



Det här verket är upphovrättskyddat enligt *Lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk*. Det har digitaliserats med stöd av Kap. 1, 16 § första stycket p 1, för forskningsändamål, och får inte spridas vidare till allmänheten utan upphovsrättsinnehavarens medgivande.

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 is protected by Swedish Copyright Law (*Lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk*). It has been digitized with support of Kap. 1, 16 § första stycket p 1, for scientific purpose, and may no be disseminated to the public without consent of the copyright holder.

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.



ARBETS-EKG OCH KRANSKÄRLSSJUKDOM

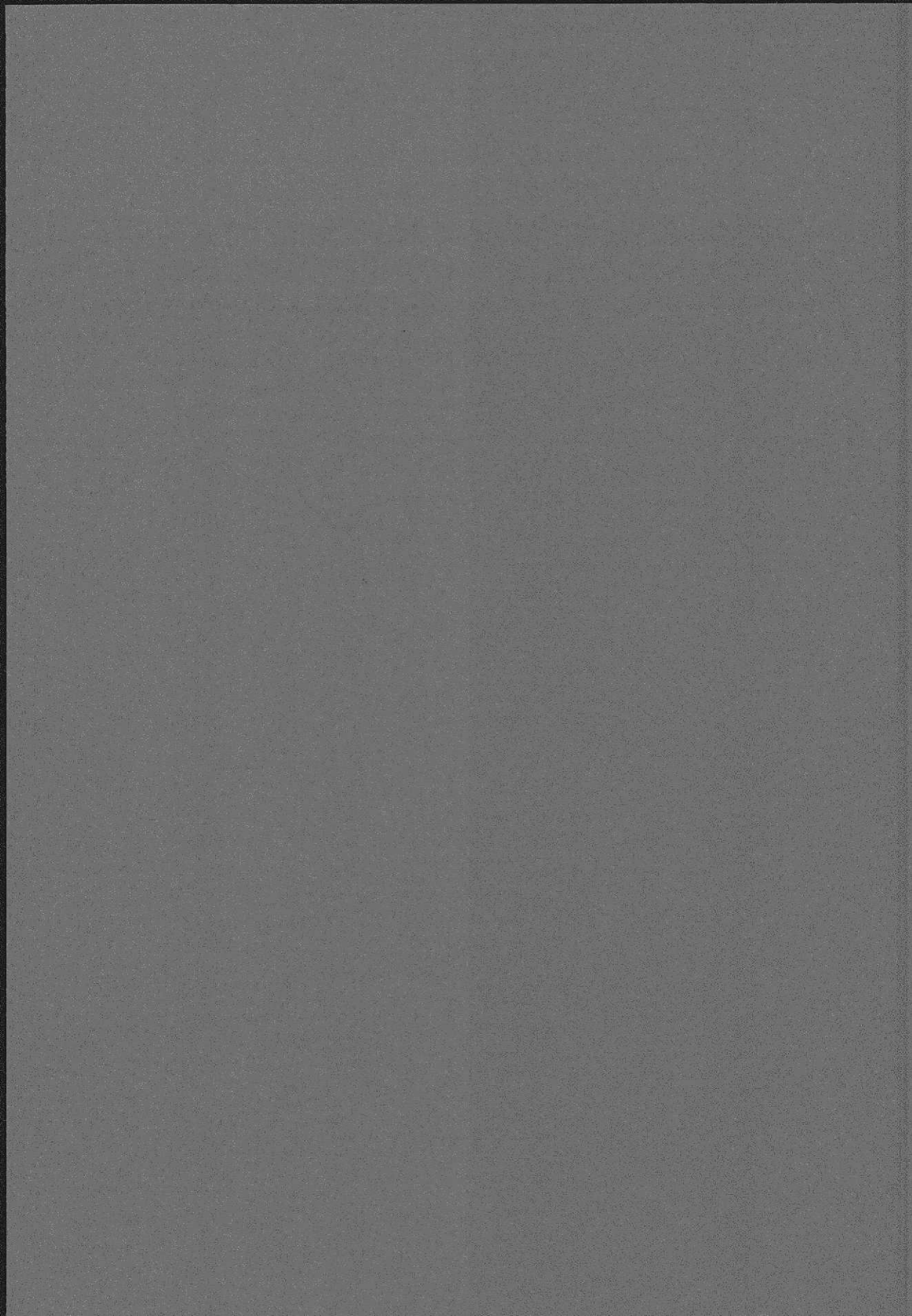
En jämförelse mellan elektrokardiografiska och
kardioangiografiska undersökningsfynd

av

Jan Ejdebäck



Göteborg 1989



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

ARBETS-EKG OCH KRANSKÄRLSSJUKDOM

En jämförelse mellan elektrokardiografiska och
kardioangiografiska undersökningsfynd.

Av

Jan Ejdebäck

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 torsdagen
den 31 augusti 1989, kl 13.00

Avhandlingen baseras på följande delarbeten, till vilka
hänvisas med romerska siffror i texten:

- I Ejdebäck J, Angelhed JE, Bjurö T, Falk KJ, Schlossman D, Varnauskas E. Computerized exercise ECG in the diagnosis of critical coronary lesions. *Cardiology* 69:22-33 (1982).
- II Angelhed JE, Bjurö T, Ejdebäck J, Selin K, Schlossman D, Griffith LSC, Bergstrand R, Vedin A, Wilhelmsson C. Computer aided exercise electrocardiographic testing and coronary arteriography in patients with angina pectoris and with myocardial infarction. *Br Heart J* 52:140-6 (1984).
- III Griffith LSC, Varnauskas E, Wallin J, Bjurö T, Ejdebäck J. Correlation of coronary arteriography after acute myocardial infarction with predischARGE limited exercise test response. *Am J Cardiol* 61:201-207 (1988).
- IV Ejdebäck J, Griffith LSC, Bjurö T, Wallin J, Varnauskas E. Coronary arteriography after acute myocardial infarction. correlation with predischARGE and recovery phase exercise test response. (Submitted)
- V Ejdebäck J. Coronary arteriography and exercise testing in postinfarction patients. Correlation with future cardiac events. (Submitted)

THE EXERCISE ECG IN EVALUATION OF CORONARY ARTERY DISEASE.

Language: Swedish.

By: Jan Ejdebäck, University of Göteborg, Department of Medicin I, Sahlgren's Hospital, S-413 45 Göteborg, Sweden.

ABSTRACT

The aim of this study was to compare ischaemic ECG changes on exercise testing with cardiac angiographic findings and to identify indicators of critical coronary artery disease and prognosis.

A computerized 12-lead ECG was used for the exercise tests. Cardiac angiography was performed the day after the exercise test or in patients with acute myocardial infarction seven weeks after infarct admission.

The localisation and amplitude of ST depression was analyzed in 85 patients with severe angina pectoris. In 71 patients without abnormal Q waves in lead V₂, ST depression $\geq 1/3$ mm in lead I during maximal exercise indicated $\geq 50\%$ narrowing of the main left coronary artery (MLCA) or proximal left anterior descending artery (LAD) with a sensitivity of 83% and a specificity of 77%. An ST depression ≥ 2 mm in any precordial lead indicated proximal LAD or MLCA lesion with a sensitivity of 80% and specificity 68% (I). The same ECG criteria were less sensitive but more specific at lower work levels (I) and much less sensitive but still specific in postinfarction patients (II).

Submaximal exercise testing was performed in 123 infarct survivors the day before hospital discharge. The test was limited by 80 W, 70% age predicted maximal heart rate or symptoms. Patients developing ST depression ≥ 1 mm (45/123, 37%) more often had multi vessel disease (80 vs 47%, $p=0.001$) or proximal LAD lesion $\geq 75\%$ (58 vs 29%, $p=0.002$), (III). The same patients had a second exercise test on the day before angiography. When comparable submaximal work levels were analyzed 62% of the patients had identical angina and ST findings. An ST depression ≥ 1 mm indicated three vessel disease or two vessel disease with proximal LAD lesion $\geq 50\%$ if it occurred early or late. On submaximal tests ischaemic ECG findings indicating severe coronary artery disease were less sensitive but more specific compared to ECG changes at maximal work. Only 3 out of 27 patients (11%) with complete myocardial akinesia of the entire LAD vascular region had an ST depression ≥ 1 mm compared to 63/96 (66%) when this region had normal or at least partial inward systolic movement ($p<0.001$) (IV).

During two years of follow up 23 of the 123 postinfarction patients had coronary artery bypass grafting (CABG) because of disabling angina pectoris (18) and/or MLCA lesion (5). An ST depression ≥ 1 mm did not predict a future need for CABG on these indications. Thirteen out of 23 patients (65%) with angina pectoris on the predischarge test needed CABG (V).

Conclusions: The magnitude and location of ST segment depression during exercise gives important information on the severity of CAD. However, the ST response depends on the use of submaximal or maximal exercise test protocols. In myocardial infarct patients the ST response also is influenced by the regional myocardial wall motion and the time for the exercise test.

Key words: angina pectoris, myocardial infarction, exercise testing, coronary angiography, prognosis.

ISBN 91-7900-768-6 Göteborg 1989

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

ARBETS-EKG OCH KRANSKÄRLSSJUKDOM

En jämförelse mellan elektrokardiografiska och
kardioangiografiska undersökningsfynd

av

Jan Ejdebäck



Göteborg 1989

THE EXERCISE ECG IN EVALUATION OF CORONARY ARTERY DISEASE.

