkningsvärt. Patient nr 20 visade tecken till allmänpåverkan samt sjunkande blodtryck varför injektionen avbröts. De övriga patien-

terna tolererade den utsatta dosen metoprolol 15 mg i.v. Vi känner inte till någon annan hemodynamisk undersökning av patienter med motsvarande hjärtsvikt där effekten av betablockad studerats. Vid kronisk betablockad ses tydlig förbättring av minutvolym, lägre hjärtfrekvens och därmed slagvolym samt lägre lungartärtryck. Den minskade perifera vaskulära resistensen uppfattar vi som sekundär till den förbättrade centrala cirkulationen.

Den röntgenologiska hjärtvolymen minskade tydligt hos åtta patienter. Hos en patient (nr 2) minskade volymen till hälften och samtidigt försvann ett vänstergrenblock i EKG. Bedömning av totalvolym är relativt grov, men som visats kan vänster kammare bedömas med viss överensstämmelse mot ekokardiografi vid en arbiträr indelning. Vid bedömning av fysisk arbetsförmåga ansågs de patienter som inte kunde genomföra prov före behandling, kunna klara 40 W, vilket var den lägsta belastning som klarades av övriga patienter. Arbetsförmågan minskade hos patient nr 18 och 27, vilka även kliniskt var försämrade under första halvåret. En patient (nr 15) var väsentligen i stationärt tillstånd vid såväl noninvasiv som klinisk bedömning, men arbetsförmågan minskade från 60 W till 40 W. Hon tillhörde de mindre myokardsjuka patienterna i myokardfunktionsklass 2. Hjärtfrekvensen vid arbetets avbrytande var signifikant lägre vid undersökning under första sex månaderna efter behandlingsstart. Mot bakgrund av den förbättring som sågs i maximalt arbete har arbetspulsen, dvs energi/slag ökat. Beräkning av arbetspuls har diskuterats av Åström och Jonsson (1976). Patienterna arbetade till utmattning såväl före som efter terapistart. Den spontana hjärtfrekvens de uppnådde vid arbetets avbrytande borde därför vara den för patienten optimala. Arbetspulsens ökning med 19% visar att vid behandling med betablockad kan energimängden/slag öka. Då patienterna arbetade maximalt tyder detta på ett effektivare hjärtarbete under inflytande av betablockad. Den förbättring av arbetsförmågan som sågs, uppfattar vi som uttryck för en förbättrad myokardfunktion.

De patienter som genomgått den största förbättringen är de sämsta patienterna. Hos dessa finns naturligtvis de största möjligheterna

till förbättring, men samtidigt är prognosen sämst för dessa patienter. De uppvisar hög hjärtfrekvens, men flera påtagliga fynd under diastole i form av extratoner, patologisk RFW samt i viss mån även patologisk a-våg. Detta tyder på att kombination av FKG och apexkurva kan ge en uppfattning om patientens myokardfunktion, prognos samt möjligheten att gynnsamt behandla tillståndet med betablockad. De patienter som observerats mer än tre år har visat stationär effekt vid upprepade NIU. Dessa patienter svarade på behandling redan inom tre månader och som regel första veckorna. Således ses effekterna av behandling tidigt efter behandlingsstart och är som regel bestående under minst tre år. Vid behandlingstid därutöver är erfarenheterna fortfarande mycket begränsade.

KAPITEL XIII

Avbrytande av betablockadbehandling vid COCM

De förändringar i patientens tillstånd, som inträdde efter start av betablockadterapi (KAPITEL XII) föreföll stationära om patienterna svarat på behandling inom tre månader. Två patienter (nr 9, 11) avled i fortsatt hjärtsvikt samt en patient (nr 12) plötsligt under denna tid. Behandlingstidens längd samt om eventuella förändringar av myokardfunktionen kunde anses stadigvarande, var viktiga frågor. I samband med avbrytande av behandling med betablockad hos två patienter vid indragningen av practolol 1975, sågs en försämring hos dem med tillkomst av svårbehandlade lungödem (se sid. 77). Om detta var effekt av utebliven betareceptorblockad eller slumpartade händelser, var oklart. För att belysa dessa frågor genomfördes januari - mars 1978 en undersökning med utsättande av betablockadbehandling.

I Grupp I fanns 19 patienter i livet januari 1978. Två patienter (nr 3, 4) vägrade utsättande, en patient (nr 27) hade försämrats fram till ökning av metoprolol februari 1978, varför uppföljningstiden därefter ansågs för kort. En patient (nr 23) var bosatt på avlägsen ort. De övriga 15 patienterna informerades om avsikten med undersökningen. De genomgick NIU, varefter behandlingen avbröts. Behandling med digitalis och diuretika fortsatte på oförändrat sätt. Patienterna kontrollerades minst en gång per vecka under den första månaden. Vid subjektiv försämring eller tecken på ökad hjärtsvikt skulle ny NIU genomföras omgående, annars efter högst fyra månader. En patient (nr 1) hade själv avbrutit medicineringen i januari 1978 efter fyra år pga besvärsfrihet sedan tre år. Han hade dessförinnan genomgått NIU juni 1976. När han kontaktades i april 1978 var han klart funktionsförsämrad med tecken på hjärtsvikt. NIU utfördes då varefter metoprolol återinsattes

och patienten genomgick ny NIU 29 dagar senare. Fynden var då jämförbara med de från juni 1976. Vi har dock valt att jämföra fynden utan betablockad med den i tiden närmaste undersökningen från maj 1978.

Resultat

Resultat redovisas i Tabell XXIII, Figur 43-45 samt Appendix II. Behandling med betablockad utsattes således hos 15 patienter (nr 1, 6, 10, 13-20, 22, 25, 26, 28). Vid klinisk bedömning försämrades sex patienter påtagligt (nr 1, 6, 16, 18, 26, 28). Tre patienter (nr 1, 6, 28) försämrades snabbt med återkomst av uttalade tecken till hjärtsvikt med dyspné, hypotension, dålig hudcirkulation samt kraftiga extratoner. Patient nr 1 var behandlad under 48 månader. Han utvecklade inom två månader samma tillstånd som före behandlingsstart. Patient nr 6 blev efter 3-4 dagar kraftigt

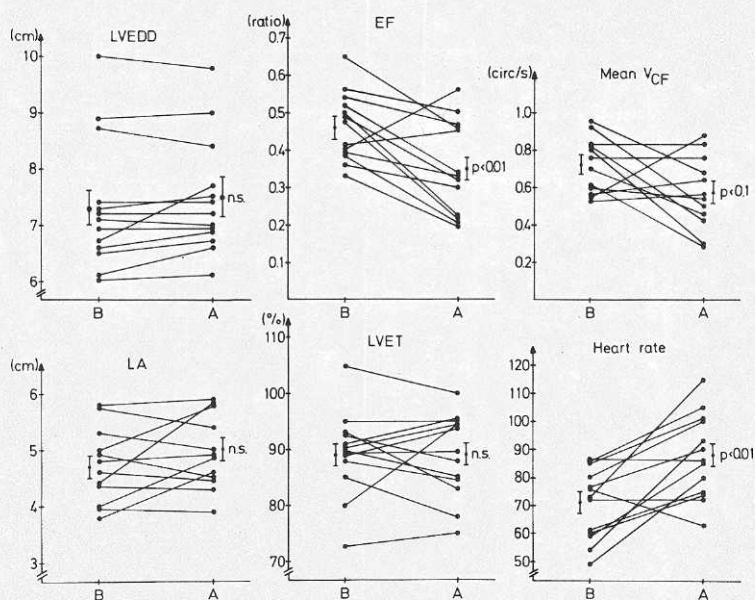
Tabell XXIII. Förändring av myokardfunktion före och efter avbrytande av betablockadterapi.

Pat nr	Observations-tid (dagar)	Klinisk bedömning	Noninvasiv undersökning				
			EF	Tredje-ton	Fjärde-ton	RFW/H	a/H
1	29	-	-	-	-	-	+
6	7	-	-	0	+	-	+
10	57	0	-	-	FF	0	FF
13	112	0	+	0	0	*	*
14	119	0	-	0	FF	0	FF
15	103	0	-	0	0	0	0
16	27	-	-	0	FF	-	FF
17	82	0	-	-	-	-	-
18	7	-	*	*	*	*	*
19	92	0	+	0	-	0	+
20	21	0	*	*	*	*	*
22	104	0	-	-	-	-	-
25	112	0	-	0	0	-	0
26	59	-	-	-	-	-	0
28	14	-	-	-	+	-	+

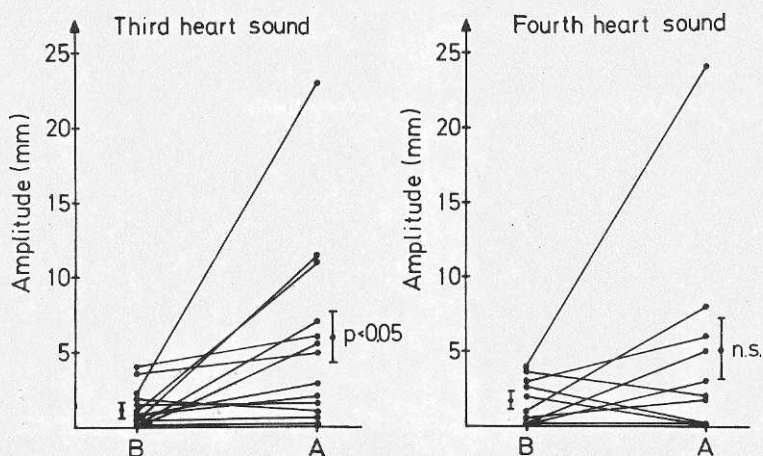
+ = förbättring; - = försämring; 0 = oförändrat tillstånd; FF = förmaksflimmer; * = ej undersökt.

försämrade och patient nr 28 försämrades under två veckor och utvecklade ett chocktillstånd. Patient nr 18 upplevde ökad dyspné samt högersidiga buksmärter. Han var bosatt på annan ort och återinsatte själv alprenolol efter en vecka utan att kontakta oss. Patient nr 16, som mått bra under 29 månaders betablockadbehandling, upplevde tre veckor efter utsättande en viss ökad dyspné, varför ny NIU utfördes efter 27 dagar. Patientens besvär minskade dock åter. Han avled plötsligt 14 dagar senare. Patient nr 26 upplevde en klart ökad dyspné, men försämrades inte i samma utsträckning som de fyra nämnda patienterna. Övriga nio patienter upplevde ingen säker förändring i sitt tillstånd.

Fynd vid NIU. I Tabell XXIII ses den kliniska bedömningen vad gäller myokardfunktion och funktionsgrad i relation till fynd vid NIU. En patient (nr 20) reste utomlands tre veckor efter avbrytande och kunde inte efterundersökas. En patient (nr 18) återinsatte alprenolol efter sju dagar pga ökad andnöd utan att kon-



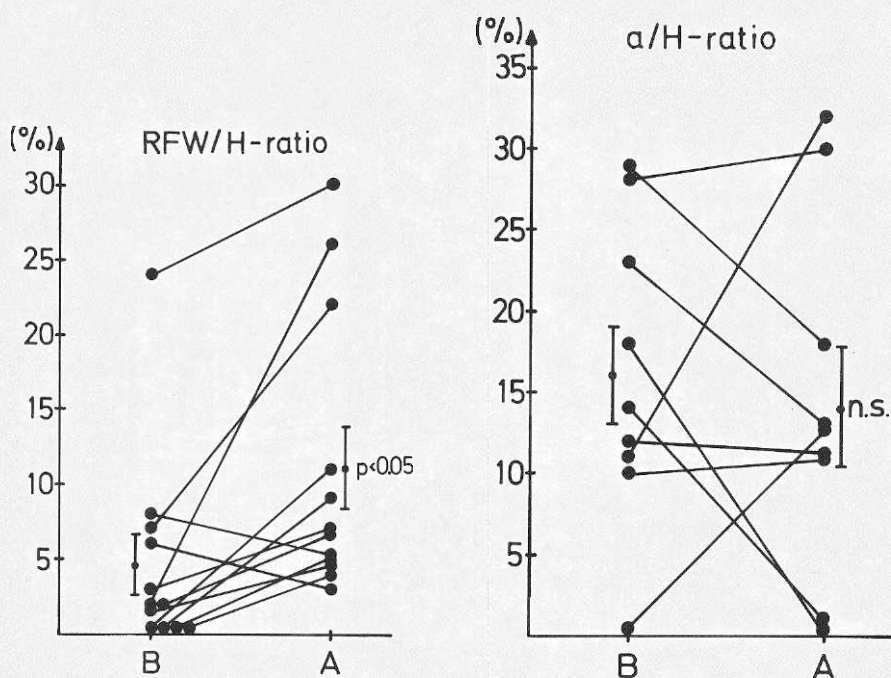
Figur 43. Noninvasiva variabler före (B) och efter (A) avbrytande av betablockadbehandling hos patienter med COCM.



Figur 44. Förändring av extratoner före (B) och efter (A) avbrytande av betablockadbehandling.

takta oss. Dessa patienter har inte genomgått NIU efter utsättandet. Övriga 13 patienter har genomgått ny NIU efter i medeltal 71 dagar (7-119 dagar). Av Figur 43 framgår att LVEDD var oförändrad. EF minskade från 0.46 ± 0.03 till 0.35 ± 0.03 ($p < 0.01$). Två patienter (nr 13, 19) uppvisade ökning, medan EF minskade hos de övriga elva. Ingen säker förändring sågs i mean V_{CF} vad gäller gruppen, medan fyra patienter (nr 14, 22, 25, 28) visade en uttalad reduktion till c:a 50% av utgångsläget. Vänster förmaksdiameter och LVET ändrades inte signifikant. En patient (nr 6) uppvisade dock mekanisk alternans med LVET varierande från 70 till 95%. Hjärtfrekvensen ökade från 71 ± 3 till 88 ± 4 slag/minut ($p < 0.01$) mätt från vilo-EKG i samband med NIU.

Förändring av extratoner framgår av Figur 44. Tredje tonen ökade signifikant från 1 ± 0.4 till 6 ± 2 mm ($p < 0.05$). Ingen patient hade mer än 4 mm amplitud före avbrytande, men sju hade tredjeton över 4 mm utan betablockad. Tredjeton saknades hos sju patienter, men återkom hos fem av dessa. Fjärde tonens amplitud var mer varierande. Klar ökning sågs hos fem patienter (nr 1, 17, 19, 22 och 26). Skillnaden är dock inte signifikant för gruppen.



Figur 45. Förändring av RFW och a-våg före (B) och efter (A) avbrytande av betablockadterapi.

Förändringarna av a-våg och RFW var som regel påtagliga (Figur 45). Hos två patienter (nr 17, 22) ökade a-vågen kraftigt från 11 till 32% respektive från 0 till 13%. Även RFW ökade hos dem från 0 till 11% respektive från 0 till 9%. Patient nr 1, 6 och 28 visade tydlig minskning av a-vågen och samtidigt en klar ökning av RFW. Hos ytterligare sju patienter sågs en tydlig tillkomst eller ökning av RFW.

Diskussion

Vid avbrytande av behandling med betareceptorblockerande medel hos 13 patienter med COCM, som undersökts med NIU före och efter avbrytande, uppkom tecken på försämrad systolisk myokardfunktion hos nio patienter (nr 1, 6, 14, 15, 17, 22, 25, 26, 28) vid NIU. Även den diastoliska funktionen var tydligt förändrad med återkomst av, eller kraftig ökning av, tredjeton hos fem av de nio patienterna. I apexkurvan fanns likaså tecken på förändrad diastolisk myokard-

funktion med fr a återkomst av RFW. Hos tre patienter var detta förenat med tydlig minskning av a-vågen. Förändring på detta sätt har diskuterats tidigare (KAPITEL XII) och uppfattas som uttryck för en försämrad transportfunktion av vänster förmak samtidigt med sänkt compliance i myokardiet. Ytterligare två patienter (nr 10, 16) visade förändringar i ogynnsam riktning med återkomst av RFW samt något mindre EF. Återkomst av toner och förändringar i apexkurvan samt EF var i samma riktning som hos de andra nio, men ej så uttalade. Endast två (nr 19, 20) av 15 patienter visade inga säkra tecken på försämrad myokardfunktion vid avbrytande av betablockad. De patienter som före behandling bedömts ha de mest uttalade förändringarna uppvisade vid avbrytande återgång till dessa förändringar redan inom 1-4 veckor. Hos övriga patienter återkom förändringar inom fyra månader. Dessa fynd tyder på att de förändringar som setts vid NIU efter insättande av betablockad inte är föranledda av en spontan förändring utan orsakade av inverkan av betablockadbehandlingen. Trots behandlingstid upp till 48 månader tyder dessa fynd på att patientens myokardsjukdom kan finnas latent och aktiveras utan betablockad. Samtliga patienter har återinsatts på betablockad mot bakgrund av de iakttagelser som kunde göras. Tänkbara mekanismer bakom dessa förändringar diskuteras i KAPITEL XV.

KAPITEL XIV

Frisättning av noradrenalin vid COCM före och efter akut betablockad.

Inledning

Vid akut tillförsel av betablockerande farmaka fås en kompensatorisk ökning av noradrenalin i blod under arbete (Irving o a 1974; Grobecker o a 1977). Det är oklart om skillnad finns vid olika hjärtsjukdomar vad gäller denna frisättning. För att undersöka effekten av akut betablockad på noradrenalinkoncentrationer i artärblod och myokardvenblod kompletterades den tidigare beskrivna metodiken vid kateterisering hos patient nr 18-28 (KAPITEL IV). Vid undersökning i vila togs prov för bestämning av arteriovenös (AV) differens över myokardiet 5 minuter efter påbörjad minutvolymbestämning. Under arbete togs prov på samma sätt 5 minuter efter arbetets start. Efter avslutat arbete vilade patienten i 10 minuter. Patienterna nr 20 och 27 undersöktes endast i vila pga dåligt kliniskt tillstånd. Därefter gavs metoprolol 15 mg i.v. under 7 minuter (5 mg under 1 minut med 2 minuters uppehåll). Patient nr 20 erhöll 10 mg i.v. pga allmänpåverkan. Tio minuter efter injektionsstart påbörjades ny minutvolymbestämning enligt Ficks metod. Fem minuter senare, dvs 15 minuter efter injektionsstart, togs prov för bestämning av AV-differens av syrgas och noradrenalin över myokardiet. Efter avslutade registreringar i vila startades ett nytt arbete, med samma belastning som tidigare, c:a 25 minuter efter injektionsstart. Samma prover togs som före betablockad. Samtliga tryckregistreringar och provtagningar skedde vid samma tidpunkt under minutvolymbestämningen som före tillförsel av metoprolol. Sju friska (anamnes, EKG, auskultation och hjärtröntgen) manliga blodgivare, medelålder 37 år (20-52 år), genomgick samma undersökning. Belastningsgrad vid arbete valdes som 40% av maximalt dyna-

miskt arbete enligt angiven metodik (KAPITEL IV). Tio patienter med mitralisinsufficiens och/eller aortainsufficiens, som undersöktes inför planerad hjärtkirurgi, genomgick samma provtagning i vila och sju av patienterna utförde även dynamiskt arbete. Dessa patienter erhöll inte metoprolol. De friska försökspersonerna benämnes Grupp F, cardiomyopatipatienterna Grupp COCM samt patienterna med reumatiska vitier Grupp VOC.

Resultat

Resultaten framgår av Figur 46-48 samt Tabell XXIV, XXV.

Grupp F. Vid de två första undersökningarna bestämdes ej hjärtminutvolymen i vila. Övriga parametrar finns (som medelvärde \pm SEM) från sju personer i Tabell XXIV.

Efter metoprolol 15 mg i.v. minskade i vila minutvolymen 23% genom minskning av såväl hjärtfrekvens som slagvolym. Arteriovenös syredifferens ökade över systemkretsloppet, men inte över myokard. Systoliskt blodtryck sjönk signifikant, men inte diastoliskt tryck eller medeltryck. Vaskulära resistenser ökade 15-50% hos fyra patienter och var oförändrad hos en patient. I lungartären registrades inga förändringar. Vid övergång från vila till arbete ökade minutvolymen c:a 75%. Syreupptaget ökade till 1277 ml/minut, vilket är högre än hos Grupp VOC och Grupp COCM under arbete. Under arbetet efter betablockad uppkom förändringar i samma riktning som i vila vad gäller minutvolym, hjärtfrekvens, slagvolym och AV-syredifferens. Såväl systoliskt, diastoliskt som medelartärtryck sjönk. Vaskulära resistensen var oförändrad. I lungartären ökade trycken signifikant.