Language: Swedish.

By: Jan Ejdebäck, University of Göteborg, Department of Medicin I, Sahlgren's Hospital, S-413 45 Göteborg, Sweden.

ABSTRACT

The aim of this study was to compare ischaemic ECG changes on exercise testing with cardiac angiographic findings and to identify indicators of critical coronary artery disease and prognosis.

A computerized 12-lead ECG was used for the exercise tests. Cardiac angiography was performed the day after the exercise test or in patients with acute myocardial infarction seven weeks after infarct admission.

The localisation and amplitude of ST depression was analyzed in 85 patients with severe angina pectoris. In 71 patients without abnormal Q waves in lead V2, ST depression $\geq 1/3$ mm in lead I during maximal exercise indicated $\geq 50\%$ narrowing of the main left coronary artery (MLCA) or proximal left anterior descending artery (LAD) with a sensitivity of 83% and a specificity of 77%. An ST depression ≥ 2 mm in any precordial lead indicated proximal LAD or MLCA lesion with a sensitivity of 80% and specificity 68% (I). The same ECG criteria were less sensitive but more specific at lower work levels (I) and much less sensitive but still specific in postinfarction patients (II).

Submaximal exercise testing was performed in 123 infarct survivors the day before hospital discharge. The test was limited by 80 W, 70% age predicted maximal heart rate or symptoms. Patients developing ST depression ≥ 1 mm (45/123, 37%) more often had multi vessel disease (80 vs 47%, $p=0.001$) or proximal LAD lesion $\geq 75\%$ (58 vs 29%, $p=0.002$), (III). The same patients had a second exercise test on the day before angiography. When comparable submaximal work levels were analyzed 62% of the patients had identical angina and ST findings. An ST depression ≥ 1 mm indicated three vessel disease or two vessel disease with proximal LAD lesion $\geq 50\%$ if it occurred early or late. On submaximal tests ischaemic ECG findings indicating severe coronary artery disease were less sensitive but more specific compared to ECG changes at maximal work. Only 3 out of 27 patients (11%) with complete myocardial akinesia of the entire LAD vascular region had an ST depression ≥ 1 mm compared to 63/96 (66%) when this region had normal or at least partial inward systolic movement ($p<0.001$) (IV).

During two years of follow up 23 of the 123 postinfarction patients had coronary artery bypass grafting (CABG) because of disabling angina pectoris (18) and/or MLCA lesion (5). An ST depression ≥ 1 mm did not predict a future need for CABG on these indications. Thirteen out of 23 patients (56%) with angina pectoris on the predischarge test needed CABG (V).

Conclusions: The magnitude and location of ST segment depression during exercise gives important information on the severity of CAD. However, the ST response depends on the use of submaximal or maximal exercise test protocols. In myocardial infarct patients the ST response also is influenced by the regional myocardial wall motion and the time for the exercise test.

Key words: angina pectoris, myocardial infarction, exercise testing, coronary angiography, prognosis.

ISBN 91-7900-768-6 Göteborg 1989

INNEHÅLL

INLEDNING	1
MÅLSÄTTNINGAR	3
MATERIAL OCH METODER	4
Patientmaterial	4
Arbets-EKG	6
Koronar- och vänsterkammerangiografi	11
Uppföljning	14
Statistiska metoder	14
RESULTAT	15
Delarbete I	15
Delarbete II	17
Delarbete III	21
Delarbete IV	21
Delarbete V	26
ALLMÄN DISKUSSION	27
Den ischämiska ST-sänkningen	27
Lokalisation av kranskärlsförändringar	30
Kardioangiografiska förändringar och prognos	32
Arbetsprovets prognostiska värde	33
Arbets-EKG efter hjärtinfarkt	36
ALLMÄN SAMMANFATTNING OCH SLUTSATSER	38
EFTERTAL	39
LITTERATUR	40
DELARBETE I-V	

Avhandlingen baseras på följande delarbeten, till vilka hänvisas med romerska siffror i texten:

- I Ejdebäck J, Angelhed JE, Bjurö T, Falk KJ, Schlossman D, Varnauskas E. Computerized exercise ECG in the diagnosis of critical coronary lesions. *Cardiology* 69:22-33 (1982).
- II Angelhed JE, Bjurö T, Ejdebäck J, Selin K, Schlossman D, Griffith LSC, Bergstrand R, Vedin A, Wilhelmsson C. Computer aided exercise electrocardiographic testing and coronary arteriography in patients with angina pectoris and with myocardial infarction. *Br Heart J* 52:140-6 (1984).
- III Griffith LSC, Varnauskas E, Wallin J, Bjurö T, Ejdebäck J. Correlation of coronary arteriography after acute myocardial infarction with pre-discharge limited exercise test response. *Am J Cardiol* 61:201-207 (1988).
- IV Ejdebäck J, Griffith LSC, Bjurö T, Wallin J, Varnauskas E. Coronary arteriography after acute myocardial infarction. correlation with pre-discharge and recovery phase exercise test response. (Submitted)
- V Ejdebäck J. Coronary arteriography and exercise testing in postinfarction patients. Correlation with future cardiac events. (Submitted)

INLEDNING

Förträngning av hjärtats kranskärl på grund av arterioskleros eller spasm försvårar blodflödet i dessa och om flödet minskar tillräckligt uppstår syrebrist i hjärtmuskeln. Redan 1918 beskrev Bousfield (1) EKG-förändringar som kunde relateras till pågående syrebrist i hjärtmuskeln. Senare visade Wegria et al (2) att graden av kranskärlsförträngning och dess effekt på blodflödet påverkar EKG-reaktionen. Om flödet minskar, men ej mer än till 65-90 procent av det normala påverkas inte EKG-bilden medan en reduktion till 30-65 procent ger lätta EKG-förändringar och en reduktion till 30 procent eller mindre ger uttalade EKG-förändringar.

Under ansträngning ökar hjärtats syrebehov varvid ställs ökade krav på blodflöde och syretillförsel. I ett normalt kranskärl kan flödet öka flerfaldigt (3) men i ett arteriosklerotiskt endast marginellt (4). Vid ett arbetsprov ökar hjärtats syrekonsumtion med stigande belastning och om kranskärlens flödeskapacitet inte motsvarar det ökade syrebehovet uppträder syrebrist (ischämi).

EKG-utvecklingen i samband med ischämi varierar beroende på graden av kranskärlsförträngning, eventuella möjligheter till kollateral blodtillförsel och myokardiets tillstånd. Om ST-sänkning utvecklas under ischämi finner man vid kranskärlsröntgen oftast en ofullständig förträngning och/eller ett väl utvecklat kollateralsystem (5). Om man i stället registrerar en ST-höjning finner man oftast antingen ett vänsterkammaraneurysm som följd av genomgången hjärtinfarkt (6) eller en

mycket tät kranskärlsförträngning i ett kärlområde utan blodförsörjning via kollateralkärl (7).

Föreliggande arbete har inspirerats av två hypoteser:

1. Individer med förträngning i vänster kranskärls huvudstam eller den första delen av dess nedåtstigande gren har ökad risk att drabbas av hjärtinfarkt eller plötslig död.

2. Sådan kranskärlssjukdom kan diagnostiseras med ledning av EKG-utvecklingen under arbetsprovocerad ischämi.

Datoriserat arbetsprov har genomförts på patienter som genomgått koronarangiografi på klinisk indikation eller som led i forskningsprojekt. Det har därigenom varit möjligt att studera om arbetsprovet kan användas som diagnostiskt och prognostiskt instrument vid bedömning av patienter med varierande symtom av sin kranskärlssjukdom.

MÅLSÄTTNINGAR

Den genomgående målsättningen var att analysera det kardioangiografiska underlaget för arbetsprovocerad, ischämisk ST-sänkning genom:

- * att studera dessa EKG-förändringars värde för att identifiera patienter med svår kranskärlssjukdom (I).
- * att analysera dessa EKG-förändringars diagnostiska värde i en angina pectorispopulation jämfört med en hjärtinfarktpopulation (II).
- * att jämföra dessa EKG-förändringar vid tidigt arbetsprov efter hjärtinfarkt med kardioangiografiska undersökningsfynd (III).
- * att jämföra dessa EKG-förändringar vid tidigt och sent arbetsprov efter hjärtinfarkt samt att relatera dem till kardioangiografiska fynd (IV).
- * att relatera kardioangiografiska fynd och arbetsinducerade, ischämiska ST-sänkningar vid arbetsprov till hjärtinfarkt-patienters naturalförlopp (V).

MATERIAL OCH METODER

PATIENTMATERIAL

I delarbete I utgjordes materialet av 85 patienter, som var under utredning för kranskärloperation. Alla hade svår bröstsmärta (NYHA funktionsgrupp III-IV) av typisk angina pectoris-karaktär.

I delarbete II jämfördes en liknande population, bestående av 67 angina pectoris-patienter med 42 individer som haft hjärtinfarkt. De senare koronarangiograferades tre månader efter denna som led i ett forskningsprogram (8).

I delarbete III-IV studerades 123 sjukhusvårdade patienter, under 66 års ålder, med akut hjärtinfarkt (Tabell 1). Alla utförde ett tidigt arbetsprov strax före utskrivning från sjukhuset samt ett förnyat arbetsprov och koronarangiografi c:a sju veckor efter hjärtinfarkten. Dessa 123 patienter utgjorde de individer som slutligen återstod av en ursprunglig patientpopulation omfattande 245 hjärtinfarktpatienter.

I delarbete V studerades prognosen för 112 av de 123 patienter som ingick i arbete III-IV (Tabell 1). Resterande 11 patienter kranskärlsopererades som led i ett Europeiskt forskningssamarbete och ingår därför inte i denna studie.

Tabell 1.

Patientflödesschema

	n	%	%	%	%
Inlagda	245	100			
Död på sjukhus	36	15			
Lämplig för tidigt arbetsprov	209	85	100		
Ej lämplig för kranskärloperation*	44		21		
Rörelsehinder	4		2		
Vänster skänkelblock	2		1		
Utskriven utan arbetsprov	7		3		
Lämplig för sent arbetsprov	152	62	73	100	
Död före sent arbetsprov**	2			1	
Vägrat delta***	27			18	
Delarbete III,IV. Sent arbetsprov och koronarangiografi	123	50	59	81	100
Randomiserad till kranskärloperation	11				9
Delarbete V. Uppföljning	112	46	54	74	91

* Hjärtsvikt (13), hjärtklaffssjukdom (5), diabetes mellitus (7), stroke (5), malignitet (3), annat (7).

** En patient med ST-sänkning ≥ 1 mm.

*** Tre patienter med ST-sänkning ≥ 1 mm.

Tabell 2.

Fördelning män/kvinnor.

	Totalt n	män n (%)	kvinnor n (%)
Delarbete I	85	79 (93)	6 (7)
Delarbete II			
Anginpatienter	67	63 (94)	4 (6)
Infarktpatienter	42	42 (100)	0
Delarbete II,IV	123	101 (82)	22 (18)
Delarbete V	112	92 (82)	20 (18)

Kommentar: Patienterna i delarbete I och anginapopulationen i delarbete II representerar en patientgrupp med så svåra symtom att kranskärlskirurgi övervägdes. Under den tid studierna pågick användes arbetsprovet huvudsakligen för värdering av patienternas funktionsnivå och ej för riskbedömning.

Infarktpopulationerna i delarbete II samt III-V rekryterades så brett som möjligt. Symtom på angina pectoris var alltså ej förutsättning för inklusion. Arbete III-V utfördes som en utvidgning av ett Europeiskt forskningssamarbete (European Post-infarction Coronary Surgery Study), där patienter med ST-sänkning ≥ 1 mm vid arbetsprov eller potentiell ischämi i hjärtats framvägg randomiserades till farmakologisk behandling och kranskärlskirurgi respektive farmakologisk behandling enbart. Samtliga patienter skulle därför på klinisk grund anses vara "lämpliga för kranskärlsoperation", dvs inte ha sjukdom som kraftigt förhöjde operationsrisken såsom svår hjärtsvikt, cerebrovaskulär sjukdom eller diabetes mellitus. Både män och kvinnor inkluderades enl. tabell 2.

ARBETS-EKG

Belastningsmodell

Samtliga arbetsprov har genomförts på ergometercykel (AM 368, Siemens-Elema) och arbetsbelastningen ökades stegvis med 10 W per minut (9).

Tabell 3.

Slutpunkt för submaximalt arbetsprov tidigt och submaximal belastningsnivå för sent arbetsprov efter akut hjärtinfarkt.

Hjärtfrekvens,
 > 70% av maximal, åldersrelaterad.
 Belastning
 > 80 Watt.
 Debut av angina pectoris.
 Uttalad trötthet, andnöd eller claudicatio.
 Blodtrycksfall
 ≥ 20 mm Hg.
 Kammartakykardi
 ≥ 3 slag, frekvens > 100 /min.

Det tidiga arbetsprovet efter hjärtinfarkt utfördes enligt en submaximal belastningsmodell med slutpunkterna angivna i tabell 3.

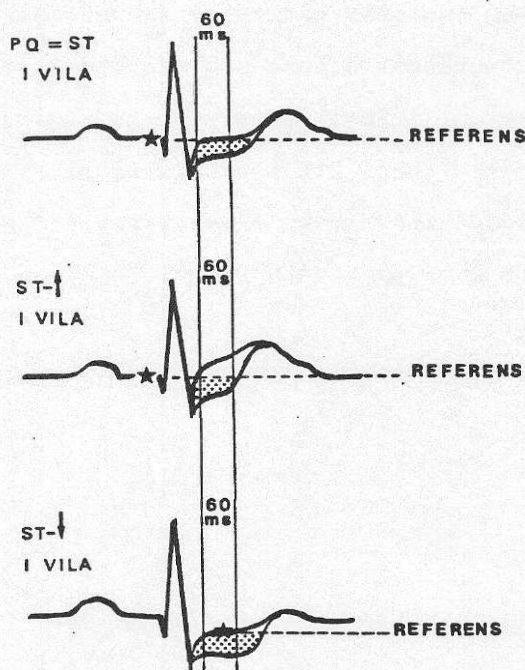
Det sena arbetsprovet efter hjärtinfarkt och samtliga arbetsprov på angina pectoris-patienter genomfördes som ett maximalt, symtombegränsat arbete och avbröts alltså först vid intolerabla symtom, i regel bestående av angina pectoris, dyspné eller allmän trötthet. Ett blodtrycksfall ≥ 20 mm Hg och förekomst av hämodynamiskt betydande arytmi var emellertid också anledning att avbryta arbetsprovet.

EKG

Vid samtliga arbetsprov registrerades sex extremitetsavledningar från proximalt placerade elektroder (10) och sex bröst-huvud-avledningar, CH₁₋₆. Kalibreringen var 0.1 mV = 1 mm. PQ-nivån användes som referens för alla amplitudmätningar och ST-sträckans nivå uppmättes 60 ms (millisekunder) efter QRS-komplexets slut (Figur 1). En ST-sänkning ≥ 1 mm definierades som sänkning från sittande vilovärde till minst 1 mm under PQ-nivån. För patienter med ST-sänkning redan i vila beräknades och angavs den ytterligare ST-sänkning som uppträdde under arbete.

Alla arbetsprov har utförts med datoriserat, medelvärdesberäknat EKG. Även mätningen av ST-amplituden har varit datorstödd (PDP 11/40, Digital corp, ref 11,12).

Figur 1. Mätning av ST-sträckan 60 ms efter QRS. ST- \uparrow = ST-höjning; ST- \downarrow = ST-sänkning.



Kommentar: Arbetsprovsmodeller med belastning som ökar kontinuerligt eller i små steg möjliggör en finare gradering av arbetet. Täta mätvärden (hjärtfrekvens, systoliskt blodtryck, andningsfrekvens, symtomgradering) ökar möjligheterna att jämföra fynd på olika belastningsnivåer och vid olika undersökningstillfällen. Hjärtsjuka individer kan med denna belastningsmodell förmås uppnå en något högre belastningsnivå än om arbetet utförs som ett "steady state"-arbete, där stegen mellan belastningarna är större och tiden på varje belastning är längre. Genom att också hjärtfrekvensen blir något högre uppnås sannolikt en högre syrgaskonsumtion i hjärtmuskeln (13,14) varvid, åtminstone i teorin, möjligheterna att påvisa ischämi ökar.

Den **submaximala belastningsgränsen** vid det tidigare arbetsprovet efter hjärtinfarkt valdes av försiktighetsskäl. Några negativa effekter av dessa tidiga arbetsprov har dock ej rapporterats. I väl selekterade patientmaterial används numera högre belastningsnivåer tidigt efter hjärtinfarkt (15). Arbetsprov har även utförts mycket tidigare, redan på tredje dagen efter infarktinsjuknandet (16).

Den form av **ST-mätning** som här använts beaktar inte eventuell lutning av ST-sträckan. Resultatredovisningen förenklas emellertid och en arbets-inducerad ST-sänkning som är mer än 1 mm 60 ms efter QRS-komplexets slut talar klart för koronarsjukdom (17).

Extremitetsavledningar används rutinmässigt vid registrering av vilo-EKG, men är mindre användbara vid EKG-registrering under pågående arbete eftersom de störs starkt av rörelseartefakter. Proximalt placerade extremitets-elektroder påverkar EKG-mönstret så att den elektriska axeln högerförskjuts och i avledningarna III och aVF kan Q-taggar eventuellt reduceras eller elimineras (18). ST-reaktionen är av mindre amplitud i extremitetsavledningarna än i bröstavledningarna (19). Datorbearbetningen reducerar artefakter i EKG-signalen. Grövre störningar kan dock påverka även det medelvärdesberäknade elektrokardiogrammet, varför EKG-kvaliteten alltid kontrollerades under datorns registreringsperiod, de sista 15 sekunderna på varje belastning.