Noradrenalinkoncentration i plasma framgår av Figur 46. Artärkoncentrationen i vila var 2.2 ± 0.2 nmol/l före och 2.6 ± 0.3 nmol/l efter betablockad. Som regel var koncentrationen något högre i sinus coronarius (CS). Efter betablockad var koncentrationerna inte signifikant förändrade. Vid övergång från vila till arbete steg noradrenalinkoncentrationen klart i artärblod från 2.2 ± 0.1 till 4.7 ± 0.6 nmol/l ($p < 0.01$). Ökningen i CS-blod var 2.6 ± 0.3 till

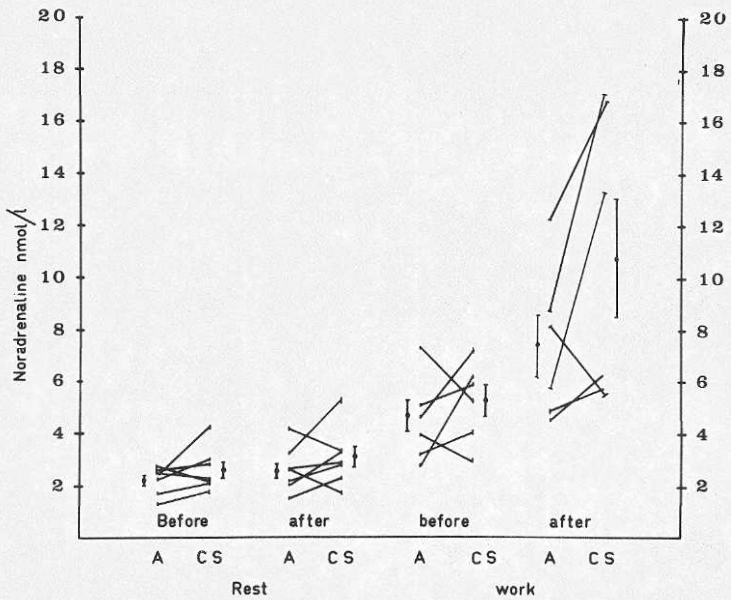
Tabell XXIV. (Grupp F). Hemodynamiska parametrar hos sju friska män i vila och under dynamiskt arbete före och efter betablockad.

Parameter	Vila		Arbete 93 ± 4 W		p
	kontroll	betablockad	kontroll	betablockad	
Minutvolym (l/minut)	6.5 ± 0.4	5.0 ± 0.4	11.5 ± 0.8	9.5 ± 0.4	< 0.01
Minutvolym (l/minut/m ²)	3.5 ± 0.3	2.7 ± 0.2	6 ± 0.4	4.9 ± 0.4	< 0.01
Slagvolym (ml)	90 ± 7	74 ± 3	103 ± 7	92 ± 5	< 0.05
Slagvolym (ml/m ²)	47 ± 4	39 ± 1	53 ± 3	48 ± 2	< 0.05
Hjärtfrekvens (slag/minut)	75 ± 6	67 ± 3	113 ± 2	104 ± 3	< 0.001
Radialartärtryck (mm Hg):					
systole	129 ± 7	121 ± 5	166 ± 5	149 ± 5	< 0.001
diastole	72 ± 4	71 ± 3	82 ± 3	75 ± 3	< 0.05
medel	94 ± 5	91 ± 4	111 ± 3	103 ± 4	< 0.01
Lungartärtryck (mm Hg):					
systole	17 ± 1	16 ± 2	32 ± 2	38 ± 2	< 0.01
diastole	2 ± 1	3 ± 2	8 ± 2	14 ± 2	< 0.01
medel	10 ± 1	9 ± 2	21 ± 2	27 ± 2	< 0.001
Syredifferens (ml/l):					
artär-PA	43 ± 2	51 ± 2	113 ± 3	137 ± 2	< 0.001
artär-CS	139 ± 5	134 ± 7	147 ± 5	155 ± 5	NS
Syreupptag (ml/minut)	264 ± 7	248 ± 8	1277 ± 72	1289 ± 59	NS
Vaskulär resistens (enh)	14.9 ± 0.9	18.2 ± 0.9	9.5 ± 1	9.9 ± 1	NS

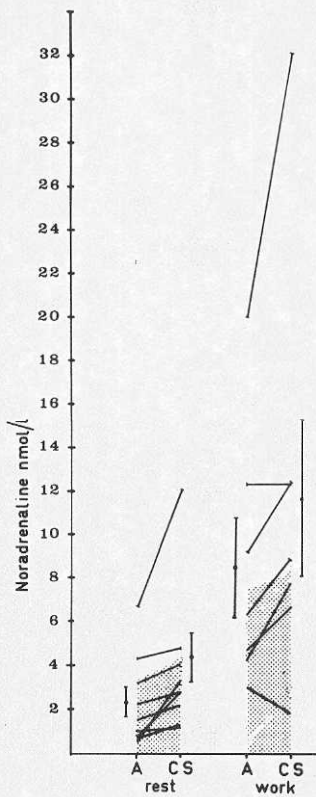
Tabell XXV. (Grupp VOC). Hemodynamiska parametrar i vila (n= 10) och under arbete (n= 7) hos patienter med mitral- och/eller aortainsufficiens.

	Minut- volym (l/min)	Hjärt- frekvens (slag/min)	Slag- volym (ml)	Syre- upptag (ml/min)	Syredifferens (ml/l)		Artärtryck (mm Hg)		PA-tryck (mm Hg)			
					Artär-PA	Artär-CS	S	D	M	D	S	D
Vila	4.9 [±] 0.3	73 [±] 4	70 [±] 6	282 [±] 14	59 [±] 4	132 [±] 6	125 [±] 5	62 [±] 3	87 [±] 3	43 [±] 5	16 [±] 2	29 [±] 3
Arbete	7.8 [±] 0.7	110 [±] 5	77 [±] 12	869 [±] 36	144 [±] 7	144 [±] 5	155 [±] 16	78 [±] 4	108 [±] 9	71 [±] 11	29 [±] 6	48 [±] 7

S = systole; D = diastole; M = medel



Figur 46. (Grupp F). Noradrenalinkoncentration i artärblod (A) och sinus coronarius-blod (CS) före och efter akut betablockad i vila och under arbete hos sju friska försökspersoner.

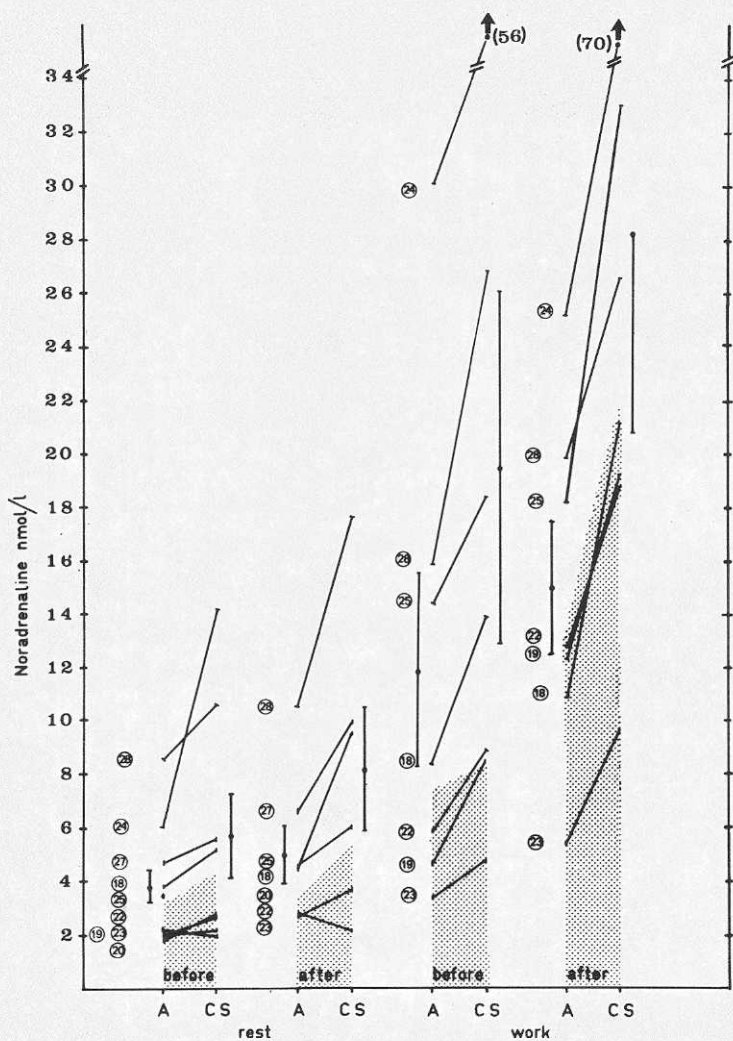


Figur 47. (Grupp VOC). Noradrenalinkoncentration i vila och under arbete hos patienter med aorta- och/eller mitralisinsufficiens. A= artärblod; CS= sinus coronarius-blod. Skuggade området markerar medelvärde \pm 2 SD hos friska (se Figur 46).

5.3 ± 0.6 nmol/l ($p < 0.01$). Provtagningen misslyckades hos en person. Efter betablockad steg artärkoncentrationen under arbete till 7.4 ± 1.8 nmol/l ($p < 0.05$) och koncentrationen i CS-blod till 10.8 ± 2.3 nmol/l ($p < 0.05$).

Grupp VOC. Hemodynamiska parametrar ses i Tabell XXV. Patienterna hade en något låg hjärtminutvolym, 4.9 ± 0.3 l/minut, samt en förhöjd arteriovenös syredifferens. Lungartärtrycket var högt. I arbete accentuerades dessa förändringar. Arteriovenösa syredifferenser över myokardiet ändrades inte från vila till arbete. Figur 47 visar koncentration av noradrenalin i artär- och CS-blod. I vila hade två patienter klart förhöjda koncentrationer i artärblod jämfört med Grupp F. Alla patienter hade positiv arteriovenös differens över myokardiet som tecken på noradrenalinfrisättning. Under arbete steg koncentrationerna hos alla patienter. Tre patienter hade förhöjda värden av noradrenalin jämfört med Grupp F. Den arteriovenösa differensen över myokardiet var klart positiv hos fem av sju patienter.

Grupp COCM. Hemodynamiska förändringar har redovisats i Figur 38, sid. 98. Jämfört med Grupp VOC var hjärtminutvolymen i vila lägre ($p < 0.06$), hjärtfrekvensen högre ($p < 0.05$) och slagvolymen mindre ($p < 0.001$). Under arbete var inte minutvolymen säkert lägre, medan hjärtfrekvensen var signifikant högre ($p < 0.05$) och slagvolymen mindre ($p < 0.001$). Systoliskt blodtryck i vila hos grupp COCM var 112 ± 5 mm Hg, vilket inte säkert skiljer sig från Grupp VOC (125 ± 5 mm Hg). Under arbete finns inte heller någon säker skillnad. Syreupptaget i vila och under arbete är lika i de två grupperna. Noradrenalin-koncentrationerna framgår av Figur 48. Hos en patient (nr 25) misslyckades provtagning i vila från CS, varför endast artärkoncentrationen kunde mätas. Fem patienter hade förhöjd artärkoncentration i vila före betablockad jämfört med Grupp F. Efter betablockad ökade artärkoncentrationen från 3.8 ± 0.6 nmol/l till 5.0 ± 1.1 ($p < 0.01$) samt i myokardven-blod från 5 ± 1.6 nmol/l till 8.6 ± 2.7 ($p < 0.05$). Under arbete steg noradrenalin-koncentrationerna påtagligt. I artärblod fanns



Figur 48. (Grupp COCM). Noradrenalin-koncentrationer i vila och under arbete före och efter akut betablokad hos patienter med COCM. Förklaring, se Figur 47.

en tendens till högre koncentration efter betablokad ($p < 0.1$). Likaså ökade koncentrationen i CS-blod från 19.5 ± 6.6 nmol/l till 28.3 ± 7.4 . Under arbete hade alla patienter positiv AV-differens för noradrenalin som uttryck för produktion från myokard.

Diskussion

Noradrenalin-koncentrationerna i plasma hos friska försökspersoner

i liggande i denna undersökning (2.2 ± 0.2 nmol/l) stämmer väl överens med koncentrationer som rapporterats i andra material (Callingham & Barrand 1976). Ökning av koncentrationerna vid olika former av arbete har beskrivits tidigare. Akut betablockad påverkade inte noradrenalin-koncentrationen i vila. Däremot steg koncentrationen c:a 50% under arbete jämfört med efter betablockad. Dessa resultat är också väl förenliga med tidigare rapporter (Irving o a 1974; Pedersen & Christensen 1975; Grobecker o a 1977). Noradrenalin-koncentration i CS-blod är hos hund uttryck för sympatikusstimulering av myokardiet (Yamaguchi o a 1976). Frisättning av noradrenalin från myokard till koronarblod har bedömts vara det dominerande tillskottet till blodbanan (DeQuattro & Sjoerdsma 1968). Ökningen av noradrenalin-koncentration i CS-blod förefaller jämförbar med den ökning som förelåg i artärblod. I våra undersökningar saknas bestämning av koronarflöde, vilket medför att kvantitativa beräkningar av produktionen inte kan göras. Koronarflödet minskar efter betablockad c:a 30% hos friska (Jorgensen o a 1973), c:a 20% hos patienter med angina pectoris (Simonsen 1977) och c:a 20% hos patienter med akut infarkt (Mueller 1975). Detta motsvarar en koncentrationsökning av 25-40% vid oförändrad frisättning. Motsvarande förhållande hos de aktuella patienterna kan delvis förklara den fördubbling av koncentrationen som förelåg i CS-blod efter betablockad, medan resten är resultat av ökad sympatikusaktivering.

Den hemodynamiska undersökningen visade att Grupp VOC hade lägre hjärtminutvolym och högre AV-syredifferens än Grupp F. Patienterna hade således en hjärtinsufficiens av måttlig grad. Grupp COCM hade, jämfört med Grupp VOC, lägre minutvolym och högre AV-syredifferens, vilket antyder en mer uttalad hjärtsvikt hos denna grupp. Vid NIU bedömdes de fem patienter, som hade förhöjd artärkoncentration av noradrenalin, tillhöra myokardfunktionsklass 4. Av övriga 36 patienter med COCM ansågs endast sex ha lika svår funktionsnedsättning. En av dessa (nr 20) hade ordinär noradrenalin-koncentration, medan övriga inte genomgått hemodynamisk undersökning. Skillnaden i noradrenalin-koncentration mellan patienter i myokardfunktionsklass

1-3 jämfört med patienter i klass 4 vid NIU är signifikant ($p < 0.05$).

Resultaten från Figur 43 och 44 tyder på att patienter med svårare hjärtsvikt har högre noradrenalin-koncentration i blod. Liknande resultat har rapporterats av Chidsey o a (1965) och Thomas och Marks (1978). De skillnader som finns vid bestämning av AV-differens av noradrenalin över myokardiet tycks likaså relaterade till graden av myokardsjukdom. Vi finner det anmärkningsvärt att noradrenalinfrisättningen från myokardiet t o m ökar under arbete eller efter betablockad, då andra studier från såväl djur som människa visat en klart sänkt koncentration av noradrenalin i myokardiet vid hjärtsvikt (Chidsey o a 1963; Yamazaki & Ogawa 1971). Med den använda tekniken har vi inte funnit förändringar vad gäller noradrenalinfrisättning, som kan skilja patienter med COCM från andra myokardsjuka patienter.

KAPITEL XV

Allmän diskussion

I denna undersökning har ingått 41 patienter med COCM. Diagnosen innebar att patienterna hade en nedsatt systolisk myokardfunktion samt att orsaken till funktionsstörningen var okänd (KAPITEL II). Detta betyder att om känd bakomliggande orsak till hjärtsjukdomen förelegat hade patienten inte inkluderats. Således har exempelvis patienter med känt alkoholmissbruk inte ingått i materialet. Definitionen medför också att prevalensen av sjukdomen förändras med ökad kunskap om sjukdomens orsaker. Det kan framhållas att diagnosen cardiomyopati i flera sammanhang kan innebära att orsaken till patientens hjärtsjukdom inte är tillräckligt utredd. Därför skall en patient ha genomgått adekvat utredning innan diagnosen skall anses fastställd. PAD-förändringar är inte specifika för COCM utan ger mer uttryck för myokardhypertrofi eller dilatation (Olsen 1975). Detta medför att transvenös myokardbiopsi inte är av större värde vid diagnostik av COCM. Däremot kan biokemisk analys av biopsimaterial i framtiden möjligen bidra till diagnostik av och ökad kunskap om COCM. I vetenskapliga sammanhang skall definition med varierande innebörd uppmärksammas. I KAPITEL II har detta diskuterats närmare för diagnosen COCM. I många material har termen congestiv eller idiopatisk cardiomyopati använts där patienterna helt eller till stor del består av alkoholister (Tobin o a 1967; Gould o a 1968). Diagnosen COCM innebär dock inte att patienterna lider av samma sorts myokardsjukdom. Tvärtom kan flera olika mekanismer tänkas vara involverade vid utvecklingen av myokardskadan. Detta skall betänkas när föreliggande resultat granskas. Den varierande orsaken kan förklara skiftande symtom, undersökningsfynd och behandlingsresultat. Vid COCM är dominerande symtomet dyspné, som förr eller senare blivit funktionsbegränsande hos alla patienter (KAPITEL V). Symtomduration fram till diagnos av hjärtsjukdom var

i medeltal c:a sex månader, men med stor spridning. Samtliga patienter hade varit sjukhusvårdade. Behandling med digitalis och diuretika förekom hos alla patienterna. Mot bakgrund av resultaten i KAPITEL VI-VII kan COCM misstänkas vid:

1. Funktionsbegränsande dyspné med smygande insättande under c:a sex månader hos en tidigare hjärtfrisk person.
2. Förekomst av tredjeton samt eventuellt fjärdeton och systoliskt biljud tydande på mitralisinsufficiens.

Noninvasiv metodik

Noninvasiv undersökningsteknik är en relativt ny metod under utveckling, fr a vad gäller apparatur för ekokardiografi. Erfarenheter av NIU finns idag redovisade vid många hjärtsjukdomar, främst vid medfödda och förvärvade vitier samt vid ischämisk hjärtsjukdom. NIU ger möjlighet att differentialdiagnostisera mellan dessa sjukdomar och COCM. Under de senaste 30 åren har den invasiva utredningstekniken varit dominerande pga de erfarenheter som samlats i samband med utvecklingen av hjärtkirurgin. För att invasivt differentiera mellan klaffsjukdom, ischämisk sjukdom och COCM krävs såväl en hemodynamisk kartläggning som en koronar- och vänsterkammerangiografi. Om samma information kan erhållas från NIU är denna att föredraga. Vid kartläggning av anatomin inför exempelvis koronarkärlskirurgi är naturligtvis en angiografi dock nödvändig. En NIU ger underlag för bedömning av myokardfunktion (KAPITEL IV). I denna bedömning ingår resultat från flera olika registreringsmetoder, såsom FKG, pulskurvor, apexkardiografi och ekokardiografi. För att en förändring i någon av dessa skall tillmätas betydelse, skall den motsvaras av en korresponderande förändring i någon annan registrering. Detta stärker i hög grad säkerheten vid bedömningen och är en av de stora förtjänsterna med den använda uppsättningen metoder. Det kan vid ytlig betraktelse förefalla som om bedömningen av myokardfunktionen skulle vara subjektiv eftersom inga definitiva gränser har kunnat uppställas. I själva verket är först den samlade bedömningen av flera metoder vad som förhindrar mindre betydelsefulla förändringar att få oproportionerlig betydelse. NIU kan dessutom upprepas ett flertal gånger, är riskfri samt kräver

en förhållandevis billig utrustning.