LÄKEMEDELSBEHANDLING

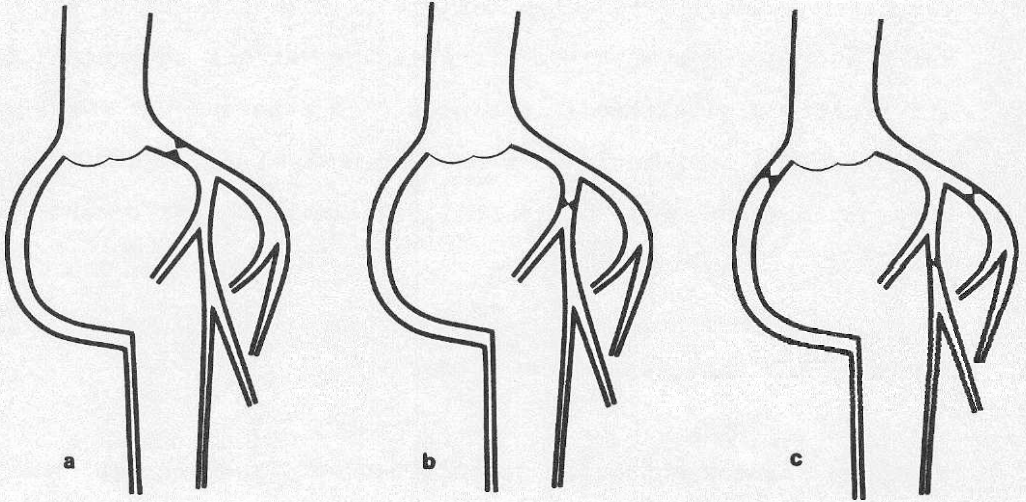
Alla patienter behöll pågående läkemedelsbehandling även på undersökningsdagarna. Enda undantag från denna regel var att patienterna i infarktpopulationen, delarbete II, fick trappa ned eventuell beta-blockerarterapi något. Patienterna i delarbete I och II behandlades regelmässigt med betablockad. 61 av de 123 infarktpatienterna (50%) i delarbete III-IV hade betablockad vid tidigt arbetsprov, 86 (70%) vid sent arbetsprov. - I delarbete I använde 23 patienter (27%) digitalis. Vid tidigt arbetsprov efter hjärtinfarkt (III) stod 20 patienter (16%) på digitalis och denna behandling var oförändrad vid det sena arbetsprovet (IV). Av de patienter som deltog i uppföljningen (V) hade 20 (18%) digitalisbehandling vid tidpunkten för arbetsproven.

Kommentar: Anti-anginös behandling minskar den ischämiska ST-reaktionen under arbete (20,21) medan digitalisbehandling accentuerar ST-reaktionen (22-24). Om betablockad och digitalis ges samtidigt försvagas den digitalisinducerade ST-sänkningen både i vila och arbete (23). Eftersom EKG-effekterna av digoxin kvarstår c:a två veckor var det inte möjligt att utsätta digitalismedicineringen före arbetsprovet. Vad beträffar den anti-anginösa medicineringen avsåg vi att undersöka patienterna under bästa möjliga farmakologiska behandling.

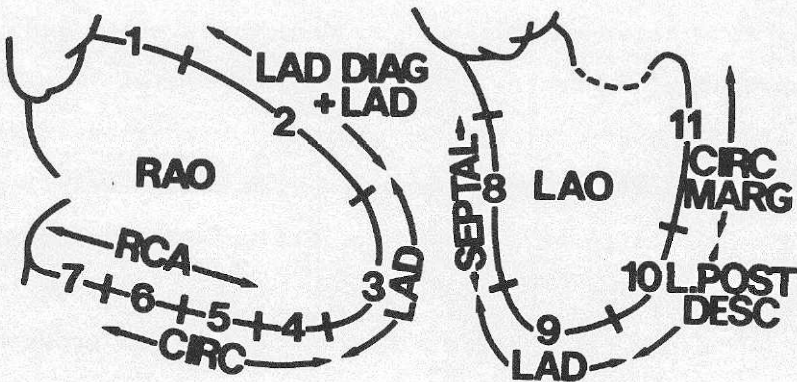
KORONAR- OCH VÄNTERKAMMARANGIOGRAFI

Selektiv koronarangiografi genomfördes enl. Judkins (25) med cineangiografi och bildsekvenser i flera projektioner. En förträngning av kranskärlslumens diameter överstigande 50 procent bedömdes vara av hämodynamisk betydelse. I delarbete III redovisas dock data både för ≥ 50 och ≥ 75 procent förträngning. Proximal (tidig) LAD-förträngning definierades som en betydelsefull ($\geq 50\%$) förträngning av LAD (Left Anterior Descending artery = nedåtstigande grenen av vänster kranskärl) före eller vid avgången av den första stora septala eller diagonala grenen. Förträngning av vänster kranskärls huvudstam klassificerades för sig eller, vid klassifikation i form av två- eller trekärlssjukdom, som betydelsefull proximal LAD och circumflexa-förträngning. Ett kranskärl - höger, LAD eller circumflexa - bedömdes som betydelsefullt förträngt om dess huvudstam eller stora sidogrenar hade ≥ 50 procent lumeninskränkning (Figur 2).

Figur 2. Kritiska kranskärlsförträngningar. a) Förträngning i vänster kranskärls huvudstam; b) Proximal förträngning i vänster nedåtstigande kranskärl (LAD); c) Trekärlssjukdom.



Figur 3. Vänsterkammerangiogrammet indelat i resp. kärls försörjningsområde. LAD = vänster kranskärls nedåtstigande gren. DIAG = Diagonalgren från LAD. SEPTAL = skiljeväggsgren från LAD. CIRC = vänster circumflexa gren. CIRC MARG = obtus marginalgren från circumflexa grenen. L.POST DESC = bakre nedåtstigande grenen från vänster kranskärl. RCA = höger kranskärl. LAD försörjer segment 2,3,8 och 9.



I delarbete II redovisas angiografiska data i form av ett **flödesindex** (coronary flow index). Detta index lägger inte bara vikt vid den tätaste förträngningen utan också vid förekomst av flera förträngningar och påvisat kollateralflöde.

Cine-angiografi av vänster kammare utfördes i två plan, 30° RAO (Right Anterior Oblique) och 60° LAO (Left Anterior Oblique) projektion, varefter segmentell väggrörlighet bedömdes i nio olika myokardsegment (fig 3). Rörligheten klassificerades som normal, hypokinetisk, akinetisk eller dyskinetisk (26,27). Den globala ejektionsfraktionen beräknades från RAO-projektionen med den av Dodge et al (28) angivna area-längd-metoden.

Kommentar: Gränsen för betydelsefull förträngning valdes med utgångspunkt från den Europeiska bypass-studiens resultat (28). Patienter med förträngning $\geq 50\%$ i tre kärl eller två-kärlssjukdom med proximal LAD-förträngning hade i denna studie en sämre prognos än patienter med två-kärlssjukdom utan proximal LAD-förträngning. I Europeiska bypass-studien definierades dock proximal LAD-förträngning som kranskärlsförträngning i LADs första tredjedel. Den definition som använts i föreliggande arbeten ansluter sig i detta hänseende till en klassifikation föreslagen av American Heart Association (26).

Det flödesindex som använts i delarbete II kan sägas vara en teoretisk modell byggd på experimentella data (4). Även ett sådant mått innehåller ett antal approximationer och ger ingen information om anatomisk lokalisering av kranskärlsförändringar.

Myokardsegment med rörelse in mot vänsterkammarkaviteten under systole bedömdes ha antingen normal eller nedsatt (hypokinetisk) väggrörlighet. Sådana väggsegment betraktades som "viabla" och med andra ord ej helt ärrömlade. Väggsegment utan rörelse (akinetiska) eller sådana som visade en utåtriktad rörelse under systole (dyskinetiska) ansågs däremot vara "icke viabla" dvs helt ärrömlade.

UPPFÖLJNING

Patienterna i delarbete I och angina pectoris-patienterna i delarbete II kranskärlsopererades i mycket hög utsträckning på grund av sina symtom och i vissa fall på grund av de koronarangiografiska fynden. Det var därför inte möjligt att följa naturalförloppet av deras sjukdom.

Patienterna som ingår i delarbetena III-V har alla följts polikliniskt i två år av en och samma läkare (JE). Slutstadier för studien var död, ny hjärtinfarkt eller behov av kranskärlsoperation. För samtliga dödsfall har dödsbevis inhämtats liksom obduktionsutlåtande. Dödsfall bland exkluderade patienter har kontrollerats med hjälp av befolkningsregistret och insamling av dödsbevis.

STATISTISKA METODER

Proportioner jämfördes med χ^2 -test eller Fishers exakta test. Fördelningar jämfördes med Students t-test.

Statistisk signifikans ansågs föreligga då $p < 0.01$.

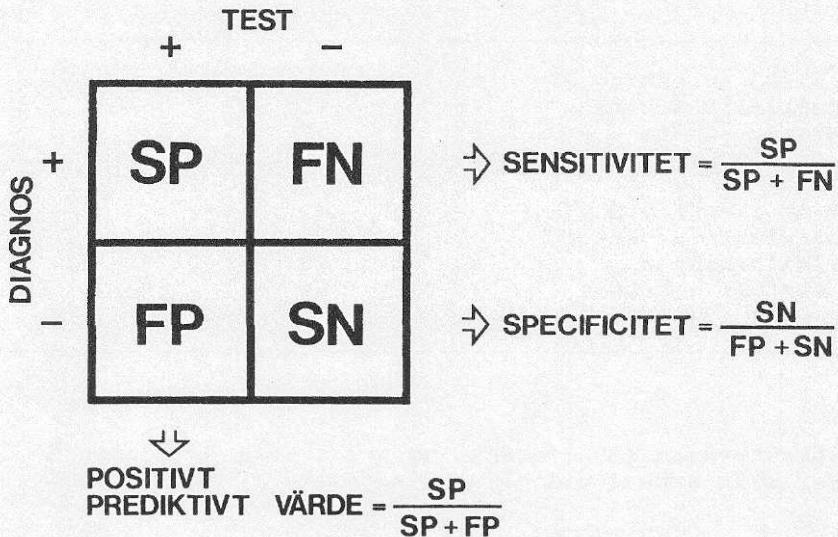
Arbetsprovets diagnostiska värde analyserades i form av sensitivitet, specificitet och prediktivt värde (30) enl figur 4.

RESULTAT**Datoriserat arbets-EKG vid diagnostik av kritiska kranskärlsförträngningar (Delarbete I).**

Amplitud och lokalisation av ST-sänkningar på EKG relaterades till den koronarangiografiska utbredningen av koronar-sjukdomen. EKG-förändringar indikerande proximal LAD-förträngning eller förträngning i vänster kranskärlets huvudstam summeras i tabell 4.

Figur 4. Definition av sensitivitet, specificitet och positivt prediktivt värde.

SP = Sant Positiv, FN = Falskt Negativ, FP = Falskt Positiv, SN = Sant Negativ.



Sensitiviteten var högst vid maximalt arbete, men det prediktiva värdet av ett positivt test och specificiteten var högst på submaximal belastningsnivå (vid debut av bröstsmärta) eller efter arbete. ST-sänkning i avledning I var mer specifik och prediktiv för förträngning i vänster kranskärlets huvudstams eller proximala LAD än för trekärllssjukdom, vilket illustreras i tabell 5. Den högre specificiteten uppnåddes utan påtaglig förlust i sensitivitet.

Tabell 4.

Diagnostiska kriterier för huvudstamsstenos/proximal LAD-förträngning.

ST↓ = ST-sänkning

	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	Positivt prediktivt värde (%)
ST↓ ≥ 1/3 mm avledning I			
Submaximalt arbete	45	90	86
Maximalt arbete	83	77	83
75 s efter arbete	40	94	89
ST↓ ≥ 2 mm i en/flera CH1-6			
Submaximalt arbete	45	87	82
Maximalt arbete	80	68	76
75 s efter arbete	40	94	89

Tabell 5.

Diagnostiskt värde för ST-sänkning ≥ 1/3 mm i avledning I under maximalt arbete vid olika diagnoser.

	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	Positivt prediktivt värde (%)
Huvudstams-/proximal LAD-förträngning (n=40)	83	77	83
Tre-kärllssjukdom (n=25)	68	50	43

Kommentar: Diskriminerande mätvärden har lagts vid 1/2, 1 och 2 mm för bröstavledningarna, 1/3 mm för extremitetsavledning I. Dessa värden grundar sig på en analys av mätvärdena i figur 5 och 6, (I). Ett datoriserat EKG är närmast en förutsättning för mätning av så små EKG-förändringar under pågående arbete, då speciellt extremitetsavledningarna störs av artefakter. I det datoriserade EKG-systemet registreras avledning I och II och från dessa avledningar beräknas övriga extremitetsavledningar.

Exempel:

$$I = II - III$$

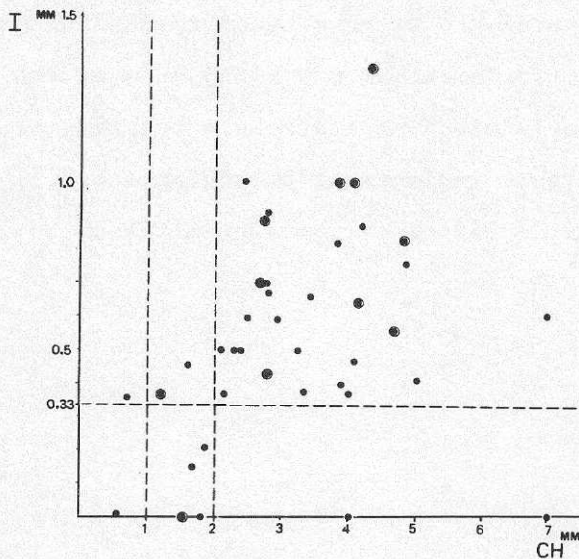
$$aVL = II/2 - III$$

I aVL sågs endast små förskjutningar av ST-amplituden, sannolikt beroende på en svag vektor framåt vänster och starkt reciprokt inflytande från inferiora avledningar.

Datoriserat arbetsprov bland patienter med angina pectoris eller hjärtinfarkt (Delarbete II).

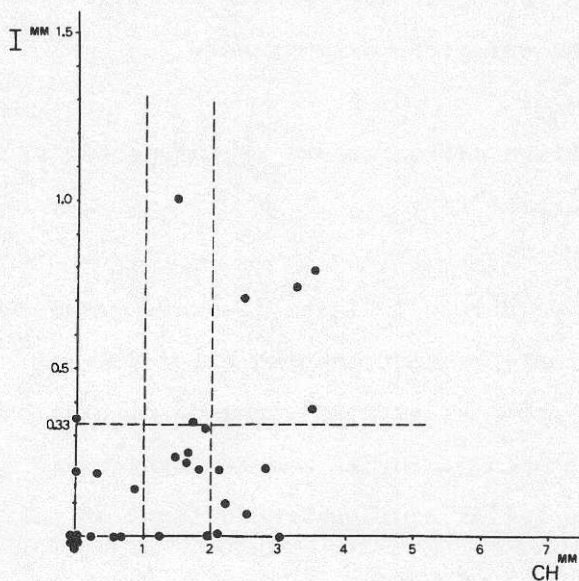
De EKG-kriterier, som i delarbete I visats indikera huvudstamsförträngning, proximal LAD-förträngning eller tre-kärlssjukdom studerades prospektivt i en liknande population angina pectoris-patienter och jämfördes med EKG-fynden vid motsvarande koronarangiografisk sjukdomsutbredning i en post-infarktpopulation.

Figur 5. ST-sänkningar i avledning I resp. CH-avledningar för patienter med förträngning i vänster kranskärlets huvudstam eller tidigt i LAD.



ST-DEPRESSION DURING MAXIMAL EXERCISE IN LEAD I/CHEST (CH) LEADS
IN 40 PATIENTS WITH >50% STENOSIS OF MAIN LCA/PROX. LAD.
PATIENTS WITH α_{V_2} NOT INCLUDED. —●— MLCA LESION.

Figur 6. ST-sänkningar för patienter utan proximal förträngning.



ST-DEPRESSION DURING MAX. EXERCISE IN LEAD I/CHEST LEADS (CH)
IN 31 PATIENTS WITHOUT SIGNIFICANT ($\leq 50\%$) STENOSIS OF MLCA/PROX. LAD.
PATIENTS WITH α_{V_2} NOT INCLUDED

Tabell 6.

Diagnostik av kritisk koronarsjukdom (förträngning i vänster kranskärlets huvudstam, trekärllssjukdom eller proximal LAD-förträngning) hos angina pectoris- resp infarkt-patienter.

	Sensitivitet %	Specifitet %	Positivt prediktivt värde (%)
Angina-patienter			
ST-sänkning $\geq 1/3$ mm (I)	42	68	85
ST-sänkning ≥ 2 mm (CH)	81	68	83
Infarkt-patienter			
ST-sänkning $\geq 1/3$ mm (I)	29	76	50
ST-sänkning ≥ 2 mm (CH)	50	76	64

I: Extremitetsavledning I, CH: någon bröstavledning CH₁₋₆

Tabell 7.

Identifiering av patienter med flödesindex < 0.4.

	Sensitivitet %	Specifitet %	Positivt prediktivt värde (%)
Angina-patienter			
ST-sänkning $\geq 1/3$ mm (I)	88	79	92
ST-sänkning ≥ 2 mm (CH)	76	71	89
Infarkt-patienter			
ST-sänkning $\geq 1/3$ mm (I)	47	94	88
ST-sänkning ≥ 2 mm (CH)	53	81	73

(I): Extremitetsavledning I, (CH): Någon bröstavledning CH₁₋₆

Vid urvalet av infarktpatienterna hade ingen hänsyn tagits till förekomsten av eller svårighetsgraden av angina pectoris. I tabell 6 summeras det diagnostiska värdet av ST-sänkning $\geq 1/3$ mm i avledning I eller ≥ 2 mm i någon bröstavledningarna. Även om det prediktiva värdet och specificiteten var hög i infarktmaterialen var sensitiviteten klart lägre.

Den ischämiska ST-reaktionen jämfördes också med en mera detaljerad bedömning av koronarcirkulationen (coronary flow index). Bland såväl angina pectoris-patienter som infarktpatienter var ST-sänkningen bättre relaterad till flödesindex än till den mer översiktliga bedömningen av koronarangiografien (Tabell 7).

Kommentar: I regel diskuteras koronarsjukdomens utbredning i termer av en-, två- eller tre-kärlssjukdom. Detta förenklar såväl bedömningen som jämförelsen mellan olika material. Den förenklade bedömningen är också bättre anpassad till kirurgiska aspekter, där frågeställningen är vilka kärl som skall opereras.