En hemodynamisk undersökning ger mer begränsad information. Fyllnadstryck används många gånger som uttryck för myokardfunktion. Detta kan vara vilseledande då patienter med COCM kan ha olika compliance i myokardiet. Patient nr 7 är exempel på detta. Han uppvisade normala fyllnadstryck, trots en uttalad hjärtförstoring och sänkt hjärtminutvolym. För fullständig information behöver den invasiva undersökningen utföras såväl i vila som i arbete samt kompletteras med en vänsterkammerangiografi. Den noninvasiva tekniken bör därför ersätta invasiva undersökningar i många fall. Emellertid finns situationer såväl i kliniskt arbete som vid vetenskapliga undersökningar, där en kateterisering inte kan ersättas, men ofta kompletteras av en NIU. Dokumentation för jämförelse av invasiva - noninvasiva undersökningar har dock inte varit tillräcklig. Vid bedömning av myokardfunktion vid COCM visar denna studie att fynden vid NIU överensstämmer med invasiva tecken på hjärtsvikt från hemodynamisk och angiografisk undersökning. NIU ger dessutom möjlighet till en mer differentierad bedömning av myokardfunktionen.

Vid behandling av 28 patienter med COCM med betablockad under 6-62 månader (KAPITEL XII) framkom en förbättring i funktionsgrad och arbetsförmåga vid ergometerprov samt tecken till förbättrad systolisk och diastolisk myokardfunktion vid NIU. Denna förbättring sågs i form av minskad LVEDD, ökad EF, ökad LVET, minskad tredje- och fjärdeton, minskad RFW samt förändringar i a-vågen. Förändringarna varierar mellan olika patienter. Genom en bedömning av myokardfunktion från NIU kunde 24 av de 28 patienterna anses jämförbara med en referensgrupp om 13 patienter. Vid behandling med betablockad förbättrades prognosen signifikant hos dessa 24 patienter. Räknat från första NIU ökade överlevnaden efter ett år från 46 till 83%, efter två år från 19 till 66% samt efter tre år från 10 till 52%. Överlevnad vid hjärtsjukdom är relaterad till myokardfunktionen. Vid nedsatt myokardfunktion är prognosen sämre (Feild o a 1973; Kreulen o a 1973; Vedin 1974; Logan & Kuhn 1977). En förbättring av myokardfunktionen borde därför även förbättra

prognosen. Under betablockad har framkommit förändringar vid NIU, vilka tyder på en förbättrad myokardfunktion. Detta kan förklara den ökade överlevnaden. Antalet patienter, som avled i hjärtsvikt, var i referensgruppen åtta av tolv. Under betablockad avled endast tre av tio patienter på detta sätt, vilket tyder på en förbättrad myokardfunktion. Istället tycks dock en ogynnsam arytmimekanism få vital betydelse då antalet plötsligt avlidna patienter ökade. Skillnaden är dock inte signifikant. Andra undersökningar har visat en förbättrad långtidsprognos efter hjärtinfarkt under betablockad (Ahlmark o a 1974; Wilhelmsson o a 1974; A Multicentre International Study 1975). I dessa studier har dock inte framkommit tecken på förbättrad myokardfunktion som förklaring till den förbättrade prognosen. Istället har den möjligheten diskuterats att betablockadterapi kunde minska risken för ventrikelflimmer. I vår undersökning har betablockaddoserna varit lägre än i dessa studier. Dessutom har antalet plötsligt avlidna patienter således ökat. Detta talar mot en antiarytmisk effekt som förklaring till prognosförändringen.

Vid COCM är sjukdomsorsaken förmodligen inte enhetlig, som nämnts inledningsvis. Behandling av myokardsvikt måste individualiseras vad gäller läkemedelsval, doser, kontroller mm. Ett uttryck för dessa skillnader är varierande effekt av betablockadterapi. Som regel förbättrades patienternas funktionsgrupp vid klinisk bedömning (Figur 22, sid. 79). Några patienter (nr 13-15, 19) har dock varit i oförändrad funktionsgrupp III under observationstiden. Detta kan dock vara uttryck för en relativ förbättring eftersom en försämring var att vänta. Tio patienter har avlidit under betablockadbehandling. Tre av dessa (nr 19, 11, 12) avled inom tre månader efter behandlingsstart, två av dem i progredierande hjärtsvikt. De uppvisade inte tecken till förbättring. Detta är heller inte förvånande vid behandling av en patientgrupp med så svår myokardsjukdom. Hos patienter med långt gångna myokardskador, som bl a innebär interstitiell myokardfibros, borde möjligheterna till förbättring av myokardfunktionen vara små. Flera patienter med lång anamnes och som varit i mycket dåligt tillstånd har kunnat förbättras, exempelvis patient nr 1, som hade slagvolym 19 ml,

och nr 6 med slagvolym 33 ml. Patient nr 27 försämrades under pågående behandling med digitalis, diuretika och metoprolol 50 mg x 2. Intensiv diuretikaterapi under sjukhusvård förbättrade inte patienten. Först när dosen metoprolol ökades till 100 mg x 2 förbättrades han dramatiskt med minskade extratoner och viktning om 20 kg under tre veckor. Av de tre patienter, som avlidit inom tre månader efter terapistart, upplever vi inte att betablockad i något fall har bidragit till en försämrad utveckling. Hos de två patienter, som avled i fortsatt svikt, var doserna låga och utsattes i ett fall en vecka före mors.

Det undersökta materialet har analyserats för att utreda huruvida förändringar av enskilda variabler vid NIU kan möjliggöra bedömning av effekterna av betablockad (Tabell XX, sid. 87). Endast vid LVEDD < 7 cm fanns en signifikant bättre prognos med än utan betablockad. Grupperna var dock i övrigt små. Tredje tonens genomgående minskning under betablockad gör att vid kraftig tredjeton tycks gynnsam effekt kunna förväntas. Patientens ålder kan ha betydelse. Tre patienter (nr 17, 20, 26) under 20 år var i mycket dåligt tillstånd och de har alla klart förbättrats. Möjligen har de haft en särskild form av myokardsjukdom eller har de inte haft sin sjukdom så länge att betydelsefulla strukturella förändringar uppstått.

Vi upplever dock inte att behandlingsmöjligheterna med betablockad kan förutsägas. Därför finns anledning att behandla alla patienter med svårare COCM med betablockad. Om tidiga eller lindriga former av COCM skall behandlas är oklart. Eftersom naturalhistorien hos dessa patienter är dåligt känd kan säkert besked ej ges. Det kan vara möjligt att progress av sjukdomsprocessen förhindras. För besked krävs dock en betydligt mer omfattande studie.

Effekt av betablockad vid myokardsvikt

Från experimentella arbeten av Sarnoff o a (1960) var känt att sympatikusaktivitet påverkade myokardfunktionen. Vid ökad sympatikus-effekt erhöles ökat kontraktilt svar. Chidsey o a (1965) visade att patienter med hjärtsvikt hade förhöjd urinutsöndring av noradrenalin, som uttryck för ökad sympatikusaktivitet. Eftersom beta-

blockad motverkade det sympatikusinflytande som förelåg vid hjärtsvikt, rekommenderades försiktighet i sådana situationer. I den första stora sammanställningen av effekter av propranolol rapporterade Stephen (1966) erfarenheter från 1500 patienter. Denna rapport byggde på en rad olika prövningar med olika patientkategorier selekterade på olika sätt. Hjärtsvikt ansågs ha utlösts av propranolol i 13 fall, varav fem bedömdes ha vänsterkammersvikt. Patienterna är dock inte närmare diskuterade, varför doser, insättande och liknande är oklart. Naturligtvis bör myokardsvikt kunna provoceras av betablockad vid tillräckligt stora doser hos alla svårt hjärtsjuka patienter. Dessa experimentella och kliniska iakttagelser medförde en stor försiktighet vid behandling av hjärtsviktande patienter med betablockad, fr a i frånvaro av digitalis. Några mer systematiserade undersökningar av betablockad vid hjärtsvikt har inte publicerats.

Kan då våra iakttagelser förenas med andras erfarenheter? De förbättringar av patienternas tillstånd och myokardfunktion, som vi sett under behandling med betablockad, skulle kunna förklaras av en spontanförbättring hos selekterade patienter. De här undersökta patienterna är selekterade enligt vad som diskuterats i KAPITEL III, men före start av betablockad. Alla patienter som inkluderats har redovisats. De resultat som presenterats i KAPITEL XIII efter avhytande av betablockadbehandling anser vi dock starkt talar för att förbättringen i myokardfunktionen inte är spontan utan ett resultat av betablockadterapi. Plötsligt utsättande av propranolol vid långtidsbehandling har rapporterats ogynnsamt vad gäller symptom vid ischämisk hjärtsjukdom. Större doser än de här aktuella har dock använts. Huruvida myokardfunktionen därvid ändrats har inte undersökts på människa. En sensibilisering av betareceptorer för katekolaminer under propranololterapi har diskuterats som möjlig orsak, men hållpunkter för detta har saknats. Nyligen har visats att så inte är fallet vid långtidsbehandling med propranolol hos hund (Myers & Horwitz 1978). Hos våra patienter var tiden mellan utsättande av metoprolol och förnyad NIU 71 dagar (7-119 dagar). Detta långa intervall talar mot en kvarstående direkt betablockad-effekt. De observerade förändringarna i myokardfunktionen bör där-

för uttrycka en ändrad myokardfunktion i sig.

Vid phaeochromocytom föreligger myokardpåverkan av höga blodkoncentrationer katekolaminer. Effekten härav kan resultera i myokardsvikt (Kline 1961; Engelman & Sjoerdsma 1964). Vid behandling av dessa patienter har betablockad använts för att skydda myokardiet från katekolaminpåverkan (Baker o a 1972). Efter borttagande av tumören kan ses regress av tidigare myokardpåverkan. Erfarenheterna från dessa patienter illustrerar hur minskad katekolamineffekt på myokardiet medför en förbättrad myokardfunktion.

Vid behandling av patienter med myokardsjukdom med långvarigt sängläge, kunde McDonald o a (1972) rapportera förbättringar. Patienterna var helt sängbundna tills tydlig förbättring inträdde efter minst tre, men vanligen efter 6-12 månader. Även den följande tiden tillbringade patienterna i största utsträckning till sängs under fortsatt sjukhusvistelse i ytterligare 3-10 månader. Denna rigorösa behandling medförde minskad hjärtstorlek hos 19 av 31 patienter, varav storleken normaliserades hos 10. Ett flertal patienter var alkoholiserade och det är oklart i vilken utsträckning minskad alkoholkonsumtion var av betydelse. Efter utskrivning från sjukhus behöll endast tre patienter en väsentligen ordinär hjärtvolym. Vid denna behandling avlastades hjärtarbetet med minskad sympatikusaktivitet som följd.

Behandling av myokardsvikt genom perifer vasodilatation och därigenom minskad resistens och ökad venös "pooling", har rapporterats från flera håll de senaste åren (t ex Massie o a 1977; Pierpont o a 1978). Denna farmakologiskt inducerade avlastning har ökat minutvolymen och minskat fyllnadstrycken så att patienterna förbättrats. I dessa material finns ett begränsat antal patienter med COCM, som också har rapporterats förbättrade. Denna avlastande behandling bör också minska sympatikusaktiviteten. Hur myokardfunktionen i sig påverkas vid denna terapi, tycks inte ha studerats (Cohn, personligt meddelande).

Djurexperimentella studier på hamster med spontant uppträdande hjärtsvikt har visat att debut av svikt kunde uppskjutas vid behandling med verapamil samt med betablockad (Jasmin & Bajusz 1973;

Lossnitzer o a 1975). Denna djurmodell är dock en hereditär myopati, som möjligen inte är representativ för våra patienter. Annan djurmodell saknas, även om COCM finns beskrivet hos katt (Lord o a 1974). Vi menar således att även andra iakttagelser finns, som visar att avlastning av hjärtarbetet med minskad sympatikusaktivitet, kan minska en myokardsvikt. Dessa undersökningar har dock inte visat att myokardfunktionen i sig har förbättrats på det sätt vi iakttagit under behandling med betablockad.

Mekanismer bakom betablockadeffekt

Vid akut betablockad genom i.v. tillförsel minskade produkten systoliskt blodtryck x hjärtfrekvens (KAPITEL XII). Denna produkt är relaterad till syrgaskonsumtionen i myokardiet och därigenom till hjärtarbetet (se Holmberg 1971). Även vid kronisk behandling var hjärtfrekvensen sänkt, medan systoliskt blodtryck var oförändrat. Den perifera vaskulära resistensen ökade i vila vid akut tillförsel. Detta är troligen uttryck för den ökade noradrenalinfrisättning, som sker till följd av ökad sympatikusaktivitet, samtidigt som β_2 -, men ej α -receptorer, har blockerats. Vid kronisk behandling med betablockad minskar resistensen, vilket är underlag för den dokumenterade antihypertensiva effekten. Hos de fyra patienter, som undersökts efter 2-13 månaders behandling, var resistensen klart sänkt i ett fall. Vi har tolkat denna sänkning som sekundär till en förbättrad myokardfunktion. Det kan naturligtvis inte uteslutas att en direkt resistenssänkande effekt är involverad vid kronisk behandling även hos de aktuella patienterna, även om detta torde vara av mindre betydelse. Den förbättrade myokardfunktionen kan troligen inte förklaras endast av resistenssänkning, enligt vad som diskuterats ovan. Katekolaminer under längre tid har en toxisk effekt på myokardiet, som visats i flera experimentella arbeten (Raab 1943; Rona o a 1959; Källfelt 1975). Dessutom är det känt från patienter med pheochromocytom att de kan utveckla myokardsvikt. I vissa fall kan dessa patienter vara omöjliga att skilja från patienter med COCM utan tillämpning av kemisk laboratoriediagnostik (Garcia & Jennings 1972; Stenström & Swedberg 1976). Vid COCM kan kanske en sensibilisering av betareceptorer föreligga.

En toxisk effekt av ordinära katekolaminkoncentrationer kan då uppstå. Tillförsel av betablockerande farmaka kunde tänkas skydda mot detta toxiska inflytande. Denna möjlighet saknar dock för närvarande stöd i andra experimentella eller kliniska data.

Vid akut betareceptorblockad hos patienter med ischämisk hjärtsjukdom har Coltart o a (1975) visat ökad compliance i myokardiet samt ökad slutdiastolisk volym vid angiografi. Även våra resultat antyder en förändring av myokard-compliance. De hemodynamiska effekterna av akut betablockad i form av minskad slagvolym om 17% med oförändrade fyllnadstryck, kan förklaras av förändrad compliance. Vid kronisk behandling har RFW minskat, även om den inte är ett direkt uttryck för compliance. Samtidigt har inte LVEDD ökat (Figur 36, sid. 96). Dessa undersökningar har dock utförts 1-6 månader efter behandlingsstart och är således inte från en akutstudie. Vid störningar av den systoliska myokardfunktionen uppkommer förändringar även av den diastoliska funktionen. Under diastole sker mindre snabba volymförändringar än under systole och därför är den diastoliska delen av hjärtcykeln lättare att undersöka och analysera. Därför har den diastoliska funktionen uppmärksammats mer de senaste åren, även vid undersökning av den systoliska myokardfunktionen. Då betablockad kan påverka den diastoliska funktionen kan detta vara bidragande till den förbättrade systoliska myokardfunktionen, som framkommit i denna undersökning. Relaxationsfasen i diastole är inte ett passivt skeende, utan en aktiv energikrävande process (Grossman & McLaurin 1976). Störningar här kan mycket väl vara av stor betydelse för myokardfunktionen. Minskad compliance i vänster kammare har beskrivits vid inkomplett relaxation hos hund (Weiss o a 1976). Denna effekt är frekvensberoende, vilket dock inte kunnat visas vara av betydelse för compliance senare under diastole (Glanz & Parmley 1978). Det är inte känt om relaxationsfasen är förändrad på specifikt sätt vid COCM. Förändringar av compliance är svåra att tolka då varierande resultat kan ses. Vid fibros efter hjärtinfarkt är compliance minskad (Mirsky o a 1974), medan vid vänsterkammardilatation såväl minskad som ökad compliance kan föreligga (Gaasch o a 1976). Mot denna bakgrund förstås de tolkningssvårigheter som kan föreligga även vid undersökning av dia-

stolisk myokardfunktion.

Hjärtfrekvensen har hos de flesta patienter styrt doseringen av betablockerare. Fr a har en för låg frekvens undvikits liksom även för liten frekvensuppgång vid arbetsprov. Flera patienter med takykardi har snabbt blivit förbättrade inom ett par dagar samtidigt med frekvensnedgång (nr 4, 5, 20, 22, 27). Hjärtfrekvensen vid första NIU har dock inte kunnat skilja patienter, som har avlidit respektive överlevt ett år (Tabell XIX, sid. 86). Vid jämförelse av hjärtfrekvens med noninvasiva parametrar (Figur 34-37, sid. 95, 96) ses en svag korrelation av hjärtfrekvenssänkning och reduktion av tredjeton under betablockad. Däremot fanns inget samband med EF, RFW/H- eller a/H-ratio. Hjärtfrekvensen tycks vara en från övriga variabler oberoende faktor. Såväl hjärtfrekvens som övriga variabler kan påverkas i varierande utsträckning hos olika patienter. Detta försvårar bedömning av behandlingseffekt då således förändring av hjärtfrekvens inte är tillräckligt representativ. Även patienter med lägre begynnelsefrekvens kan förbättras. Hos dessa kan istället EF eller RFW/H vara en viktigare variabel. Hjärtfrekvensen kan dock ha betydelse för uppkomsten av hjärtsvikt hos andra patienter. Vid pacemaker-behandling av arytmier med s k "overdrive" kan svikt utlösas redan vid frekvenser omkring 90-100 slag/minut. En möjlighet är att vid COCM kan finnas en relativ takykardi så att en viss frekvens är ogynnsam för just den patienten. I en sådan hypotetisk situation blir den rent frekvenssänkande effekten av betablockadbehandling betydelsefull.

Genes till COCM

COCM är en diagnos av ett tillstånd av myokardsvikt, där orsaken är okänd. Ökad kunskap om orsaken eller orsakerna bör medföra minskad förekomst av denna diagnos. Exempel härpå är upptäckten i Quebec av myokardpåverkan av kobolt i öl (Morin o a 1969), adriamycininducerad (se Ferrans & Herman 1978) och litiumutlöst myokardsjukdom (Swedberg & Winblad 1974). I detta material skulle en patient kunna utgöra exempel på hjärtsvikt utlöst av rifampicin (nr 28). Således finns flera olika mekanismer, som leder fram till

samma form av myokardsjukdom. Möjligen kan där föreligga en eller flera gemensamma faktorer, såsom virussjukdom, alkoholförbrukning, och/eller hormonell rubbning, exempelvis av binjurefunktionen. Genesen till COCM bör därför beskrivas som heterogen och multifaktoriell. En för flera patienter gemensam faktor kan finnas med stor prognostisk betydelse och som dessutom är kopplad till inflytande av betareceptorblockad.

Virusinducerad skada har diskuterats (Abelmann 1971; Burch & Giles 1972; Goodwin 1974; Hirschman & Hammer 1974; Lancet, editorial 1974). Kunskapen om att myokardskador kan orsakas av virusinfektioner är relativt färsk. Först 1957 rapporterades myokardskador av coxsackievirus på vuxna människor (Fletcher & Brennan 1957). I ett flertal rapporter har beskrivits myokardskador på djur och människor vid olika virusinfektioner (Wilson o a 1969; Abinanti 1970; Feinstone o a 1973). Dessa skador har i regel varit i form av vävnadsförändringar med åtföljande bindvävsläkning och stämmer alltså inte med PAD vid COCM. Överdödlighet hos möss upp till nio månader efter infektion orsakad av coxsackie-B-5, trots läkning av histologiska skador, har rapporterats av Miranda o a (1973). Förekomst av antikroppar mot bl a ECHO-virus 6 och 9 samt coxsackievirus-B-1-6 har undersökts av Fletcher o a (1968). De fann ingen ökad förekomst jämfört med matchade kontroller. Liknande fynd har rapporterats av Kawai (1971). Prognosen efter virusmyokardit hos människa har undersökts, fr a från svenskt håll (Levander-Lindgren 1952; Bengtsson & Lamberger 1966; Orinius 1968; Bergström o a 1970; Gerzén o a 1972). Från dessa arbeten framgår att femårsprognosen är god. Lätta EKG-förändringar kan förekomma, men arbetsförmåga och röntgenologisk hjärtstorlek är nästan alltid normaliserade. Dessa undersökningar talar mot virusmyokardit som förklaring till COCM. Flera patienter i detta material angav en lindrigare luftvägsinfektion under veckorna före insjuknandet, men ingen patient hade serologiska fynd, som tydde på genomgången virusinfektion. Symtomen kan också vara orsakade av en debuterande vänstersvikt och därav följande dyspné och ökad irritation i luftvägarna, vilket av patienten kan uppfattas som en luftvägsinfektion. De refererade materialen har visat på prognosen efter sjukvårdskontakt, medan före-

komst av subkliniska infektioner har oklar betydelse. Dyliga infektioner kan tänkas inducera enzymstörningar och/eller förändra receptorkänsligheten för hormonella inflytanden och därigenom på sikt ge skador. Förändrade immunologiska reaktioner hos patienter med COCM har rapporterats. Cirkulerande antikroppar mot hjärtmuskel vid COCM har beskrivits av Das o a (1970) hos sex av 35 hjärttransplanterade patienter med COCM. Bolte och Grothey (1977) fann motsvarande antikroppar hos 10 av 24 patienter med COCM. Denna incidens är högre än hos friska kontroller samt hos patienter med okomplicerad infarkt. Andra författare har dock inte kunnat finna ökad förekomst av myokardantikroppar (Fletcher & Wenger 1968; Camp o a 1969). Gammaglobulin bundet till hjärtmuskel vid COCM har beskrivits av Sanders och Ritts (1965) samt hos hjärttransplanterade patienter med COCM av Das o a (1971).