De angina pectorispatienter som undersökts i delarbete I och II hade svåra kärlkrampssymtom. Material omfattande även patienter med lätta symtom eller helt asymtomatiska individer talar för att ischämiska ST-sänkningar även i dessa fall är relaterade till svår kranskärlssjukdom och försämrad prognos (30-33).

Korrelation mellan koronarangiografi efter akut hjärtinfarkt och submaximalt arbets-EKG före utskrivningen från sjukhus (delarbete III).

Alla patienter (123) som genomgått submaximalt arbetsprov före hemgång från sjukhuset och sedan koronarangiograferats inkluderades. Patienter med ett positivt arbets-EKG (≥ 1 mm ST-sänkning) hade oftare flerkärlssjukdom (80 vs 47%, $p=0.001$) och LAD-förträngning $\geq 75\%$ (87 vs 62%, $p=0.003$) inklusive proximal sådan (58 vs 29%, $p=0.002$).

Nittiotre procent av patienterna med positiv EKG-reaktion hade normal eller hypokinetisk väggrörlighet i minst ett myokardområde försörjt av ett kärl som var förträngt $\geq 75\%$. Av patienter som inte hade positiv EKG-reaktion hade 63% motsvarande koronarangiografiska fynd ($p = 0.001$).

Vänsterkammarens globala ejektionsfraktion skilde sig inte mellan patienter med positivt eller negativt arbetsprov.

Koronarangiografi efter hjärtinfarkt. Jämförelse med tidigt och sent arbetsprov (delarbete IV).

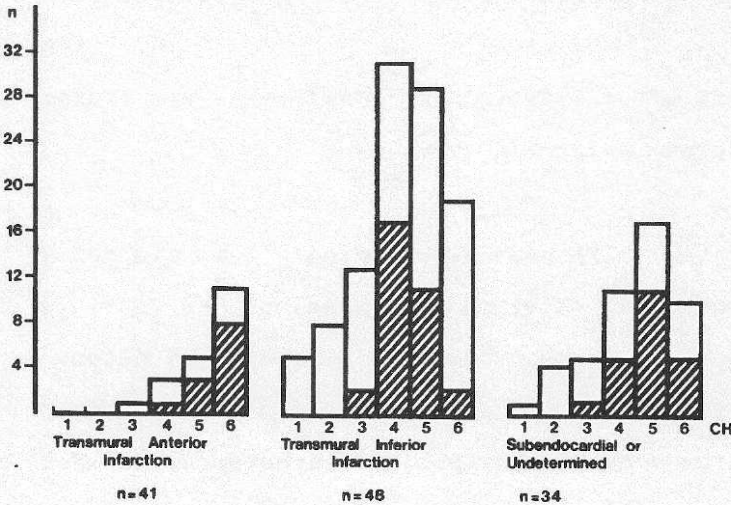
Fyrtiofem patienter (37%) hade ST-sänkning ≥ 1 mm vid det tidiga arbetsprovet, 30 (24%) på submaximal och 66 (54%) på maximal nivå av det sena arbetsprovet. Reproducerbarheten framgår av figur 7.

Av de 45 patienter som hade ett positivt arbetsprov vid det tidiga testet, hade 21 (47%) positiv EKG-reaktion på motsvarande nivå vid det sena arbetsprovet och 39 (87%) på maximal belastning.

Figur 7. Reproducerbarhet av ST-sänkning ≥ 1 mm (ST- \downarrow) och angina pectoris (AP). ST- \downarrow only, AP only = enbart ST-sänkning resp. angina pectoris. NO ST \downarrow , No AP = ingen ST-sänkning resp. ingen angina pectoris. Identiska fynd i skuggat område.

		SENT ARBETS PROV SUBMAXIMALT				SENT ARBETS PROV MAXIMALT					
		ST \downarrow only	AP + ST \downarrow	AP only	No AP No ST \downarrow	Sum	ST \downarrow only	AP + ST \downarrow	AP only	No AP No ST \downarrow	Sum
TIDIGT ARBETS PROV	ST \downarrow only	12	4	1	17	34	19	12	1	2	34
	AP + ST \downarrow	1	4	4	2	11	3	5	3	0	11
	AP only	1	1	7	4	13	0	6	7	0	13
	No AP No ST \downarrow	6	1	5	53	65	17	4	6	38	65
	Sum	20	10	17	76	123	39	27	17	40	123

Figure 8. Fördelning av ST-sänkning ≥ 1 mm vid sent, maximalt arbetsprov. Hela stapeln anger det antal tillfällen resp. avledning visat ST-sänkning ≥ 1 mm, fylld stapel de tillfällen resp. avledning haft mest uttalad ST-sänkning.



Tjugofyra patienter (20%) fick angina pectoris vid det tidiga arbetsprovet. Av dessa fick 16 (67%) angina också på submaximal belastning vid det sena arbetsprovet och 21 (88%) vid maximalt arbete.

Oavsett reproducerbarheten indikerade ett positivt arbetsprov svår kranskärlssjukdom: trekärlssjukdom eller tvåkärlssjukdom med proximal LAD-sjukdom (IV, tabell 4).

Infarktlokaliseringen påverkade fördelningen av ST-sänkningen så att patienter med transmural framväggsinfarkt oftare hade sin ST-sänkning lateralt, ut mot CH_6 , och patienter med transmural inferior infarkt oftare hade ST-sänkning i CH_4 (fig 8). Valet av EKG-avledningar påverkade också arbetsprovets sensitivitet. Vid det tidiga arbetsprovet hade 45 patienter (37%) ST-sänkning ≥ 1 mm i minst en avledning i ett 12-avlednings-EKG, medan 32 (26%) hade ST-sänkning mer än 1 mm i CH_5 .

Sextiotre av 96 patienter (66%) med bevarad systolisk väggrörlighet i LADs kärlområde hade positiv EKG-reaktion vid ett maximalt arbetsprov, medan tre av 27 patienter (11%) med akinesi eller dyskinesi i samma område hade positiv EKG-reaktion ($p < 0.001$).

Kommentar: På submaximal belastningsnivå var reproducerbarheten relativt låg. I tabell 8 jämförs våra resultat med fynden i tre andra studier, där arbetsprov utförts vid jämförbara tidpunkter efter hjärtinfarkten (35-37). I dessa arbeten är reproducerbarheten tämligen lika vad beträffar angina pectoris (55-67%).

Skillnaderna är större vad ST-reaktionen beträffar (47-82%). Den bättre reproducerbarhet som noteras i Handlers material förklaras sannolikt av att belastningen vid det sena arbetsprovet var högre jämfört med det tidiga arbetsprovet och också jämfört med övriga studier.

När angina och ST-fynd undersöktes vid en uppnådd hjärtfrekvens eller hjärtfrekvens-blodtrycksprodukt som var lika vid tidigt och sent arbetsprov var reproducerbarheten inte bättre än vid arbetsprovens förutbestämda submaximala slutpunkter.

"Träningsseffekt" eller påbörjad beta-blockadbehandling (25 patienter) torde alltså inte kunna förklara den låga reproducerbarheten. Den beror ej heller på dygnsvariabilitet (38,39) eftersom alla patienter undersöktes vid samma tid, 07.30 - 08.30. Andra förklaringar till avvikande resultat mellan ett tidigt och sent utfört arbetsprov efter hjärtinfarkt kan vara rekanalisering, kollateralutveckling och infarktläkning, processer som sannolikt är mycket påtagliga i det aktuella postinfarktskedet.

Tabell 8.

Reproducerbarhet av tidigt och sent arbetsprov.

		Ejdeback(IV) Senaratne (34) Handler (35) Starling (36)		
Antal patienter	123	496	55	70
Typ av arbetsprov	Submaximalt	maximalt	maximalt	submaximalt
Slutbelastning eller sluttid tidigt/sent	80/80 W	70/73 W	8.4/15.3 min	7.1/9.9 min
Angina tidigt	27	53	10	15
Angina sent	24	65	20	21
Angina tidigt* och sent	16 (67%)	29 (55%)	6 (60%)	9 (60%)
ST- tidigt	45	125	22	15
ST- sent	30	104	25	21
ST- tidigt** och sent	21 (47%)	73 (58%)	18 (82%)	9 (60%)

* Inom parentes anges andelen patienter med angina (*) resp ST-
 ** sänkning (ST-↓)(**) vid tidigt arbetsprov

Prognostisk betydelse av koronarangiografi och arbets-EKG efter hjärtinfarkt (delarbete V).