Katekolamininducerade myokardskador är kända från såväl experimentella arbeten (Raab 1943; Rona o a 1959; Källfelt 1975) som från människa i samband med phaeochromocytom (Kline 1961; Engelman & Sjoerdsma 1964; Baker o a 1972; Fauvre o a 1972; Garcia & Jennings 1972; Stenström & Swedberg 1976). En liknande situation kunde tänkas uppstå om betareceptorernas känslighet ökades av t ex virusinfektion så att ett visst stimulus gav ett mångfaldigt ökat svar. Emellertid har nyligen rapporterats en nedsatt känslighet hos betareceptorer vid lymfocytstimulering hos patienter med hjärtsvikt (Thomas & Marks 1978). Likaså har beskrivits experimentella fynd tydande på ett nedsatt kontraktilt svar vid noradrenalinstimulering hos hundar med myokardsvikt (Newman 1977). Ökat kalciumupptag i myokardiet medför rubbningar i mitokondriernas funktion genom kalciumupplagring (Fleckenstein o a 1974). Ett sådant ökat upptag kan induceras av katekolaminstimulering. En annan möjlighet är en störning av de katekolaminstyrda regleringssystem, vilka påverkar de intracellulära kalcium-poolerna och är beroende av cykliskt-AMP (Katz 1975). Ökade metaboliska krav kan uppstå om effektiviteten är sänkt så att produktionen av ATP kräver ökad syrgaskonsumtion för ett visst svar. I dessa senare situationer skulle betareceptorblockad minska sympatikusinflytandet och på så sätt kunna undertrycka det eller de störda enzymsystemen. En sådan hämning kunde

vara direkt influerad av pågående betareceptorblockad så att vid minskad blockad skulle enzymstörningen åter få betydelse. Detta vore förenligt med observationerna i KAPITEL XIII om återkomst av tecken på myokardfunktionsstörning vid avbrytande av behandlingen. Fortsatta experimentella studier är nödvändiga, men begränsas av brist på lämplig djurmodell, som nämnts ovan.

Vi har inte kunnat påvisa en förändrad noradrenalinfrisättning från myokardiet vid COCM jämfört med hjärtsvikt av annan genes. Vid dessa undersökningar har dock inte kvantitativ bedömning säkert kunnat göras eftersom koronarflödet inte undersökts i denna studie. Noradrenalinfrisättning till blodet är ett grovt mått på den myokardiella produktionen eftersom blodkoncentrationen är resultatet av ett överspill av icke-återupptaget noradrenalin vid sympatiska nervändslut. Eventuella förändringar i noradrenalin-syntesen vid hjärtsvikt eller COCM kan därför bli svåra att upptäcka på detta sätt. Att förändringar förekommer vid hjärtsvikt på hamstrar har visats av Sole o a (1977). De fann att det enzymsteg som var enzymbegränsande ändrades från tyrosinhydroxylas till dopaminhydroxylas. Motsvarande förskjutning sågs också om kontroll-djur utsattes för stress. Således krävs förbättrad metodik för ökad förståelse av den myokardiella noradrenalinproduktionen hos människa. Myokardbiopsi in vivo kan vara en framtida möjlighet. Biopsitekniken har för närvarande inte tillåtit att strukturella förändringar kan analyseras för diagnostik av COCM (Ferrans & Roberts 1978). Eventuella skillnader i subcellulära strukturer skulle dock möjligen kunna ge en differentialdiagnostisk möjlighet. Fortsatt analys härav genom förbättrad biokemisk analys kan göra biopsitekniken värdefull i framtiden.

Mot bakgrund av vad som diskuterats ovan arbetar vi för närvarande efter den hypotesen att ett eller flera enzymssystem, som styrs av katekolamininflytande via betareceptorer, har blivit sensibiliserade för denna påverkan genom en virusinfektion och reagerar med ökat svar även vid fysiologisk stimulering. Detta svar medför så småningom myokardskador på samma sätt som vid ofysiologiskt höga blodkoncentrationer av katekolaminer.

Behandling vid COCM

Patienter med symptomgivande COCM har behandlats med digitalis i första hand. Denna kliniskt mycket välgrundade terapi vid hjärtsvikt har omfattande dokumentation i experimentella och kliniska akutstudier (se Cullhed 1972). Effekten vid kronisk behandling är däremot sämre kartlagd (Lemberg 1978). Det finns t ex ingen randomiserad studie publicerad angående effekter av digitalis jämfört med placebo vid underhållsbehandling. Den kliniska erfarenheten vad gäller dessa effekter är dock så välgrundad att långtidseffekten i sig inte kan ifrågasättas. Däremot kan digitalisterapins betydelse vara oklar i många situationer. Vid progress av myokardsvikt har diuretika tillagts i terapin, fr a de senaste 20 åren efter tillkomst av tiaziddiuretika. Värdet av denna kombinerade behandling finns undersökt akut, men föga vid kronisk behandling av COCM. Genom ökad förståelse av patofysiologin vid myokardsvikt, har behandlingsmetoder introducerats, vilka innebär reduktion av pre- och/eller afterload. Denna terapi finns dokumenterad vid COCM i små serier vid såväl akut som kronisk behandling (Massie o a 1977; Pierpont o a 1978) och förefaller idag vara det mest använda alternativet, om ej behandling med digitalis och diuretika är tillräcklig.

I denna undersökning har effekten av betablockad vid COCM undersökts. Vid akut i.v. tillförsel är effekten ogynnsam med sjunkande minut- och slagvolym, medan effekten vid kronisk behandling i många fall medför en förbättrad systolisk och diastolisk myokardfunktion samt en förlängd överlevnad (KAPITEL XII). Det kan här framhållas att inte alla patienter förbättras under betablockad. Vi kan ännu inte prediktera vilka patienter som svarar eller inte svarar på behandling. Våra erfarenheter föranleder oss dock att vid behandling av symptomgivande COCM, utöver digitalis- och diuretikaterapi, rekommendera tillägg av betablockerande farmaka. I denna undersökning har initialt använts practolol i sju fall, alprenolol i åtta, metoprolol i 13 samt vid underhållsbehandling propranolol i två fall. Vi har f n inga hållpunkter för olika effekter av dessa medel vid COCM. Viktigt är att framhålla att doserna som regel är

låga och särskilt vid initiering av behandlingen kan ibland endast mycket små doser tolereras, exempelvis metoprolol 12.5-25 mg x 2. Dosen bör ökas successivt så att hjärtfrekvensen sänks till 70-80 slag/minut. I svåra fall bör denna ökning ske under 7-10 dagar på sjukhus. Förbättring av myokardfunktionen ses ibland redan under den första veckan, men vid tveksam positiv effekt bör behandling under minst 4-6 veckor med optimal dos försökas innan ett behandlingsförsök avbrytes. Behandlingen skall enligt nuvarande erfarenheter vara livslång. Huruvida digitalisterapi samtidigt skall fortsätta är inte klarlagt, eftersom de kroniska effekterna av digitalis är dåligt kända. Vi vet dock att digitalis styr det intracellulära kalciumflödet, vilket påminner om katekolaminernas effekter. Denna styrning utövas för digitalis dock via natrium-kaliumberoende ATPas och ej via betareceptorer. Om däremot samma subcellulära enzymssystem påverkas av digitalis som av katekolaminer, kan långtidseffekten vid COCM tänkas vara ogynnsam, enligt vår hypotes om genes av COCM. Således bör undersökas värdet av kronisk digitalisterapi vid COCM. Vi finner behandling med vasodilatation vara ett dokumenterat alternativ till betablockad vad gäller symptomförbättring, men inte vad gäller förändring av myokardfunktion. Om kombination med betablockad medför additiva effekter är okänt, men bör undersökas. Behandling med s k kalciumantagonister i form av verapamil eller nifedipin kan vara framtida, ytterligare behandlingsalternativ.

Konklusion

Även om våra resultat således inte kan förklara den underliggande metaboliska störningen för uppkomst av COCM, så kvarstår det bestämda intrycket att patienter med COCM har förbättrats under behandling med betareceptorblockad. Den förda diskussionen visar att våra nuvarande kunskaper är otillräckliga vad gäller uppkomst av primära myokardsjukdomar. Nya studier behövs, som kan belysa om eller hur patienter med COCM skiljer sig från andra patienter med myokardsvikt. Sådana studier pågår i vårt laboratorium beträffande känslighet för betareceptorstimulering och är planerade vad

gäller betydelsen av hämning av kalciumupptag hos myokardsjuka patienter. Våra undersökningar, som redovisats i föreliggande arbete, kan ha öppnat nya vägar för ökad förståelse av de ofullständigt kända mekanismerna bakom uppkomsten av myokardfunktionsstörningar.

KAPITEL XVI

Summary

The aim of this study has been:

1. To study symptoms, signs and prognosis in congestive cardiomyopathy (COCM).
2. To evaluate diagnostic findings in COCM and estimation of myocardial function using a non-invasive technique.
3. To study the effect of beta-receptor blockade in COCM.
4. To try to penetrate a possible etiologic mechanism in the development of COCM.

This study is based on studies performed together with Drs Åke Hjalmarson, Stig Holmberg and Finn Waagstein, and for the non-invasive technique Dr Ingemar Wallentin.

Cardiomyopathy has been defined according to Goodwin (1970) as "myocardial disease without known cause or association". When systolic function is depressed, the condition has been called COCM. Patients with coronary disease, secondary myocardial disease or alcoholic abuse have not been included. Few investigations have been published where patients so defined with COCM have been presented. Differences in patient materials should be observed.

This study consists of 41 patients, presented in Figure 2 (p. 13). Twenty-eight patients (Nos. 1-28) were studied prospectively, and another 13 patients have been studied retrospectively. They were found among all non-invasive investigations performed since 1972 (Nos. 29-41). These patients had dyspnoea as a dominant symptom (CHAPTER V), which was the first symptom of heart disease in 36 patients. Eleven patients reported a slight upper respiratory tract infection before developing dyspnoea. Three patients had chest pains as a first symptom, dyspnoea developing later as a limiting symptom. The duration of symptoms until a diagnosis of heart failure or COCM was made was 6.5 ± 2 (mean \pm SE) months

(0.5-79 months).

The non-invasive investigation (NII) has included a phonocardiogram from five standard positions, pulse curves from carotid, jugular and hepatic regions, apexcardiogram and echocardiography performed according to standard criteria (Feigenbaum 1973). The following variables were measured with NII: left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), ejection fraction (EF), mean velocity of circumferential fibre shortening (V_{CF}), left ventricular ejection time (LVET), amplitude of third and fourth heart sounds in mm from apex recording, a-wave and rapid filling wave (RFW) in relation to total height of apex curve. The pulmonary component and the presence of an apical systolic murmur have been estimated. Based on these findings the myocardial function has been evaluated. An arbitrary scale of five classes has been used where class 1-2 represents moderately depressed myocardial function and class 3-5 represents more serious cases. The variables mentioned have been presented according to these findings in Figures 4-14 (pp. 41-47) and Tables V-VI (p. 48). Another five patients in myocardial function class 2 have been included to balance class 1-2 against class 3-5. In Table VII (p. 51) and on p. 52 the limits for these variables are presented as regards differentiation of myocardial function. The NII has a strength and value in the different techniques used, i.e. phonocardiography, apexcardiography, pulse curves and echocardiography. Pathological changes should be present in these different recordings in an analogous way. Our interpretation is that diagnosis of COCM and evaluation of myocardial function with NII can be made.

Haemodynamic findings in COCM are presented in CHAPTER VII. A decrease in cardiac output and stroke volume, and increase in heart rate and an increased arteriovenous oxygen difference can be seen. No pressure gradients were present intracardially. However, these findings are unspecific and can also be found in ischaemic heart disease. The roentgenologic findings are discussed in CHAPTER VIII. In COCM the left ventricular end diastolic volume is increased. The left ventricle is generally hypodynamic with low EF. During dynamic

work in 25 patients a low physical working capacity was seen (CHAPTER IX). Heart rate increased ordinarily but systolic pressure showed a low increment.

The prognosis for patients Nos. 29-41 after their first NII is presented in Figure 21 (p. 70). One patient is alive after nine months, whereas the other twelve patients died within 38 months. These patients were all treated with digitalis and diuretics in clinically optimal doses. The serious prognosis for patients with severe COCM treated with digitalis and diuretics initiated a prospective study to evaluate the effect of beta-blockade (CHAPTER XII). Patients were treated with placebo for three months. If their condition was unchanged or worsened they were then switched over to beta-blockade. Repeated NII:s and work tests were performed during the follow-up period. In this prospective way, 28 patients have been treated with beta-blockade for 6-62 months. All patients continued with optimal doses of digitalis and diuretics. Treatment was started with low doses of practolol, alprenolol or metoprolol and continued in 27 patients. One patient in severe heart failure before treatment deteriorated and died six weeks later. The beta-blockade medication had then been withdrawn for one week. There was an over-all increase in function groups (NYHA). Out of eight patients in functiongroup IV, seven were improved and three returned to work (Figure 22, p. 79; Table XIV, p. 80). The findings from NII are presented in Figures 24-37 (pp. 88-91, 93, 95, 96). LVEDD decreased in nine patients, EF increased in ten and decreased in three. LVET increased significantly. Third heart sound and RFW/H decreased clearly in most patients. Fourth heart sound and a/H-ratio also decreased but were more variable. The interpretation of these findings was that systolic and diastolic myocardial function had improved. The patients treated with beta-blockade were compared to the reference group. Four patients were considered to be in myocardial function class 2 and were in good condition. These were not included. There was no difference between the two groups with respect to age, duration of symptoms, function grouping and measured non-invasive variables (Tables XV, XVI, pp. 81, 82). The prognosis for the beta-blockade group significantly differed from that of the reference

group ($p < 0.01$; Figure 23, p. 84).

A haemodynamic study of the effects of acute beta-blockade (metoprolol 15 mg i.v.) was performed. Reductions in cardiac output, heart rate and systolic blood pressure were seen (Figure 38 A-F, pp. 98, 99). The peripheral vascular resistance increased at rest, and pulmonary artery pressures were unchanged. This good tolerance was a remarkable finding in these patients with advanced myocardial failure.

In CHAPTER XIII the effects of withdrawal of beta-blockade in 15 patients are reported. NII:s were performed both before and after withdrawal in 13 patients during 7-119 days (mean 71 days). Six patients complained of increased dyspnoea. Three developed severe heart failure. From NII it could be seen that EF decreased from 0.46 ± 0.03 to 0.35 ± 0.03 ($p < 0.01$; Figure 43, p. 114), and that third heart sound and RFW/H increased significantly (Figures 44, 45, pp. 115, 116). From these findings it can be seen that the improvement of myocardial function during beta-blockade is dependent upon continued treatment. It seems that the myocardial disease is activated without this treatment.

Concentrations of noradrenaline in arterial and myocardial venous blood have been investigated (CHAPTER XIV). Figure 46 (p. 122) shows the results from healthy volunteers at rest and during work before and after beta-blockade. In patients with volume loaded left ventricles the concentrations are somewhat higher (Figure 47, p. 122). In patients with COCM there are still higher concentrations (Figure 48, p. 124). However, these concentrations can be negatively related to the degree of haemodynamic alteration. Impaired myocardial function is related to increased blood concentrations. These findings do not show that patients with COCM differ from other patients with heart disease as regards noradrenaline concentrations in blood. The quantity of noradrenaline liberated from the heart could not be analysed since coronary blood flow was not investigated.

In CHAPTER XV there is a general discussion. During beta-blockade therapy, symptoms from myocardial failure, myocardial function and

prognosis improve. The relevance of beta-blockade to these findings can be seen on withdrawal of beta-blockade. Symptoms and findings in NII, indicating a deterioration of myocardial function, returned. The relation between these findings and effects of catecholamines are discussed. Animal studies and patients with phaeochromocytoma have already shown that myocardial damage can result from overstimulation of catecholamines. In COCM myocardial disturbance can be the result of several factors where the effects of catecholamines can be a common denominator.

At present it is difficult to predict which patients showed benefit from beta-blockade. Based on the results of this study we therefore recommend that patients with COCM and symptoms of myocardial failure should be treated with digitalis, diuretics and beta-blockade.

REFERENSER

- ABBASI AS, CHAHINE RA, MAC ALPIN RN & KATTUS AA: Ultrasound in the diagnosis of primary congestive cardiomyopathy. *Chest* 63: 937-942 1973.
- ABELMANN WH: Virus and the heart. *Circulation* 44: 950-956, 1971.
- ABINANTI FR: Further evidence to support the role of infectious agents and/or immunologic sequelae in the causality of the chronic and degenerative disease of man. *Ann NY Acad Sci* 174: 967-978 1970.
- AHLMARK G, SAETRE H & KORSGREN M: Reduction of sudden deaths after myocardial infarction. *Lancet* 2: 1563. 1974.
- A Multicentre International Study: Improvement in prognosis of myocardial infarction by long-term beta-adrenoreceptor blockade using practolol. *Br Med J* 3: 735-740 1975.
- BAKER G, ZELLER NH, WEITZNER S & LEACH JK: Pheochromocytoma without hypertension presenting as cardiomyopathy. *Am Heart J* 83: 688-693 1972.
- BENGTSSON E & LAMBERGER B: Five-year follow-up study of cases suggestive of acute myocarditis. *Am Heart J* 72: 751-763 1966.
- BERGSTRÖM K, ERIKSON, U, NORDBRING F, NORDGREN B & PARROW A: Acute non-rheumatic myopericarditis: A follow-up study. *Scand J Infect Dis* 2: 7-16 1970.
- BJÖRK L: Die röntgenologische Symptomatologie der Kardiomyopathien. *Röntgen-Bl.* 30: 432-437 1977.
- BLANKENHORN MA & GALL EA: Myocarditis and myocardosis. *Circulation* 13: 217-223 1956.
- BOLTE H-D & GROTHEY K: Cardiomyopathies related to immunological processes. I: Myocardial Failure (eds Riecker G, Weber A, Goodwin J). Berlin, Springer 1977 s. 266-274.
- von BONSDORFF B: Myocardial disease of obscure origin. Heart disease of unusual or unknown origin IV. *Acta Med Scand* 100: 403-435, 1939.
- BRAUNWALD E, MORROW AG, CORNELL WP, AYGEN MM & HILBISH TF: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: clinical, hemodynamic and angiographic manifestations. *Am J Med* 29: 924-945 1960.
- BROCK R: Functional obstruction of the left ventricle. *Guys Hosp Rep* 106: 227-238 1957.
- BURCH GE & GILES TD: The role of viruses in the production of heart disease. *Am J Cardiol* 29: 231-240 1972.

- CALLINGHAM BA & BARRAND MA: Catecholamines in blood. J Pharm Pharmac 28: 256-360 1976.
- CAMP TF, HESS EV, CONWAY G & FOWLER NO: Immunologic findings in idiopathic cardiomyopathy. Am Heart J 77: 610-618 1969.
- CHIDSEY CA, BRAUNWALD E, MORROW AG & MASON DT: Myocardial norepinephrine concentration in man. Effects of reserpine and of congestive heart failure. N Engl J Med 269: 653-658 1963.
- CHIDSEY CA, BRAUNWALD E & MORROW AG: Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. Am J Med 39: 442-451 1965.
- CHRISTIAN HA: Clinically the myocardium. AMA 86: 491-497 1950.
- COLTART DJ, ALDERMAN EL, ROBISON SC & HARRISON DC: Effect of propranolol on left ventricular function, segmental wall motion, and diastolic pressure-volume relations in man. Br Heart J 37: 357-364 1975.
- COOPER RH, O'ROURKE RA, KARLINER JS, PETERSON KL & LEOPOLD GR: Comparison of ultrasound and cineangiographic measurements of the mean rate of circumferential fiber shortening in man. Circulation 46: 914-923 1972.
- CORYA BC, FEIGENBAUM H, RASMUSSEN S & BLACK MJ: Echocardiographic features of congestive cardiomyopathy compared with normal subjects and patients with coronary artery disease. Circulation 49: 1153-1159 1974.
- CROXSON RS & RAPHAEL MJ: Angiographic assessment of congestive cardiomyopathy. Br Heart J 31: 390-391 1969.
- CULLHED I: Hjärtglykosidernas kliniska användning. I: Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation 3:IB: 1-47 1972.
- DAS SK, CASSIDY JT, PERRY RE & BURT A: Antibodies against nuclear constituents and against heart muscle in cardiomyopathy. Am J Cardiol 25: 91-92 1970 (Abstr).
- DAS SK, CALLEN JP, DODSON VN & CASSIDY JT: Immunoglobulin binding in cardiomyopathic hearts. Circulation 44: 612-616 1971.
- DAVIES RR, MARVEL RJ & GENOVESE PD: Heart disease of unknown etiology. Am Heart J 42: 546-565 1951.
- DEQUATTRO V & SJOERDSMA A: Catecholamine turnover in normotensive and hypotensive man: effects of antiadrenergic drugs. J Clin Invest 47: 2359-2373 1968.
- DODGE HT, SANDLER H, BALLEW DW & LORD JR: Use of biplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man. Am Heart J 60: 762-776 1960.

- DODGE HT: Hemodynamic aspects of cardiac failure. I: The Myocardium: Failure and Infarction (ed Braunwald E). New York, HP Publishing 1974 s. 70-79.
- DYE CL, GENOVESE PD, DALY W & BEHNKE RH: Primary myocardial disease: Part II. Hemodynamic Alterations. *Ann Intern Med* 58: 442-453 1963.
- EDITORIAL: Viruses and heart-disease. *Lancet* 2: 991-992 1974.
- ENGELMAN K & SJOERDSMA A: Chronic medical therapy for pheochromocytoma. A report of four cases. *Ann Intern Med* 61: 229-241 1964.
- ERIKSSON B-M, ANDERSSON I, BORG KO & PERSSON B-A: Determination of adrenaline and noradrenaline in plasma by an isotope derivative method and ion pair liquid chromatography. *Acta Pharm Suec* 14: 451-458 1977.
- FAUVRE FM, JOHN DR & WATKINS LE: Cardiomyopathy secondary to pheochromocytoma. *Calif Med* 117: 58-60 1972.
- FEIGENBAUM H: Echocardiography. Lea & Febiger, Philadelphia 1973.
- FEILD BJ, BAXLEY WA, RUSSELL Jr RO, HOOD Jr WP, HOLT JH, DOWLING JT & RACKLEY CE: Left ventricular function and hypertrophy in cardiomyopathy with depressed ejection fraction. *Circulation* 47: 1022-1031 1973.
- FEINSTONE SM, HENSLEY GT & RYTEL MW: Postcoxsackievirus B₃ myocardial pathology in mice (37588). *Proc Soc Exp Biol Med* 144: 345-350 1973.
- FERRANS VJ & HERMAN EH: Cardiomyopathy induced by antineoplastic drugs. I: Cardiomyopathy and Myocardial Biopsy (eds Kaltenbach M, Loogen F, Olsen EGJ). Berlin, Springer 1978 s. 12-26.
- FERRANS VJ & ROBERTS WC: Myocardial biopsy: A useful diagnostic procedure or only a research tool? *Am J Cardiol* 41: 965-967 1978.
- FIEDLER O: Über akute interstitielle Myocarditis. Festschrift der Stadtkrankhauser Dresden 1899 s. 29. Se Saphir O: Myocarditis. *Arch Pathol* 33: 88-92 1942.
- FITZ HUGH G: A clinical and pathological study of chronic myocarditis. *N Engl J Med* 203: 201-208 1930.
- FLECKENSTEIN A, JANKE J, DÖRING HJ & LEDER O: Myocardial fiber necrosis due to intracellular Ca overload - a new principle in cardiac pathophysiology. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 4: 563-580 1974.
- FLETCHER E & BRENNAN CF: Cardiac complications of coxsackie-virus infection. *Lancet* 1: 913-915 1957.

- FLETCHER GF, COLEMAN MT, FEORINO PM, MARINE WM & WENGER NK: Viral antibodies in patients with primary myocardial disease. *Am J Cardiol* 21: 6-10 1968.
- FLETCHER GF & WENGER NK: Autoimmune studies in patients with primary myocardial disease. *Circulation* 37: 1032-1035 1968.
- FORSBERG S-Å: Pulmonary blood volume in man. A study using the double indicator technique in patients with cardiovascular disease. *Akademisk avhandling, Göteborg* 1964.
- FORTUIN NJ, HOOD Jr WP, SHERMAN ME & CRAIGE E: Determination of left ventricular volumes by ultrasound. *Circulation* 44: 575-584 1971.
- FOWLER NO, FUERON M & ROWLAND DT: Primary myocardial disease. *Circulation* 23: 498-508 1961.
- FRIEDREICH N: Krankheiten des Herzens. *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie, fünfter Band, Enke, Erlangen* 1861.
- GAASCH WH, LEVINE HJ, QUINONES MA & ALEXANDER JK: Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* 38: 645-653 1976.
- GARCIA R & JENNINGS JM: Pheochromocytoma masquerading as cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 29: 568-571 1972.
- GEHAN EA & FREIREICH EJ: Non-randomized controls in cancer clinical trials. *N Engl J Med* 290: 198-203 1974.
- GERZÉN P, GRANATH A, HOLMGREN B & ZETTERQUIST S: Acute myocarditis. A follow-up study. *Br Heart J* 34: 575-583 1972.
- GIBSON TC, MADRY R, GROSSMAN W, McLAURIN LP & CRAIGE E: The a wave of the apexcardiogram and left ventricular diastolic stiffness. *Circulation* 49: 441-446 1974.
- GLANTZ SA & PARMLEY WW: Factors which affect the diastolic pressure-volume curve. *Circ Res* 42: 171-180 1978.
- GOODWIN JR, GORDON H, HOLLMAN A & BISHOP MB: Clinical aspects of cardiomyopathy. *Br Med J* 1: 69-79 1961.
- GOODWIN JF: Congestive and hypertrophic cardiomyopathies. A decade of study. *Lancet* 1: 731-739 1970.
- GOODWIN JF & OAKLEY CM: The cardiomyopathies. *Br Heart J* 34: 545-552 1972.
- GOODWIN JF: Prospects and predictions for the cardiomyopathies. *Circulation* 50: 210-219 1974.

- GOULD L, ZAHIR M, CALDER B & LYON AF: Nonobstructive primary myocardial disease. Hemodynamic studies in fourteen cases. *Am J Cardiol* 22: 523-531 1968.
- GROBECKER H, SAAVEDRA JM, McCARTY R, CHIEUEH CC & KOPIN IJ: Dopamine- β -hydroxylase activity and catecholamine concentrations in plasma: experimental and essential hypertension. *Postgrad Med J* 53, suppl 3: 43-48 1977.
- GROSSMAN W & McLAURIN LP: Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Intern Med* 84: 316-326 1976.
- HAMBY RI: Primary myocardial disease. A prospective clinical and hemodynamic evaluation in 100 patients. *Medicine* 49: 55-78 1970.
- HAMBY RI, CATANGAY P, APIADO O & HAFIZ KHAN A: Primary myocardial disease. Clinical, hemodynamic and angiocardiographic correlates in fifty patients. *Am J Cardiol* 25: 625-634 1970.
- HARVEY WP, SEGAL JP & GUREL T: The clinical spectrum of primary myocardial disease. *Progr Cardiovasc Dis* 7: 17-42 1964.
- HESS OM, TURINA J, GOEBEL NH & KRAYENBÜHL HP: Klinischer Verlauf der kongestiven Kardiomyopathie. *Schweiz Med Wschr* 106: 1577-1579 1976.
- HESS OM, SCHNEIDER J, TURINA M, HEEB S, GROB P & KRAYENBÜHL HP: Die transvenöse Endomyokardbiopsie in der Beurteilung der kongestiven Kardiomyopathie. *Schweiz Med Wschr* 107: 293-300 1977a.
- HESS OM, TURINA J & KRAYENBÜHL HP: Zur Diagnostik der Kardiomyopathien. *Dtsch Med Wschr* 102: 623-625 1977b.
- HICKIE JB & HALL GV: The cardiomyopathies: A report of fifty cases. *Aus Ann Med* 9: 258-270 1960.
- HIRSCHMAN SZ & HAMMER GS: Coxsackie virus myopericarditis. A microbiological and clinical review. *Am J Cardiol* 34: 224-232 1974.
- HOLMBERG S: Coronary circulation at rest, during exercise and during pacing-induced tachycardia. Studies on patients with and without coronary heart disease. Akademisk avhandling, Göteborg 1971.
- HOPE J: A Treatise on the Diseases of the Heart. Churchill, London 1839.
- IRVING MH, BRITTON BJ, WOOD WG, PADGHAM C & CARRHUTHERS M: Effects of β adrenergic blockade on plasma catecholamines in exercise. *Nature* 248: 531-533 1974.
- JASMIN G & BAJUSZ E: Polymyopathie et cardiomyopathie héréditaire chez le hamster de Syrie. Inhibition sélective des lésions du myocarde. *Ann Anat Pathol* 18: 49-65 1973.

- JEWITT DE & SINGH BN: The role of beta-adrenergic blockade in myocardial infarction. *Progr Cardiovasc Dis* 16: 421-438 1974.
- JONSELL S: A method for the determination of the heart size by tele-roentgenography (a heart volume index). *Acta Radiol* 20: 325-340 1939.
- JONSSON B: Cardiac catheterization. I: Clinical Physiology (ed Sjöstrand T). Stockholm, Bonniers 1967 s. 370.
- JORGENSEN CR, WANG K, WANG Y, GOBEL FL, NELSON RR & TAYLOR H: Effect of propranolol on myocardial oxygen consumption and its hemodynamic correlates during upright exercise. *Circulation* 48: 1173-1182 1973.
- JOSSERAND E & GALLAVARDIN L: De l'asystolie progressive des jeunes sujets par myocardite subaigue primitive. *Arch Gén Méd* 6: 513-548 1902.
- KAPLAN BI, CLARK E & de la CHAPELLE CE: A study of myocardial hypertrophy of uncertain etiology, associated with congestive heart failure with consideration of the role of antecedent hypertension. *Am Heart J* 15: 582-596 1938.
- KATZ AM: Congestive heart failure. Role of altered myocardial cellular control. *N Engl J Med* 293: 1184-1191 1975.
- KAWAI C: Idiopathic cardiomyopathy. A study on the infectious-immune theory as a cause of the disease. *Jpn Circ J* 35: 765-770 1971.
- KLINE IK & SAPHIR O: Chronic pernicious myocarditis. *Am Heart J* 59: 681-697 1960.
- KLINE IK: Myocardial alterations associated with pheochromocytomas. *Am J Pathol* 38: 539-547 1961.
- KOCHSIEK K: Kardiomyopathien - Diagnose und Therapie. *Med Welt* 28: 656-663 1977.
- KREULEN TH, GORLIN R & HERMAN MV: Ventriculographic patterns and hemodynamics in primary myocardial disease. *Circulation* 47: 299-308 1973.
- KÜBLER W, ZEBE H, MAURER W, MEHMEI H & ZEKL G: Die kongestive Kardiomyopathie. *Münch Med Wschr* 118: 751-758 1976.
- KÄLLFELT B: Effects of adrenaline on protein synthesis in the isolated rat heart. *Akademisk avhandling, Göteborg* 1975.
- LAENNEC RTH: *Traité de l'Auscultation Médiate* (2^e éd). Tome II, Chaudé, Paris 1826.
- LAUBRY CH & WALSER J: Sur un cas d'insuffisance cardiaque primitive, les myocardies. *Bull Mém Soc Méd hôp Paris* 49: 409-418. 1925.

- LEMBERG L: Digitalis in congestive heart failure. Fact or fancy. Arch Intern Med 138: 451-452 1978.
- LEVANDER-LINDGREN M: Electrocardiographic studies in scarlet fever. An investigation with special reference to the effect of penicillin treatment. Akademisk avhandling, Stockholm 1952.
- LEVISMAN JA: Echocardiographic diagnosis of mitral regurgitation in congestive cardiomyopathy. Am Heart J 93: 33-39 1977.
- LEVY RL & von GLAHN WC: Further observations on cardiac hypertrophy of unknown etiology in adults. Trans Assoc Am Physicians 52: 259-263 1937.
- LEVY RL & ROUSSELOT LM: Cardiac hypertrophy of unknown etiology in young adults. A clinical and pathological study of three cases. Am Heart J 9: 178-195 1933.
- LOOGAN F & KUHN H: Classification and natural history of primary cardiomyopathies. I: Myocardial Failure (eds Riecker G, Weber A, Goodwin J). Berlin, Springer 1977 s. 232-250.
- LORD PF, WOOD A, TILLEY LP & LIU S-K: Radiographic and hemodynamic evaluation of cardiomyopathy and thromboembolism in the cat. JAMA 164: 154-165 1974.
- LOSSNITZER K, JANKE J, HEIN B, STAUCH M & FLECKENSTEIN A: Disturbed myocardial calcium metabolism: A possible pathogenetic factor in the hereditary cardiomyopathy of the syrian hamster. Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab 6: 207-216 1975.
- MANTEL N: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother Rep 50: 1063-1070 1970.
- MASSIE B, CHATTERJEE K, WERNER J, GREENBERG B, HART R & PARMLEY WW: Hemodynamic advantage of combined administration of hydralazine orally and nitrates nonparenterally in the vasodilator therapy of chronic heart failure. Am J Cardiol 40: 794-801 1977.
- MASSUMI RA, RIOS JC, GOOCH AS, NUTTER D, de VITA VT & DATLOW DW: Primary myocardial disease. Report of fifty cases and review of the subject. Circulation 31: 19-41 1965.
- MATTINGLY TW: Clinical features and diagnosis of primary myocardial disease (I). Mod Concepts Cardiovasc Dis 30: 677-682 1961a.
- MATTINGLY TW: Clinical features and diagnosis of primary myocardial disease (II). Mod Concepts Cardiovasc Dis 30: 683-686 1961b.
- MCDONALD CD, BURCH GE & WALSH JJ: Prolonged bed rest in the treatment of idiopathic cardiomyopathy. Am J Med 52: 41-50 1972.

- McDONALD IG: Assessment of myocardial function by echocardiography. *Adv Cardiol* 12: 221-233 1974.
- McDONALD IG & HOBSON ER: A comparison of the relative value of noninvasive techniques - echocardiography, systolic time intervals, and apexcardiography - in the diagnosis of primary myocardial disease. *Am Heart J* 88: 454-462 1974.
- MEINERS S: Messmethoden zur Analyse der Herz- und Kreislaufdynamik. *Freiburger Colloquium, München* 1958, s. 84-98.
- MIRANDA QR, KIRK RS, BESWICK TSL & CAMPBELL ACP: Experimental coxsackie-B₅ myocarditis in mice. *J Pathol* 109: 175-182 1973.
- MIRSKY I, COHN PF, LEVINE JA, GORLIN R, HERMAN MV, KREULEN TH & SONNENBLICK EH: Assessment of left ventricular stiffness in primary myocardial disease and coronary artery disease. *Circulation* 50: 128-136 1974.
- MORIN Y, TETU A, MERCIER G: Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy. Clinical and haemodynamic aspects. *Am NY Acad Sci* 156: 566-576 1969.
- MUELLER H: Propranolol in acute myocardial infarction in man. Effects of hemodynamics and myocardial oxygenation. *Acta Med Scand*, suppl 587: 177-183 1975.
- MYERS JH & HORWITZ CD: Hemodynamic and metabolic response after abrupt withdrawal of propranolol. *Circulation* 58: 196-201 1978.
- NANDA NC, GRAMIAK R, ROBINSON TI & SHAH PM: Echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension. *Circulation* 50: 575-581 1974.
- NEWMAN WH: A depressed response of left ventricular contractile force to isoproterenol and norepinephrine in dogs with congestive heart failure. *Am Heart J* 93: 216-221 1977.
- NORRIS RF & POTE HH: Hypertrophy of the heart of unknown etiology in young adults: Report of four cases with autopsies. *Am Heart J* 32: 599-611 1946.
- OLSEN EGJ: Pathological recognition of cardiomyopathy. *Postgrad Med J* 51: 277-281 1975.
- OLSEN EGJ: Endomyocardial biopsy. *Br Heart J* 40: 95-98 1978.
- ORINIUS E: The late cardiac prognosis after coxsackie-B infection. *Acta Med Scand* 183: 235-237 1968.
- ORINIUS E & PERNOW B: Primary cardiomyopathy. A prospective clinical and physiological study. *Acta Med Scand* 192: 55-66 1972.
- PAULIN S: Coronary angiography: A technical, anatomic and clinical study. *Acta Radiol* 233, suppl, 1964.

- PEDERSEN EG & CHRISTENSEN NJ: Catecholamines in plasma and urine in patients with essential hypertension determined by double-isotope derivative techniques. *Acta Med Scand* 198: 373-377 1975.
- PIERPONT GL, COHN JN & FRANCIOSA JA: Combined oral hyralazine-nitrate therapy in left ventricular failure. Hemodynamic equivalency to sodium nitroprusside. *Chest* 73: 8-13 1978.
- PIETRAS RJ, MEADOWS WR, FORT M & SHARP JT: Hemodynamic alterations in idiopathic cardiomyopathy including cineangiography from the left heart chambers. *Am J Cardiol* 16: 672-678 1965.
- POMBO JF, TROY BL & RUSSELL Jr RO: Ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* 43: 480-490 1971.
- RAAB W: Pathogenic significance of adrenaline and related substances in the heart muscle. *Exp Med Surg* 1: 188-225 1943.
- REISINGER JA & BLUMENTHAL B: Myocardial degeneration with hypertrophy and failure of unknown cause. *Am Heart J* 22: 811-824 1941.
- RONA G, CHAPPEL CI, BALAZS T & GAUDRY R: An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *Arch Pathol* 67: 443-455 1959.
- ROSKAMM H, BLÜMCHEN G, FIEBIG H, SCHNELLBACHER K, WINK K, PABST K, SCHOLLMEYER P, LÖSEL E, WEIDEMANN H & REINDELL H: Hämodynamik und "Kontraktilitätsreserve" bei Myokardiopathien. *Dtsch Med Wschr* 97: 1681-1687 1972.
- SACKNER MA, LEWIS DH, ROBINSON MJ & BELLET S: Idiopathic myocardial hypertrophy. *Am J Cardiol* 7: 714-723 1961.
- SANDERS V: Idiopathic disease of myocardium. A prospective study. *Arch Intern Med* 112: 75-90 1963.
- SANDERS V & RITTS Jr RE: Ventricular localization of bound gamma globulin in idiopathic disease of the myocardium. *JAMA* 194: 171-173 1965.
- SAPHIR O: Myocarditis. *Arch Pathol* 33: 88-92 1942.
- SARNOFF SJ, BROCKMAN SK, GILMORE JP, LINDEN RJ & MITCHELL JH: Regulation of ventricular contraction. Influence of cardiac sympathetic and vagal nerve stimulation on atrial and ventricular dynamics. *Circ Res* 8: 1108-1122 1960.
- SCHMINCKE A: Über linkseitige muskulöse Conusstenosen. *Dtsch Med Wochenschr* 33: 2082-2083 1907.
- SHUGOLL GI, BOWEN PJ, MOORE JP & LENKIN ML: Follow-up observations and prognosis in primary myocardial disease. *Arch Intern Med* 129: 67-72 1972.