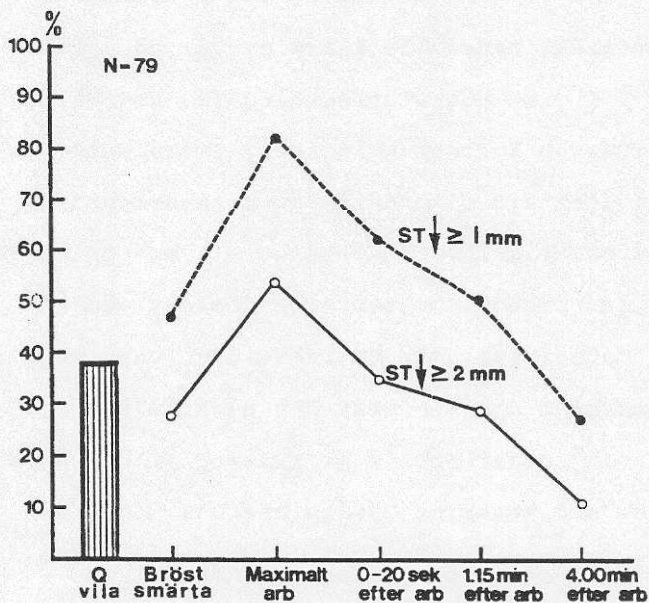
Av de 123 patienter som studerats i delarbete III och IV kranskärlsopererades 11 som ett led i ett Europeiskt forskningssamarbete, varför spontanprognosen endast kunnat följas för övriga 112 individer (Tabell 1). Slutstadier för studien var död, ny hjärtinfarkt eller behov av kranskärlsoperation. Fyra patienter (4%) dog under två års uppföljning och fem (4%) fick ny hjärtinfarkt. 23 patienter (21%) kranskärlsopererades, varav 18 för invalidiserande angina pectoris och fem för förträngning i vänster kranskärls huvudstam. Ett positivt arbetsprov kunde ej prediktera ett framtida behov av kranskärlsoperation, död eller ny hjärtinfarkt. Större delen (13/20, 65%) av de patienter som fick angina pectoris vid det tidiga arbetsprovet blev dock senare i behov av en kranskärlsoperation. Vid det senare arbetsprovet utvecklade 41 patienter bröstsmärta och av dessa koronaropererades 21 (51%). Detta innebär att 13 (56%) av de patienter som behövde kranskärlsoperation identifierades vid det tidiga arbetsprovet och 21 (91%) vid det sena, maximala arbetsprovet.

ALLMÄN DISKUSSION

Den ischämiska ST-sänkningen

Myokardischämi uppträder när syrgaskonsumtionen i hjärtat är större än tillgången på syrgas. Vid ansträngning ökar syrgaskonsumtionen i relation till stegringen av hjärtfrekvens och systoliskt blodtryck (13,14). Vid ett maximalt arbete måste blodflödet i kransartärerna öka flerfaldigt för att tillgodose myokardiets ökade syrgasbehov. Kranskärlsförträngningar utövar därför sin mest ogynnsamma effekt på myokardiets syretillförsel vid ett hårt arbete då syrgaskonsumtionen är som störst och kravet på ett stort kranskärlsblodflöde är som mest uttalat. Högsta möjliga stegring av hjärtfrekvens och systoliskt blodtryck är därför en förutsättning för ett optimalt utbyte av ett arbetsprov, vilket illustreras av resultaten i delarbete I (fig 9).

Figur 9. ST-sänkningar under och efter ett maximalt, symtombegränsat arbetsprov.



Vid debut av bröstsmärta (på submaximal arbetsnivå) hade c:a hälften av de berörda patienterna ST-sänkningar ≥ 1 mm, dvs av en omfattning som i de flesta arbeten bedöms vara kliniskt betydelsefull. När arbetsprovet fick fortsätta tills patienterna upplevde bröstsmärtorna som outhärdliga uppnådde hela 82% betydelsefulla ST-sänkningar. Ett maximalt arbetsprov är också av betydelse för utveckling av "uttalade" ST-sänkningar. Dessa är väsentliga för en analys av kranskärlssjukdomens utbredning (Se vidare nedan).

Betydelsen av ett maximalt arbete illustreras också i infarktmaterialiet, delarbete IV. På det sena arbetsprovets förutbestämda, submaximala belastningsnivå hade 29 procent av patienterna utvecklat betydande symtom och därvid hade endast 24 procent av dem ST-sänkningar ≥ 1 mm. Vid maximal belastning dvs när alla patienter nått sin symtomgräns, hade andelen individer med ST-sänkning ≥ 1 mm ökat till mer än det dubbla, nämligen 54 procent.

Patienterna i delarbete I (angina pectoris) och patienterna i delarbete IV (post infarkt) hade alla klara symtom på koronar hjärtsjukdom, vilken i mycket hög utsträckning (93 vs 98%) verifierats vid genomgången koronarangiografi. Trots detta var arbetsprovets sensitivitet vid diagnostik av koronarsjukdom mycket olika i de två materialen. ST-sänkning ≥ 1 mm uppträdde hos 82 procent av angina pectorispatienterna jämfört med 54 procent i postinfarktmaterialiet. Att ST-reaktionen varierar hos patienter som genomgått hjärtinfarkt har beskrivits tidigare (40,41). ST-sänkning under arbete är framför allt mindre frekvent hos patienter med anterior Q-vågsinfarkt.

Ytterligare en faktor av betydelse för arbetsprovets möjligheter att påvisa ischämi är antalet EKG-avledningar och deras placering. Den EKG-avledning som vanligen anges ha störst sensitivitet och mest påtaglig ST-sänkning är den med en explo-derande elektrod i V_5 -position och en referenselektrod vid manubrium sterni eller under höger nyckelben. CH_5 har också hög sensitivitet (42). Efter genomgången transmural infarkt (Q-vågsinfarkt) förskjuts ST-reaktionen så att en eventuell ST-sänkning uppträder ut mot CH_6 efter transmural framväggsinfarkt, in mot CH_3 efter transmural inferior infarkt (figur 8). Detta får betydelse om endast ett fåtal EKG-avledningar används. Om vilo-EKG visar Q-vågor i avledningarna V_{2-3} bör en elektrodposition till vänster om V_4 användas. Finns Q-vågor i avledningarna III-aVF föredras däremot ett elektrodläge till höger om V_5 .

Belastningsgrad och infarktlokalisering har alltså betydelse för utveckling av ST-sänkningar under arbete, vilket sannolikt beror på varierande patofysiologiska förutsättningar för ischämi. En sådan förutsättning är hämodynamiskt betydelsefulla kranskärlförträngningar, men det förefaller också väsentligt att det finns viabel, dvs icke nekrotisk, hjärtmuskulatur i de berörda kärlens försörjningsområden. I delarbete III hade 93 procent av patienterna med ST-sänkning ≥ 1 mm kombinationen minst ett kranskärl förträngt och viabel hjärtmuskel i kärlets försörjningsområde. Patienter som inte utvecklade ST-sänkningar hade i betydligt mindre omfattning (63%, $p = 0.001$) motsvarande patofysiologiska underlag för myokardischämi. I synnerhet var ST-sänkning ≥ 1 mm ovanlig bland patienter med akinesi eller dyskinesi i hela LADs försörjningsområde (11%). När LADs försörjningsområde hade en

åtminstone delvis bevarad väggrörlighet förelåg hos en majoritet av patienterna (66%) ST-sänkning ≥ 1 mm vid maximalt arbete (IV).

Lokalisation av kranskärlsförträngningar

Kranskärlens anatomi varierar påtagligt mellan olika individer. Att lokalisera kranskärlsförträngningar med ledning av EKG eller isotopundersökningar är följaktligen komplicerat och en mer preciserad och detaljerad bedömning är ofta ej genomförbar. Lokalisationen av ST-höjningar på EKG under pågående bröstsmärta kan indikera ischämi i hjärtats framvägg, försörjd av LAD, eller dess bakvägg, vanligen försörjd av höger kranskärl. I c:a 15 procent av fallen försörjes dock hjärtats bakvägg av vänster kranskärls circumflexa gren och dessutom förekommer s.k balanserade system där såväl vänster som höger kranskärl bidrager till blodförsörjningen.

Nyttillkomna T-vågsinverteringar i vilo-EKG under infarcering eller ischämi kan användas för att lokalisera nivån av kranskärlsförträngningar inom LAD (43). Kombinerade EKG-förändringar i I, aVL och bröstavledningarna indikerar proximal LAD-stenos. Om däremot förändringarna enbart omfattar bröstavledningarna talar detta för en distalt belägen LAD-förträngning.

I delarbete I diskuteras möjligheten att vid provocerad myokardischämi identifiera patienter med proximal LAD-förträngning med ledning av EKG-förändringarnas amplitud och lokalisation. En ST-sänkning $\geq 1/3$ mm i avledning I t.ex är mer prediktiv för förträngning i vänster kranskärls huvudstam

eller proximala LAD (83%) än för trekärlssjukdom (43%). Om det på vilo-EKG finns tecken på en transmural framväggsinfarkt (Q-vågor) minskar dessa kriteriers sensitivitet avsevärt. Specificiteten är dock fortfarande hög (II,IV). Högradig ST-sänkning (≥ 2 mm) indikerar bland postinfarktpatienter mycket specifikt svår koronarsjukdom, men sensitiviteten är mycket låg (IV). Känligare diagnostiska kriterier, dvs kriterier med högre sensitivitet, måste därför användas för infarktpatienter och vid submaximalt arbete. Redan en ST-sänkning ≥ 1 mm indikerar två-kärlssjukdom med proximal LAD-förträngning eller tre-kärlssjukdom.