- SIMONSEN S: Effect of atenolol (ICI 66 082) on coronary haemodynamics in man. *Br Heart J* 39: 1210-1216 1977.
- SJÖSTRAND T: Changes in the respiratory organs of workmen at an ore melting works. *Acta Med Scand, suppl* 196: 687-699 1947.
- SOBERNHEIM JF: *Praktische Diagnostik der inneren Krankheiten*. Hirschwald, Berlin 1837, s. 118.
- SOLE MJ, KAMBLE AB & HUSSAIN MN: A possible change in the rate-limiting step for cardiac norepinephrine synthesis in the cardiomyopathic syrian hamster. *Circ Res* 41: 814-817 1977.
- STEELL G: Heart-failure as a result of chronic alcoholism. *Med Chron* 18: 1-22 1893.
- STENSTRÖM G & SWEDBERG K: Myokardpåverkan vid pheochromocytom. *Sammanfattningar - Läkaresällskapets Riksstämma 1-4/12 1976* s. 171.
- STEPHEN SA: Unwanted effects of propranolol. *Am J Cardiol* 18: 463-472 1966.
- STORSTEIN O: Primary myocardial disease in middle age. *Geriatrics* 23: 170-186 1968.
- SWEDBERG K & WINBLAD B: Heart failure as complication of lithium treatment 196: 279-280 1974.
- SWEDBERG K: Kardiomyopati - en försummad diagnos? *Läkartidningen* 74: 4092-4095 1977.
- TAFUR E & COHEN LS & LEVINE HD: The normal apex cardiogram. Its temporal relationship to electrical, acoustic, and mechanical cardiac events. *Circulation* 30: 381-391 1964.
- THOMAS JA & MARKS BH: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 41: 233-243 1978.
- TORP A: Cardiomyopathy. A hemodynamic and microscopical study on a clinical material using endomyocardial biopsy. *Akademisk avhandling, Malmö* 1974.
- TOBIN Jr JR, DRISCOLL JF, LIM MT, SUTTON GC, SZANTO PB & GUNNAR RM: Primary myocardial disease and alcoholism. The clinical manifestations and course of the disease in a selected population of patients observed for three or more years. *Circulation* 35: 754-764 1967.
- VEDIN JA: Hjärtinfarkt i Göteborg 1968-1970. Dödsfall, recidiv och prognostiska faktorer under två års uppföljning av patienter, som överlevt sjukhusvistelsen. *Akademisk avhandling, Göteborg* 1974.

- VOIGT GC & FRIESINGER GC: The use of apexcardiography in the assessment of left ventricular diastolic pressure. *Circulation* 41: 1015-1024 1970.
- WAAGSTEIN F, HJALMARSON A, VARNAUSKAS E & WALLENTIN I: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 37: 1022-1036 1975.
- WADE OL & BISHOP JM: *Cardiac Output and Regional Blood Flow*. Blackwell, Oxford 1965.
- WAHLUND H: Determination of the physical working capacity. *Acta Med Scand*, suppl 215, 1948.
- WALLENTIN I & WIKSTRAND J: Non-invasiv hjärtdiagnostik. I: Klinisk Fysiologi (Bjurö I, Westling H). Under publicering 1978.
- WEISS JL, FREDRIKSEN JW & WEISFELDT ML: Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 58: 751-560 1976.
- WEISSLER AM, PEELER RG & ROEHLL Jr WH: Relationships between left ventricular ejection time, stroke volume, and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 62: 367-378 1961.
- WENDT VE, STOCK TB, HAYDEN RO, BRUCE TA, GUDBJARNASON S & BING RJ: The hemodynamics and cardiac metabolism in cardiomyopathies. *Med Clin North Am* 64: 1445-1469 1962.
- WIKSTRAND J: Non-invasive assessment of cardiac function. Studies in normotensive and hypertensive 50-year-old men and male infarction patients aged 48-57. Akademisk avhandling, Göteborg 1976.
- WIKSTRAND J, NILSSON K & WALLENTIN J: Distortion of non-invasive cardiac pulse curves. A capillary-damped pick-up and a calibration unit for apexcardiograms and other pulse curves. *Br Heart J* 39: 995-1005 1977.
- WILHELMSSON C, VEDIN JA, WILHELMSSEN L, TIBBLIN G & WERKÖ L: Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment with alprenolol. *Lancet* 2: 1157-1164 1974.
- WILSON FM, MIRANDA QR, CHASON JL & LERNER AM: Residual pathologic changes following murine coxsackie A and B myocarditis. *Am J Pathol* 55: 253-265 1969.
- YAMAGUCHI N, de CHAMPLAIN J & NADEAU R: Correlations between changes in endogenous catecholamine release from the heart and various physiological responses in anesthetized dogs. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 9: 249-256 1976.
- YAMAZAKI N & OGAWA K: Cardiac catecholamine metabolism in heart failure. *Jpn Circ J* 35: 965-971 1971.

YU PN, SCHREINER Jr BF, COHEN J & MURPHY GW: Idiopathic cardiomyopathy. A study of left ventricular function and pulmonary circulation in 15 patients. *Am Heart J* 76: 330-344 1966.

ASTRÖM H & JONSSON B: Design of exercise test, with special reference to heart patients. *Br Heart J* 38: 289-296 1976.

Förklaring - APPENDIX I

Resultat från noninvasiva undersökningar hos 46 patienter med COCM. Patient nr 1-28 har behandlats med betareceptorblockad. Den övre raden på var och en av dessa patienter betecknar resultat före betablockadbehandling, den undre raden efter insatt terapi. På övre respektive undre raden finns resultat från undersökningarna i ordningsföljd. Hur dessa tidsmässigt har utfallit framgår av Tabell XVIII (sid. 85). Resultat från en undersökning återfinns således på samma plats inom varje variabel. Fyra patienter (nr 6, 13, 17, 20) utmärkta med * har genomgått fyra undersökningar under behandling. Den fjärde undersökningen återfinns sist i resultatredovisningen.

LVEDD	vänster kammars slutdiastoliska diameter
EF	ejektionsfraktion
Mean V_{CF}	medelförkortningshastighet
LA	vänster förmak
LVET	vänster kammars ejectionstid
MI	mitralisinsufficiens
P_2	andra tonens pulmonalkomponent i I_{2-3} sin: 1= normal; 2= förstärkt; 3= mycket förstärkt
a/H	a-vågen i apexkardiogram i relation till totalamplituden
RFW/H	snabb fyllnadsvåg i apexkardiogram i relation till totalamplituden
myokardfunktion	systolisk myokardfunktion bedömd i femgradig arbiträr skala (sid. 24).
-	undersökning ej utförd
?	kan ej beräknas
c:a	sämre noggrannhet då apparat med sämre upplösning har använts (sid. 24).

Förklaring - APPENDIX II

Övre raden visar värden före avbrytande av betablockad, undre raden efter. Tiden mellan undersökningarna anges till vänster.

HR hjärtfrekvens

APPENDIX I

Pat nr	LVEDD (cm)			EF			Mean V _{CF} (circ/sek)			LA-storlek (cm)			LVET (%)			MI-biljud		
	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e
1	Före Efter	6.2 6.0	- 4.8	0.21 0.58	- 0.68	0.30 0.66	? 1.12	- 0.56	4.5 3.9	- 4.5	5.8 5.8	75 85	- 93	- 93	85	ja nej	- nej	- ja
2	Före Efter	6.7 5.6	- -	? ?	- -	- -	- -	- -	5.0 4.3	- -	- -	70 77	- -	- -	- -	ja nej	- -	- -
3	Före Efter	8.4 8.5	- 8.8	0.29 0.48	- 0.46	0.23 0.47	? 0.72	- 0.36	3.9 4.2	- 4.5	4.6 4.6	80 93	- 95	- 95	85	ja ja	- ja	- ja
4	Före Efter	7 (c:a) 5.2	- 5.4	? 0.48	- 0.60	0.65 0.77	? 1.05	- 1.15	5 (c:a) 3.0	- 3.0	3.9 3.9	85 93	- 93	- 93	95	nej nej	- nej	- -
5	Före Efter	6.8 -	- -	0.35 -	- -	- -	- -	- -	5.3 -	- -	- -	80 -	- -	- -	- -	- nej	- -	- -
6*	Före Efter	8.0 7.7	- 9.6	? 0.18	- 0.23	0.32 0.26	? 0.29	- 0.44	5 (c:a) 3.8	- 4.6	5.0 5.0	87 93	- 85	- 93	93	nej nej	- nej	- nej
7	Före Efter	9.0 8.2	- -	0.19 0.63	- -	0.63 ?	- 0	- -	4.9 ?	- -	- -	67 80	- -	- -	- -	ja ja	- -	- -
8	Före Efter	6.4 7.0	- 8.2	? ?	- ?	- ?	- ?	- -	4.8 4.8	- 5.0	- -	90 95	- 100	- -	- -	ja ja	- ja	- -
9	Före Efter	8.7 -	- -	0.33 -	- 0.18	- -	0.55 0.26	- -	5.3 -	- -	- -	87 -	- 80	- -	- -	ja -	- -	- -
10	Före Efter	6.8 7.0	- 6.0	0.44 0.60	- 0.46	- 0.46	0.80 0.98	- 0.79	4.6 4.2	- 4.0	5.1 4.0	93 83	- 77	- 87	- -	nej nej	- nej	- nej

Pat nr	P ₂			Tredjeton (mm)			Fjärdeton (mm)			a/H (%)			RFW/H (%)			Myokardfunktion		
	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e
1	3	-	-	21	-	-	23	-	-	10	-	-	17	-	-	4	-	-
	1	1	-	2	2	23	1	0	8	9	10	1	4	10	26	1	1	4
2	3	-	-	28	-	-	F	-	-	F	-	-	19	-	-	4	-	-
	1	-	-	2	-	-	F	-	-	F	-	-	0	-	-	1	-	-
3	3	-	-	0	-	-	3	-	-	26	-	-	18	-	-	3	-	-
	3	3	2	0	2	2	2	0	0	24	19	10	15	11	6	4	3	4
4	2	-	-	19	-	-	3	-	-	10	-	-	37	-	-	4	-	-
	1	1	1	0	2	0	3	0	2	9	11	10	4	5	4	1	1	1
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	?	-	-	2	-	-	0	-	-	12	-	-	9	-	-	3	-	-
6*	3	-	-	?	-	-	11	-	-	53	-	-	39	-	-	3	-	-
	2	2	2	0	?	0	0	4	0	24	22	26	0	0	0	3	3	3
7	2	-	-	20	-	-	?	-	-	?	-	-	14	-	-	4	-	-
	2	-	-	4	-	-	0	-	-	?	-	-	5	-	-	3	-	-
8	2	-	-	3	-	-	0	-	-	32	-	-	11	-	-	3	-	-
	2	2	-	2	3	-	2	3	-	38	34	-	0	4	-	2	3	-
9	3	3	3	3	4	-	F	F	-	F	F	-	13	12	-	3	4	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1	2	-	?	6	-	F	F	-	F	F	-	14	15	-	2	2	*
	1	1	-	2	2	-	F	F	-	F	F	-	8	3	-	2	2	-

APPENDIX I

Pat nr	LVEDD (cm)			EF			Mean Vcf (circ/sek)			LA-storlek (cm)			LVET (%)			MI-biljud		
	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e
11	Före Efter	6.5 -	7.7 -	? -	0.28 -	- -	? -	0.45 -	- -	3.5 -	4.2 -	- -	110 -	80 -	- -	ja -	ja -	- -
12	Före Efter	6.6 -	7.9 -	0.16 -	0.30 -	- -	0.29 -	0.50 -	- -	4.5 -	4.5 -	- -	83 -	83 -	- -	nej -	nej -	- -
13*	Före Efter	8.0 8.0	- 6.3	7.2 -	0.24 0.33	- 0.53	0.36 0.53	- 0.87	0.93 0.93	4.8 4.2	- 4.8	5.0 5.0	87 85	83 83	- 95	nej nej	nej nej	- nej
14	Före Efter	? 6.2	6.1 -	- -	? 0.47	0.31 0.52	? 0.63	0.56 0.77	- -	3.7 4.8	4.8 4.6	- -	80 85	80 80	- -	nej nej	nej nej	- -
15	Före Efter	6.0 6.1	6.0 5.9	6.0 6.0	0.49 0.48	0.49 0.46	0.67 0.61	0.67 0.60	- 0.95	4.0 4.0	4.9 4.6	- 4.0	100 105	100 105	- 105	nej nej	nej nej	- nej
16	Före Efter	6.8 7.0	6.8 6.8	6.9 -	0.56 0.56	0.53 0.47	1.27 0.97	0.92 0.70	- 0.76	5.6 7.0	6.0 6.6	- 6.5	70 73	73 77	- 85	ja ja	ja ja	- -
17*	Före Efter	8.3 8.2	7.5 -	8.2 -	0.16 0.25	- 0.37	0.27 0.42	- 0.55	0.72 0.72	4.2 3.9	- 3.1	- 3.8	73 77	87 87	- 90	ja ja	ja ja	- ja
18	Före Efter	6.8 7.0	6.4 -	- -	0.55 0.40	0.41 -	0.95 0.52	0.81 -	- -	4.9 5.0	5.4 -	- -	90 83	77 -	- -	ja ja	ja -	- -
19	Före Efter	7.0 8.1	7.3 6.7	7.4 -	0.40 0.28	0.50 0.35	0.60 0.40	0.40 0.52	- 0.56	5.6 5.1	5.5 5.4	- 5.8	85 85	83 83	- 90	nej ja	ja ja	- nej
20*	Före Efter	7.1 (7.2)	6.4 -	5.7 -	0.42 (0.42)	0.48 -	0.74 (0.88)	0.70 0.88	- 0.88	4.3 (5.0)	- 3.7	- 3.9	85 (80)	90 90	- 90	ja (nej)	- nej	- nej

Pat nr	P ₂			Tredjeton (mm)			Fjårdeton (mm)			a/H (%)			RFM/H (%)			Myokardfunktion		
	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e
11	3	3	-	4	7	-	1	5	-	?	30	-	?	16	-	3	4	-
12	3	3	-	3	2	-	4	2	-	56	39	-	24	8	-	3	3	-
13*	3	-	-	0	-	-	1	-	-	33	-	-	8	-	-	3	-	2
14	2	2	-	17	7	-	F	F	-	F	F	-	18	6	-	2	2	-
	1	1	-	6	4	-	F	F	-	F	F	-	5	2	-	2	1	-
15	1	1	-	1	2	-	3	4	-	14	13	-	7	9	-	2	2	-
	1	1	-	0	1	2	0	1	1	18	7	12	5	5	8	1	1	1
16	3	3	-	9	9	-	F	F	-	F	F	-	14	16	-	3	3	-
	2	2	-	2	3	4	F	F	F	F	F	F	8	3	2	2	2	2
17*	3	-	-	5	-	-	8	-	-	33	-	-	16	-	-	5	-	-
	2	2	-	3	3	3	2	3	0	29	20	19	13	?	?	3	3	2
18	3	3	-	50	10	-	8	10	-	22	18	-	8	12	-	4	4	-
	3	-	-	21	-	-	2	-	-	20	-	-	8	-	-	4	-	-
19	2	2	-	3	9	-	1	3	-	9	18	-	16	10	-	3	3	-
	2	1	1	1	1	2	0	0	0	13	16	23	6	5	6	3	2	2
20*	2	-	-	39	-	-	?	-	-	23	-	-	33	-	-	5	-	-
(2)	1	1	1	(9)	5	12	(0)	0	0	(19)	9	3	(33)	10	13	(5)	2	1

APPENDIX I

Pat nr	LVEDD (cm)			EF			Mean VcF (circ/sek)			LA-storlek (cm)			LVET (%)			MI-biljud		
	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e
21	Före Efter	8.0 7.0	- -	0.33 0.31	0.16 -	- -	0.53 0.50	0.67 -	- -	5.7 6.8	5.2 -	- -	85 77	90 -	- -	ja ja	ja -	- -
22	Före Efter	7.2 6.6	7.1 5.4	0.36 0.41	0.24 0.54	0.37 0.50	0.48 0.58	0.41 0.76	0.56 0.80	3.7 4.1	3.5 3.2	4.1 4.0	87 87	90 93	90 90	nej nej	nej nej	ja nej
23	Före Efter	7.0 6.3	6.1 -	0.30 0.56	0.38 -	- -	0.40 0.85	0.55 -	- -	3.6 3.1	3.3 -	- -	87 90	85 -	- -	ja nej	nej -	- -
24	Före Efter	7.1 -	7.6 -	0.23 -	0.36 -	- -	0.85 -	0.89 -	- -	5.1 -	5.8 -	- -	65 -	67 -	- -	nej -	nej -	- -
25	Före Efter	9.0 8.9	0.1 8.9	0.30 0.40	0.37 0.40	0.33 -	0.50 0.66	0.57 0.61	0.53 -	5.2 4.5	5.7 4.4	4.8 -	85 85	83 90	83 -	ja ja	ja ja	ja -
26	Före Efter	7.2 7.2	7.0 -	0.34 0.36	0.36 -	- -	0.59 0.53	0.60 -	- -	5.0 6.0	6.0 -	- -	90 95	87 -	- -	ja ja	ja -	- -
27	Före Efter	8.1 7.2	7.8 7.4	0.43 0.19	0.29 0.35	- -	0.58 0.37	0.49 0.56	- -	6.5 7.6	7.5 7.4	- -	100 80	90 85	- -	ja ja	ja ja	- -
28	Före Efter	7.9 7.2	8.0 -	0.33 0.48	0.18 -	- -	0.67 0.83	0.39 -	- -	4.1 5.8	4.5 -	- -	77 73	65 -	- -	ja ja	ja -	- -
29	(Ej betablockad)	7.0	-	0.16	-	-	0.35	-	-	4.2	-	-	60	-	-	ja	-	-
30	(Ej betablockad)	6.8	6.6	0.38	0.39	-	0.59	0.76	-	5.0	3.7	-	80	63	-	nej	ja	-

Pat nr	P ₂	Tredjeton (mm)			Fjårdeton (mm)			a/H (%)			RFW/H (%)			Myokardfunktion			
		1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	
21	1	1	-	-	7	4	-	F	F	F	-	27	33	-	3	3	-
	1	-	-	-	12	-	-	F	-	-	-	31	-	-	4	-	-
22	1	1	2	-	2	5	-	0	0	-	9	6	?	0	5	?	3
	2	1	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
23	2	1	-	0	0	0	0	0	0	0	29	7	-	11	9	-	2
	1	-	-	0	-	-	-	0	-	6	4	-	-	0	0	-	1
24	3	3	-	14	6	-	1	5	-	?	22	-	-	16	5	-	4
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	3	3	3	10	14	4	3	7	10	17	28	26	13	10	8	4	4
	3	3	-	3	1	-	4	3	-	7	10	-	3	0	-	3	3
26	2	3	-	8	4	-	8	48	-	14	31	-	32	37	-	4	4
	2	-	-	0	-	-	4	-	-	28	-	-	24	-	-	3	-
27	2	2	-	9	15	-	0	0	-	26	9	-	35	62	-	3	4
	2	2	-	50	5	-	0	4	-	?	26	-	110	6	-	5	3
28	3	2	-	0	0	-	7	13	-	47	43	-	21	15	-	3	4
	3	-	-	0	-	-	3	-	-	29	-	-	7	-	-	-	-
29	3	-	-	14	-	-	4	-	-	?	-	-	25	-	-	5	-
30	3	3	-	6	4	-	F	F	-	F	F	-	15	20	-	3	4

APPENDIX I

Pat nr	LVEDD (cm)			EF			Mean VCF (circ/sek)			LA-storlek (cm)			LVET (%)			MI-biljud		
	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e
31	8.3	-	-	0.23	-	-	0.42	-	-	5.2	-	-	83	-	-	ja	-	-
	(Ej betablokad)																	
32	6.9	7.3	7.1	0.34	0.33	0.30	0.57	0.56	0.49	4.9	5.7	5.8	93	87	90	ja	ja	ja
	(Ej betablokad)																	
33	c:a 8.5	-	-	?	-	-	?	-	-	5.0	-	-	80	-	-	ja	-	-
	(Ej betablokad)																	
34	c:a 7.0	-	-	?	-	-	?	-	-	4.5	-	-	77	-	-	nej	-	-
	(Ej betablokad)																	
35	c:a 7.0	-	-	?	-	-	?	-	-	5.0	-	-	83	-	-	ja	-	-
	(Ej betablokad)																	
36	c:a 7.0	-	-	?	-	-	?	-	-	4.5	-	-	70	-	-	nej	-	-
	(Ej betablokad)																	
37	c:a 6.5	-	-	?	-	-	?	-	-	4.5	-	-	77	-	-	nej	-	-
	(Ej betablokad)																	
38	8.2	-	-	0.43	-	-	0.65	-	-	4.1	-	-	93	-	-	ja	-	-
	(Ej betablokad)																	
39	5.7	6.8	-	0.57	0.52	-	0.78	0.88	-	3.5	4.3	-	95	87	-	nej	nej	-
	(Ej betablokad)																	
40	6.8	-	-	?	-	-	?	-	-	3.7	-	-	77	-	-	ja	-	-
	(Ej betablokad)																	

Pat nr	P ₂	Tredjeton (mm)			Fjärdeton (mm)			a/H (%)			RFW/H (%)			Myokardfunktion				
		1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e		
31	3	-	-	28	-	-	12	-	-	?	-	-	-	-	-	4	-	-
32	3	3	3	45	24	21	3	6	15	13	24	15	23	28	25	4	4	3
33	3	-	-	33	-	-	?	-	-	9	-	-	35	-	-	4	-	-
34	3	-	-	5	-	-	0	-	-	?	-	-	18	-	-	3	-	-
35	3	-	-	6	-	-	0	-	-	?	-	-	14	-	-	3	-	-
36	2	-	-	22	-	-	11	-	-	20	-	-	38	-	-	5	-	-
37	3	-	-	4	-	-	F	-	-	F	-	-	27	-	-	3	-	-
38	2	-	-	0	-	-	0	-	-	40	-	-	7	-	-	3	-	-
39	1	3	-	3	2	-	3	2	-	8	14	-	5	11	-	1	3	-
40	3	-	-	11	-	-	F	-	-	F	-	-	25	-	-	3	-	-

APPENDIX I

Pat nr	LVEDD (cm)			EF			Mean V _{CF} (circ/sek)			LA-storlek			LVET (%)			MI-bljud		
	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e
41	9.0	-	-	0.30	-	-	?	-	-	6.2	-	-	83	-	-	ja	-	-
(Ej betablockad)																		
42	6.8	-	-	0.55	-	-	0.90	-	-	4.0	-	-	93	-	-	nej	-	-
(Ej betablockad)																		
43	6.1	-	-	0.40	-	-	0.58	-	-	3.8	-	-	90	-	-	nej	-	-
(Ej betablockad)																		
44	5.8	-	-	0.53	-	-	0.83	-	-	4.4	-	-	90	-	-	nej	-	-
(Ej betablockad)																		
45	6.9	-	-	0.47	-	-	0.75	-	-	3.5	-	-	95	-	-	nej	-	-
(Ej betablockad)																		
46	6.5	-	-	0.57	-	-	0.83	-	-	4.2	-	-	108	-	-	ja	-	-
(Ej betablockad)																		
Fynd vid fjärde NIU under betablockad:																		
6	10.0			0.32			0.44			5.0			93			ja		
13	6.6			0.40			0.55			5.3			95			nej		
17	8.6			0.47			0.69			3.8			90			ja		
20	5.2			0.52			0.72			3.3			95			nej		

Pat nr	P ₂			Tredjeton (mm)			Fjärdeton (mm)			a/H (%)			RFW/H (%)			Myokardfunktion		
	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e	1:a	2:a	3:e
41	3	-	-	12	-	-	13	-	-	20	-	-	15	-	-	4	-	-
42	1	-	-	15	-	-	4	-	-	27	-	-	14	-	-	2	-	-
43	1	-	-	1	-	-	3	-	-	5	-	-	7	-	-	2	-	-
44	1	-	-	2	-	-	6	-	-	11	-	-	5	-	-	2	-	-
45	1	-	-	0	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
46	1	-	-	3	-	-	23	-	-	24	-	-	8	-	-	2	-	-
Fynd vid fjärde NIU under betablockad:																		
6	3	0	0	2	2	0	2	18	0	3	0	3	0	3	0	3	0	3
13	2	0	0	0	0	0	0	-	-	2	-	2	-	2	-	2	-	2
17	2	0	0	0	3	3	3	11	0	2	11	0	0	2	11	0	2	2
20	1	2	2	2	0	0	0	5	18	1	5	18	1	1	5	18	1	1

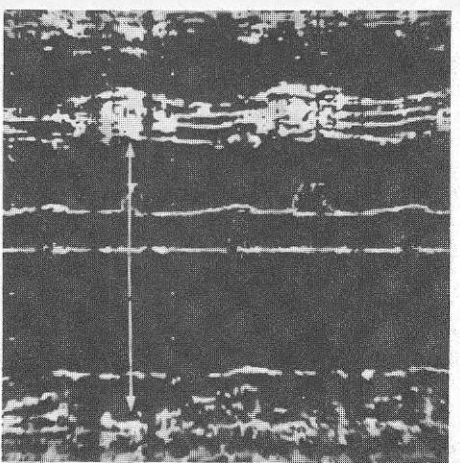
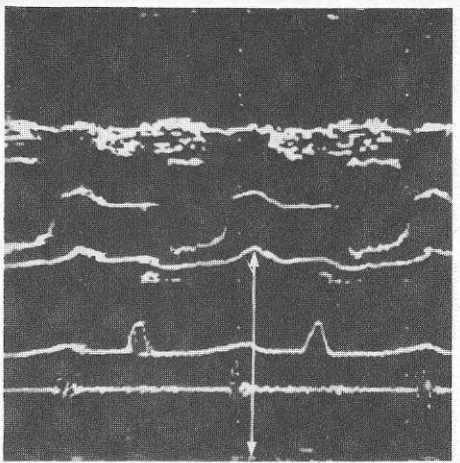
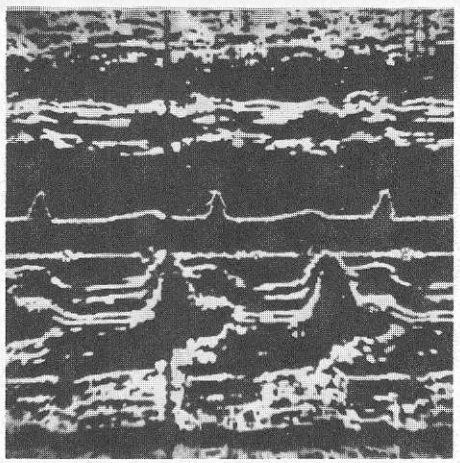
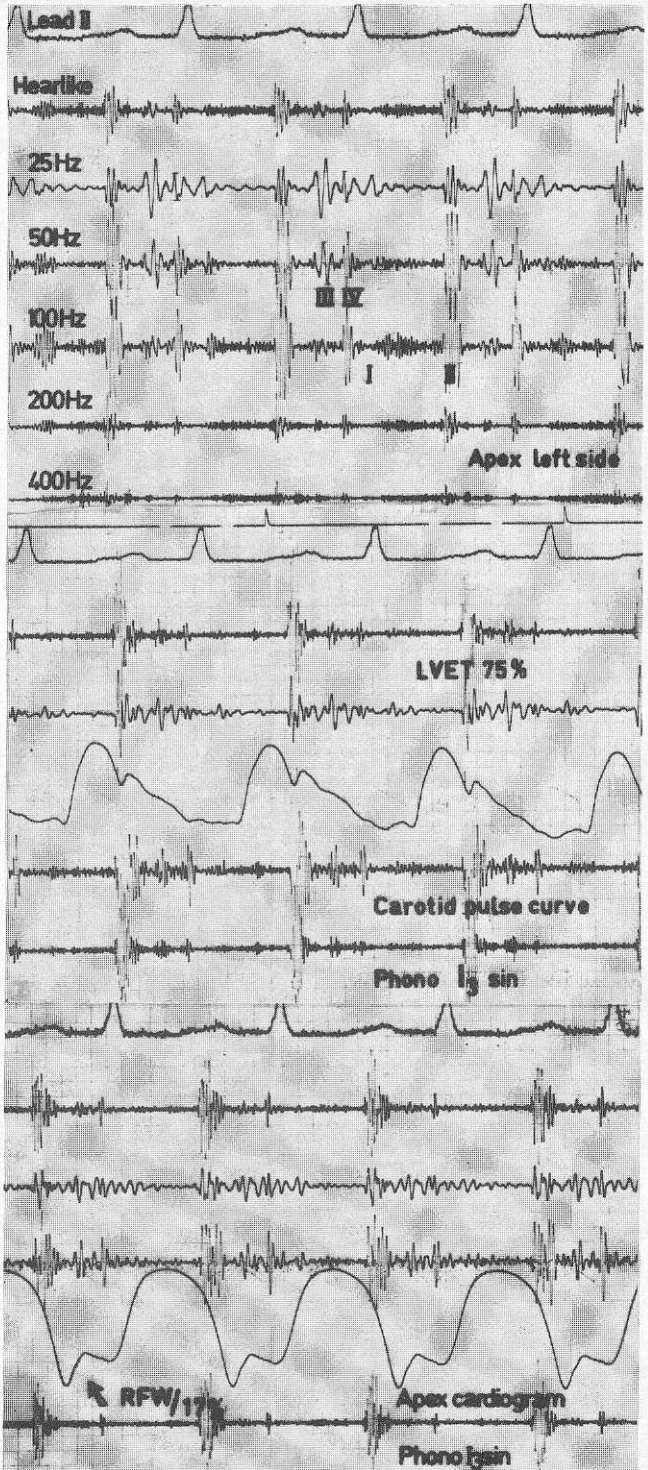
APPENDIX II

Pat nr	Tid (dag)	LVEDD	EF	Mean V _{CF}	LA	LVET	MI	P ₂	Tredje ton (mm)	Fjärde ton (mm)	a/H	RFW/H	HR	Myokardfunktion
1	29	6.5	0.36	0.53	5.0	90	+	1	2	1	14	2	73	2
		6.7	0.30	0.56	5.8	85	+	2	23	8	1	26	115	4
6	7	10.0	0.32	0.44	5.0	93	+	3	0	2	18	0	85	3
		9.8	0.20	?	4.5	83	+	3	0	0	0	5	101	4
10	57	7.1	0.56	0.83	4.8	88	0	1	0	-	-	3	80	3
		7.0	0.50	0.83	4.9	85	0	1	3	-	-	7	100	3
13	112	6.6	0.40	0.55	5.3	95	0	2	0	0	-	-	60	2
		6.9	0.56	0.88	5.0	95	0	2	0	0	-	-	74	3
14	119	6.1	0.52	0.92	4.6	80	0	1	4	-	-	2	87	2
		6.6	0.34	0.50	4.7	95	0	1	6	-	-	5	105	3
15	103	6.0	0.65	0.95	4.0	105	+	1	2	1	12	8	76	1
		6.1	0.48	0.68	3.9	100	+	1	1	2	11	5	63	2
16	27	6.9	0.54	0.76	6.5	85	+	2	4	-	-	2	49	2
		6.9	0.46	0.76	-	78	+	3	5	-	-	7	80	2
17	82	8.7	0.47	0.70	3.8	90	+	2	0	3	11	0	54	2
		8.4	0.32	0.46	4.6	95	+	2	11	6	32	11	93	3
19	92	7.4	0.40	0.56	5.8	90	-	2	2	0	23	6	61	2
		7.4	0.46	0.64	5.9	90	-	2	2	3	13	3	74	3

Pat nr	Tid (dag)	LVEDD	EF	Mean V _{CF}	LA	LVET	MI	P ₂	Tredje ton (mm)	Fjärde ton (mm)	a/H	RFW/H	HR	Myokard-funktion
22	104	6.7 7.7	0.50 0.22	0.80 0.30	4.0 4.9	90 95	0 +	1 2	0 7	0 5	0 13	0 9	59 85	2 3
25	112	8.9 9.0	0.40 0.22	0.61 0.29	4.4 4.3	90 95	+	3 2	1 2	4 2	10 11	0 4	73 73	3 3
26	59	7.2 7.2	0.40 0.33	0.61 0.54	4.4 5.9	93 88	+	2 2	0 11	4 24	28 30	24 30	76 90	3 3
28	14	7.2 7.5	0.48 0.22	0.83 0.42	5.8 5.3	73 75	+	1 1	0 6	3 0	29 18	7 22	86 86	3 4
Mean ± SE		7.33 [±] 0.33 7.48 [±] 0.29	0.46 [±] 0.03 0.35 [±] 0.03	0.72 [±] 0.04 0.57 [±] 0.06	4.7 [±] 0.04 5.0 [±] 0.06	89 [±] 2 89 [±] 2	-	1.7 [±] 0.2 1.8 [±] 0.2	1 [±] 0.4 6 [±] 2	2 [±] 0.5 5 [±] 2	16 [±] 3 14 [±] 4	5 [±] 2 11 [±] 3	71 [±] 3 88 [±] 4	2.4 [±] 0.2 3.1 [±] 0.2
		NS	p < 0.01	NS	NS	NS	-	NS	p < 0.05	NS	NS	p < 0.05	p < 0.01	p < 0.01

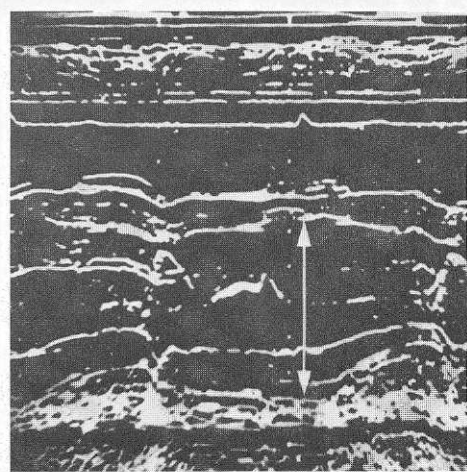
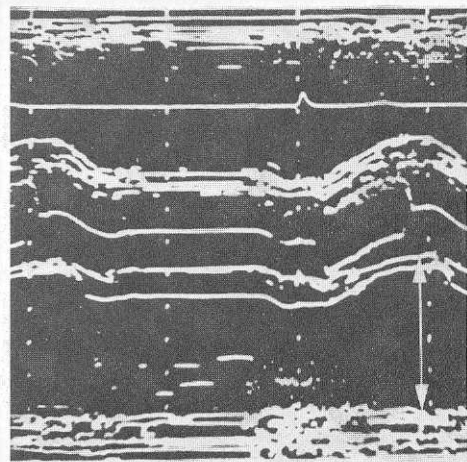
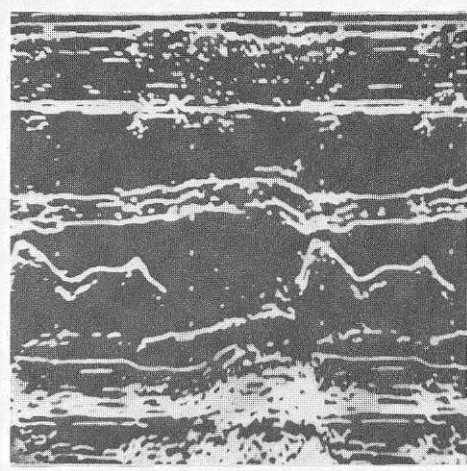
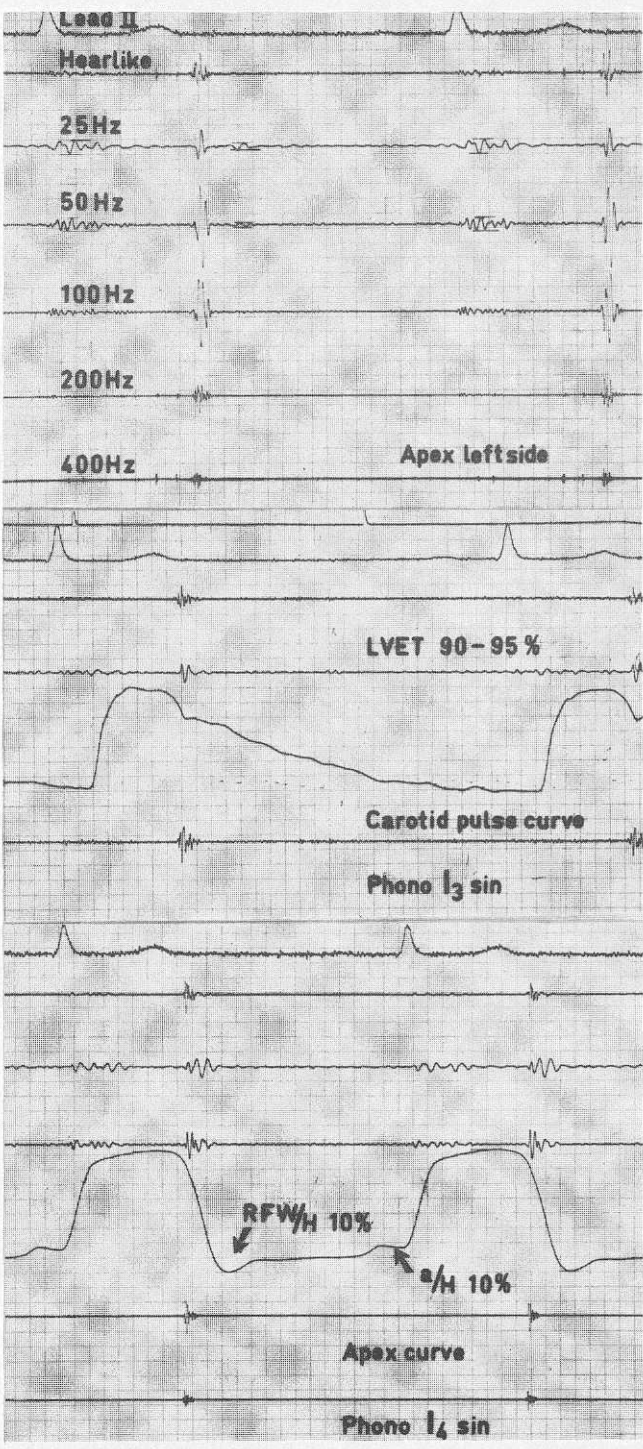
APPENDIX III: 1

(Patient nr 1). Första NIU vid diagnos av COCM. Vänstra raden visar FKG (III, IV = tredje-, fjärdeton), karotiskurva samt apexkurva. Högra raden visar polaroidfoton från ekokardiografisk undersökning (äldre apparatur, se sid. 24). Överst ses mitralklaffar, i mitten vänster förmak (pil visar diameter = 4.5 cm) samt vänster kammare (pil visar LVEDD = 6.2 cm).

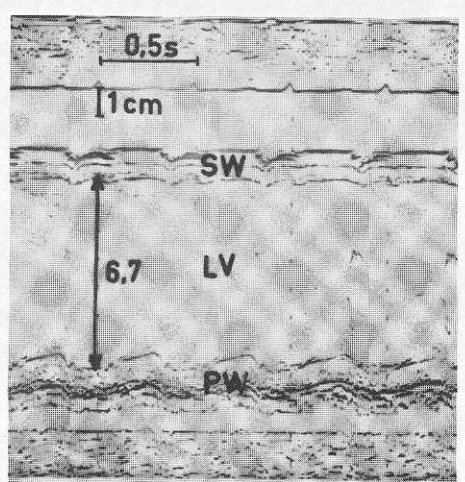
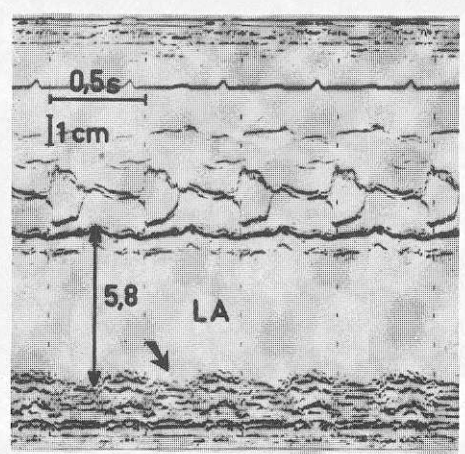
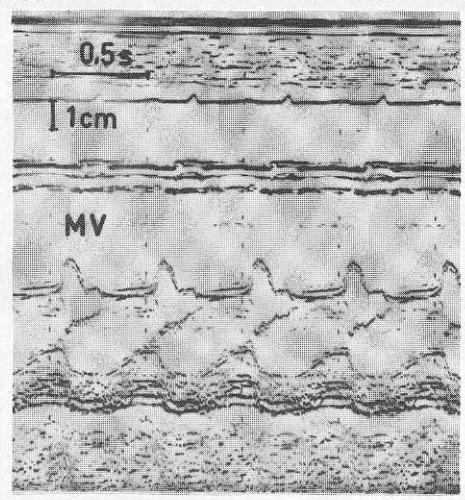
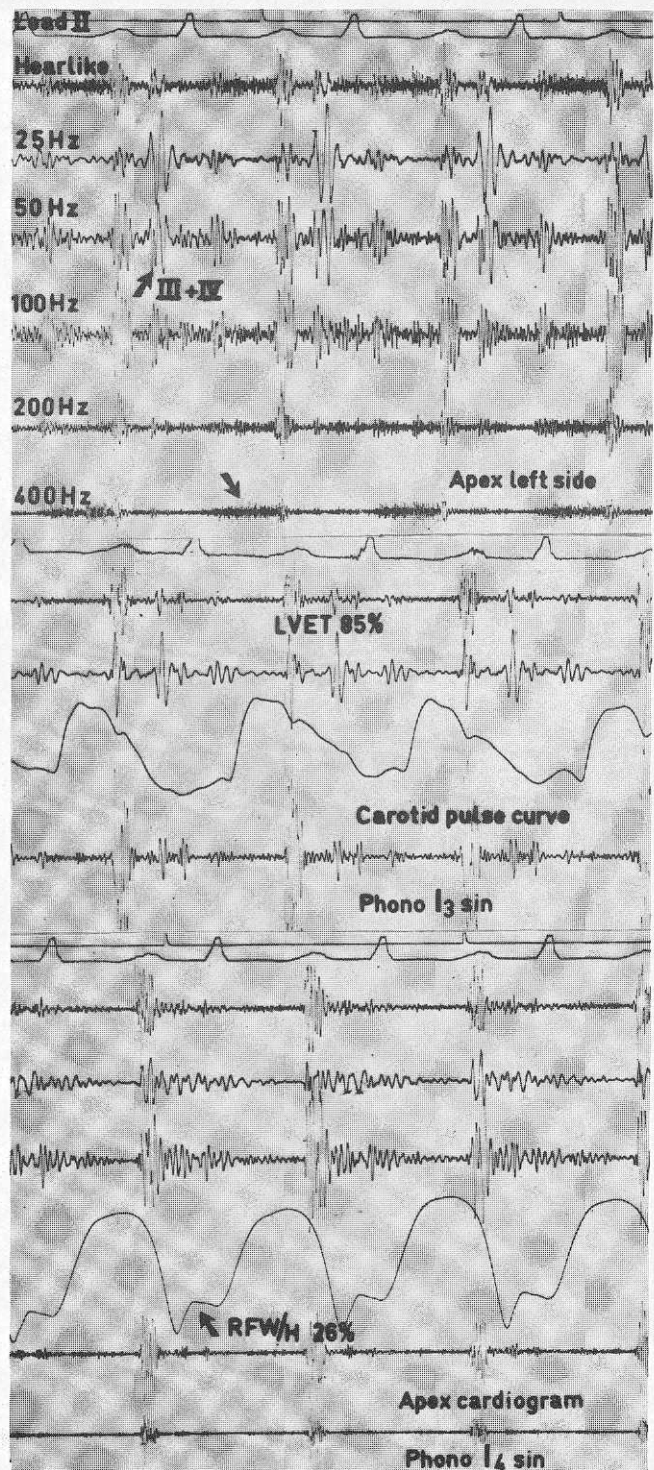


APPENDIX III: 2

(Patient nr 1). Andra NIU under betablockadterapi 2.5 år efter behandlingsstart. I vänstra raden FKG, karotiskurva och apexkurva. Högra raden visar polaroidfoton från ekokardiografisk undersökning av mitralklaffar, vänster förmak (pil visar diameter = 4.5 cm) samt vänster kammar (pil visar LVEDD = 4.8 cm).

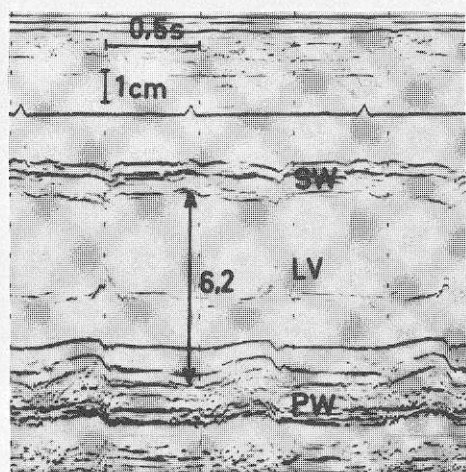
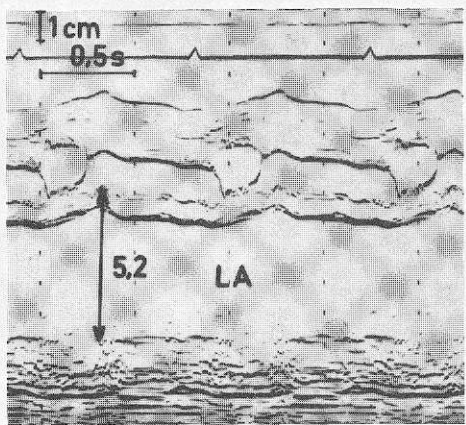
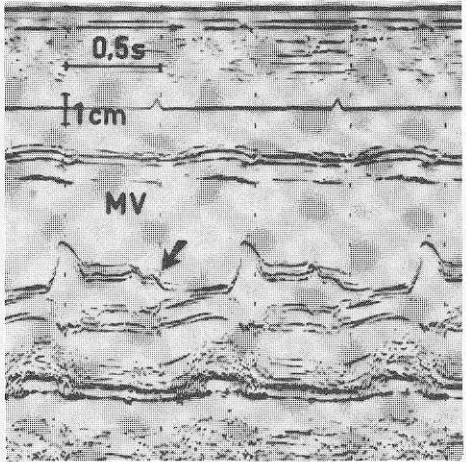
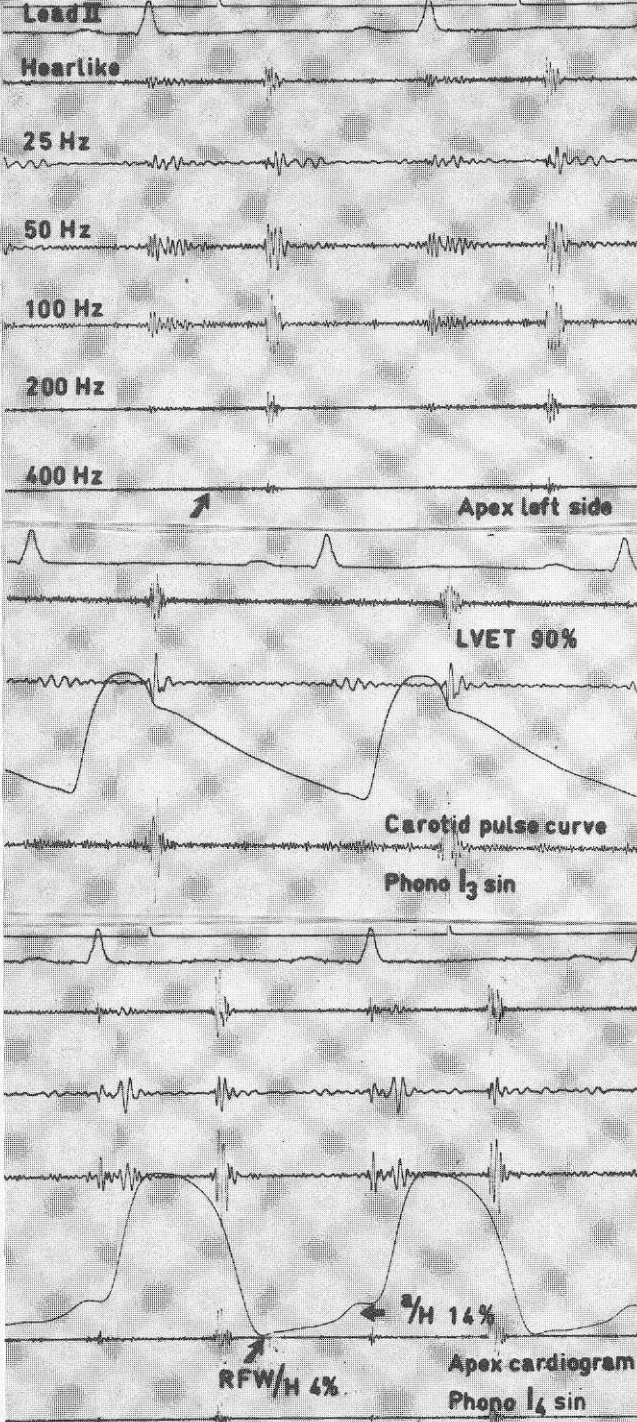


(Patient nr 1). Tredje NIU efter start av betablockadterapi, vilken hade varit utsatt under två månader före undersökningen. I FKG markerar pilar kraftig summationston samt mitralisinsufficiensbiljud. Högra rader visar fiberoptikregistrering från ekokardiografisk undersökning. MV= mitralklaffar; LA= vänster förmak (pil visar systolisk utbuktning); LV= vänster kammare; SW= septum; PW= bakvägg (pil visar LVEDD).

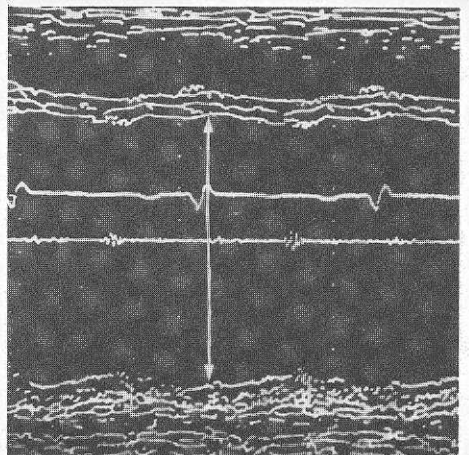
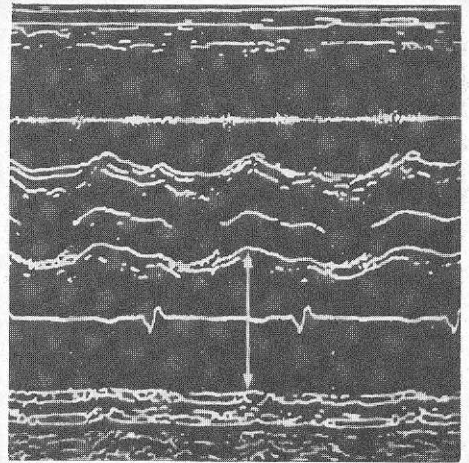
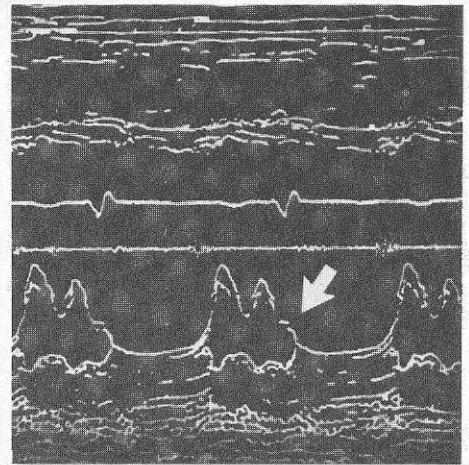
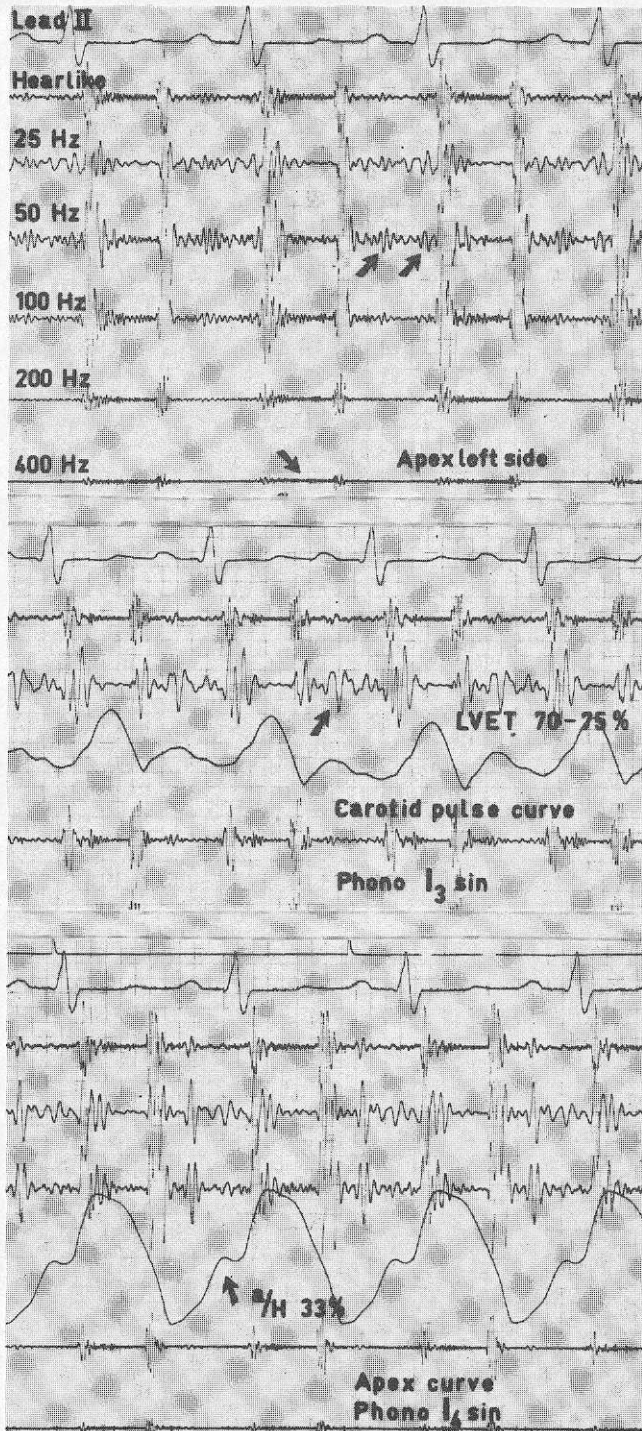


APPENDIX III: 4

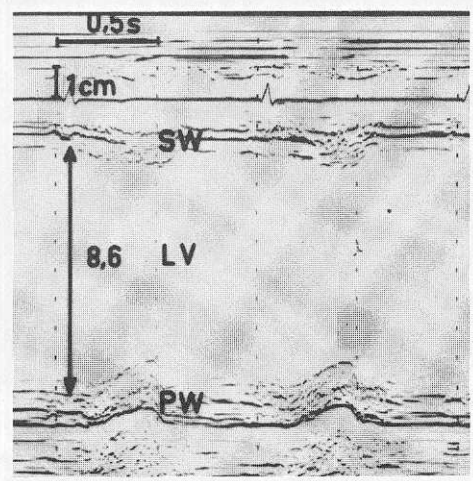
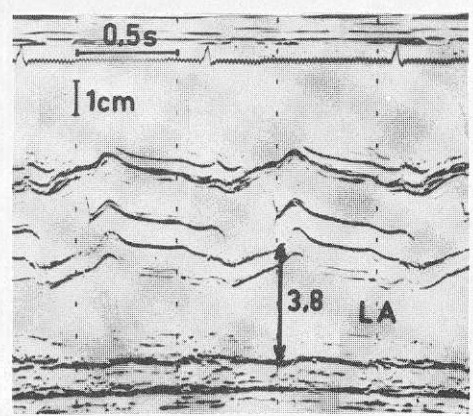
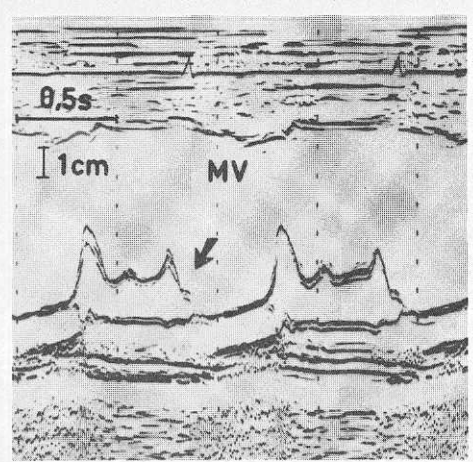
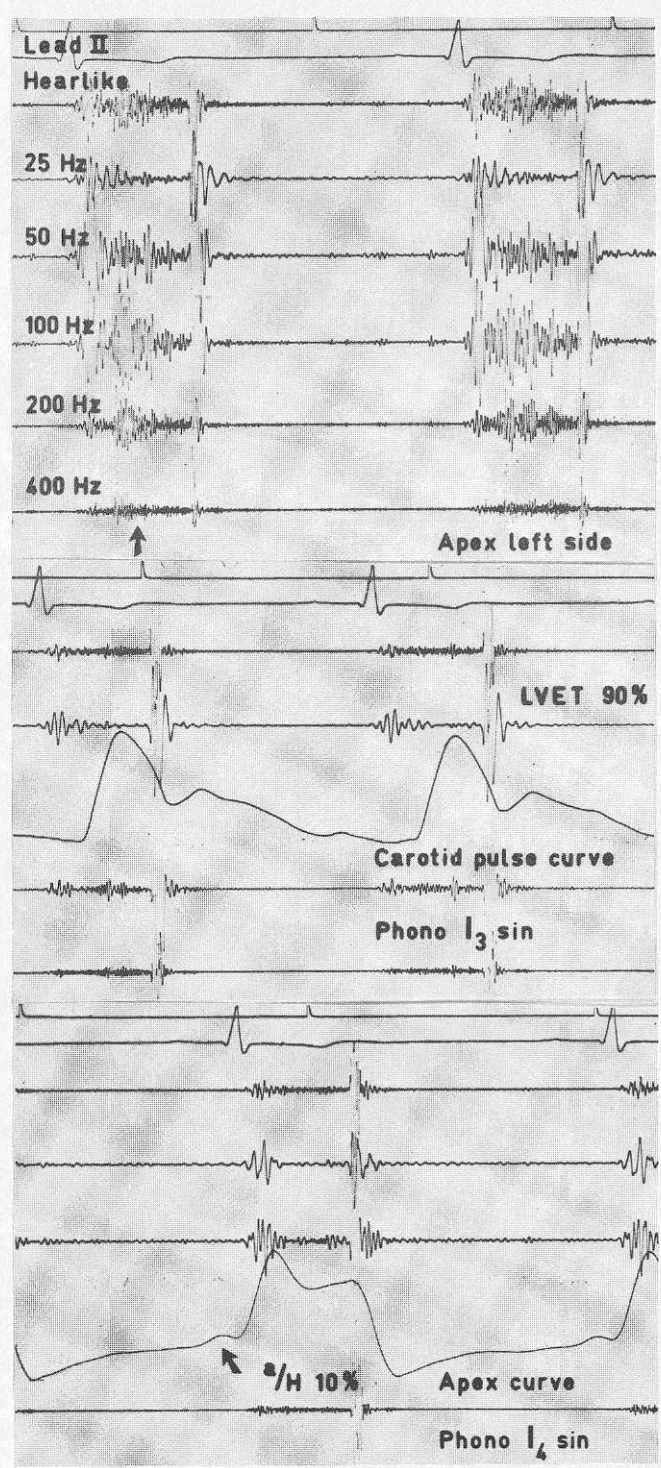
(Patient nr 1). NIU utförd fyra veckor efter III: 3 då betablockadterapi återinsatts. Förkortningar, se Appendix III: 3. Jämfört med III: 3 kan observeras svagare mitralisinsufficiensbiljud, svagare extratoner, lägre RFW, mindre LA-diameter och LVEDD. Pil vid mitralklaffar visar s k dubbelstängning.



(Patient nr 17). Första NIU vid diagnos. Förklaring, se Appendix III: 1. I FKG och karotiskurva utvisar pilar extratoner samt mitralisinsufficiensbiljud. Observera dubbelstängning av mitralklaffar (pil). LA-diameter = 4.2 cm, LVEDD = 8.3 cm (EF = 0.17).



(Patient nr 17). Fjärde NIU 31 månader efter start av betablockadterapi. Förkortningar, se Appendix III: 3. Angående pilar, se Appendix III: 5. Jämfört med III: 5 kan observeras bortfall av extratoner samt normalisering av apexkurva. Vidare har vänsterkammarrörligheten ökat (EF = 0.47).



(Patient nr 17). NIU två månader efter III: 6 då betablockadbehandlingen utsattes. Förkortningar, se Appendix III: 3. Jämfört med III: 6 kan observeras återkomst av extratoner (pilar) samt starkare mitralisinsufficiensbiljud (pil). I apexkurvan har RFW och a-vågen ökat och LVEDD är väsentligen oförändrad. Vänsterkammarrörligheten har därremot minskat (EF = 0.32).