Andra författare har inriktat sig på att diagnosticera en-, två- eller trekärlssjukdom utan närmare specifikation av vilket eller vilka kranskärl som är engagerade (31,44). De har använt hjärtfrekvensrelaterade ST-mått och funnit en god diskriminering mellan olika omfattning av kranskärlssjukdomens utbredning. I dessa studier har man inte i detalj värderat betydelsen av proximala eller distala förträngningar. Inte heller har man vägt in betydelsen av postinfarktförändringar på vilo-EKG. Resultaten motsäger dock inte de aktuella resultaten - en mer utbredd kranskärlssjukdom ger mer uttalade och tidigare uppträdande ST-sänkningar.

EKG-förändringar är bättre relaterade till koronarangiografiska fynd om kranskärlsförändringarnas sammanlagda hämodynamiska betydelse värderas mer detaljerat t.ex med ett flödesindex (II). Detta index markerar dock ingen lokalisering av kranskärlsförändringarna utan ger närmast en summering av det totala patofysiologiska underlaget för ischämi.

I andra arbeten utförda med mappingteknik, dvs ett mångfald EKG-avledningar, har påvisats ett samband mellan ischämiska områden på EKG och koronarangiografiska fynd (45-47). Denna teknik är emellertid tekniskt komplicerad och är i nuvarande utformning ej användbar i vanlig sjukvårdsrutin.

Kardioangiografiska förändringar och prognos

Prognosen vid koronarsjukdom är väl relaterad till krankärlsförändringarnas utbredning och störningar av vänsterkammarfunktionen. Förträngning av vänster kranskärlets huvudstam är belastad med en årlig mortalitet om 13-22% (48,49). I tidiga arbeten (50,51) anges att trekärlssjukdom belastas av en årlig mortalitet om c:a 10 procent, medan motsvarande proportion är 7 procent för tvåkärlssjukdom och 3 procent för enkärlssjukdom. Senare studier rapporterar emellertid lägre mortalitets-siffror - trekärlssjukdom 6 procent, tvåkärlssjukdom 4 procent (52,53). Prognosen påverkas ogynnsamt av nedsatt vänsterkammarfunktion (53,54) och eventuell förekomst av proximala förträngningar (54,55).

Den proximala LAD-förträngningens speciella betydelse har poängterats i flera arbeten. Bland patienter som överlevt ett kammarflimmer (56) är proximal LAD-förträngning vanlig och även i postmortem-material, inkluderande plötsligt avlidna patienter, är patienter med proximal LAD-sjukdom överrepresenterade (57). Förekomsten av en proximal LAD-förträngning är dessutom en starkare prediktor för dålig prognos än tidiga förträngningar i övriga kärl (58).

En majoritet av de patienter som efter infarkten får angina pectoris, ny infarkt eller senare avlider har minst ett viabelt, men hotat myokardsegment (59). Patienter med proximal LAD-förträngning och viabelt myokard i LADs försörjningsområde behöver också oftare kranskärlsoperation än patienter med akinesi eller dyskinesi i LAD-området (V).

Arbetsprovets prognostiska värde

Överlevnaden för patienter med koronarsjukdom och ST-sänkning under arbete är försämrade (60-63) och särskilt dålig är prognosen hos patienter med svår koronarsjukdom. Symtombilden tycks däremot inte ha någon stark prognostisk innebörd annat än vid särskilt frekventa (64) eller accelerande (32) kärlkrampsbesvär. Tyst ischämi, dvs ST-sänkning utan bröstsmärta har rapporterats vara lika prognostiskt ogynnsamt som symptomatisk koronarsjukdom (32-34).

Föreliggande undersökning påvisar inte någon skillnad i mortalitet eller reinfarktfrekvens vid jämförelse mellan patienter med och utan ST-sänkning ≥ 1 mm vid arbetsprov efter hjärtinfarkt (V). Flera faktorer kan ha bidragit till detta utfall t.ex kan den studerade populationen tänkas bestå av en starkt selekterad, relativt begränsad grupp av lågriskindivider. Selektionen av patienter "lämpliga för koronar bypass-operation" har inneburit att ett antal patienter med dålig prognos exkluderats och två-årsmortaliteten bland dessa är hög - 30 procent (V). Den inkluderade patientgruppen har en mycket låg två-årsmortalitet om 4 procent. Med hänsyn till detta kan möjligheten av ett typ II-fel inte uteslutas. Arbetsprovet skulle alltså kunna ha ett prognostiskt värde i en större

population eller i en population där individer med högre risk inkluderats.

I litteraturen finns motstridiga uppgifter om postinfarkt-arbetsprovets prognostiska värde. Ett antal jämförbara studier är uppställda i tabell 9, där de indelats i två grupper: Grupp A omfattar studier som visat en ökad ett-årsmortalitet för patienter med positivt arbetsprov (ST-sänkning ≥ 1 mm, (65-67), grupp B innehåller studier som inte kunnat påvisa ett sådant samband (68-71).

Samlade data från grupp A visar en generell ett-årsmortalitet om 9 procent, för patienter med positivt arbetsprov 19 procent. Den generella mortaliteten i grupp B är betydligt lägre. Det är sannolikt att selektionen av patienterna haft betydelse, men man finner också en skillnad i den fortsatta behandlingen av patienterna. I grupp A behandlades 25 procent av patienterna med beta-blockerare, i grupp B 37 procent, ($p < 0.001$), medan andelen patienter som kranskärlsopererats var relativt lika (9 vs 11%, n.s.). Det är möjligt att sådana skillnader i behandlingrutiner haft betydelse för den fortsatta överlevnaden eftersom beta-blockad dokumenterats minska mortalitet och reinfarktfrekvens efter hjärtinfarkt (72-74) och koronaroperation påverkar prognosen vid svår kranskärlssjukdom (60,61).

Tabell 9.

Samband mellan positivt arbetsprov (SI-sänkning ≥ 1 mm) och ett-års mortalitet.

	Alla patienter		Positivt arbetsprov		Negativt arbetsprov		Betablockerar-behandling		Kranskärns-operation	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
GRUPP A										
Jespersen (65)	126	9 (7)	46	6 (13)	80	3 (4)	25	(20)	1	(1)
Waters (66)	225	25 (11)	69	16 (23)	156	9 (6)	71	(32)	36	(16)
Smith (67)	62	5 (8)	20	4 (20)	42	1 (2)	7	(11)	0	(0)
Samlade data	413	39 (9)	135	26 (19)	278	13 (5)	103	(25)	37	(9)
GRUPP B										
Fioretti (68)	300	20 (7)	117	8 (7)	183	12 (7)	139	(46)	24	(8)
Defeyter (69)	179	6 (3)	91	4 (4)	88	2 (2)	96	(54)	24	(13)
Williams (70)	182	12 (7)	85	3 (4)	97	9 (9)	44	(24)	24	(13)
Krone (71)	667	32 (5)	167	7 (4)	500	25 (5)	207	(31)	75	(12)
Samlade data	1328	70 (5)	460	22 (5)	868	48 (6)	486	(37)	147	(11)

I den här aktuella studien behandlades 70 procent av patienterna med beta-blockerare och 21 procent kranskärlsopererades, vilket är en hög frekvens jämfört med ovan relaterade studier. Denna skillnad i behandling kan, tillsammans med urvalet, vara förklaring till en generellt sett hög överlevnad och effekten av behandling kan ha varit särskilt påtaglig i patientpopulationen med ischämiskt arbetsprov.

Arbets-EKG efter hjärtinfarkt

En genomgången hjärtinfarkt påverkar ST-reaktionen under arbete. Svår koronarsjukdom kan föreligga hos patienter som genomgått en framväggsinfarkt med Q-vågsutveckling även vid utebliven ST-sänkning (IV). Vid vänsterkammaraneurysm är ST-sträckan i området motsvarande infarkten ofta förhöjd redan i vila (75) för att under arbete höjas ytterligare (6).

En sänkning av ST-sträckan ≥ 1 mm vid ett arbetsprov efter genomgången hjärtinfarkt indikerar svår koronarsjukdom - tvåkärllssjukdom med proximal LAD-förträngning eller trekärllssjukdom. Flera arbeten har påvisat samband mellan positivt arbetsprov och svår koronarsjukdom (69,76-79). Sambandet mellan tidig förträngning av LAD och EKG-reaktionen har dock ej diskuterats i dessa arbeten. Ett positivt arbetsprov är också ett tecken på betydande förträngning i ett kranskärl som försörjer ett viabelt myokard (III). Detta gäller särskilt inom LAD-området. Ett positivt arbetsprov bör därför föranleda ställningstagande till ytterligare farmakologisk eller kirurgisk behandling. Beta-blockad förbättrar prognosen efter hjärtinfarkt, vilket synes vara av speciell betydelse vid svår koronarsjukdom (80). Även kranskärlskirurgi förbättrar över-

levnaden bland patienter med svår kranskärlssjukdom. En sådan effekt är dock ej rapporterad specifikt för patienter som överlevt hjärtinfarkt. Det prognostiska värdet av koronarkirurgi har inte heller utretts tillräckligt bland patienter med tyst ischämi.

Större delen av de patienter som fick kärlekskrampssmärta vid det tidiga arbetsprovet blev senare i behov av kranskärlskirurgi. Det är därför möjligt att mycket snart efter hjärtinfarkten identifiera en patientgrupp med stort framtida operationsbehov. Ett positivt arbetsprov på låg belastningsnivå (I,III,IV), uttalad ST-sänkning (IV), tidigt uppträdande angina (III,IV), låg fysisk prestationsförmåga (70,81) och hypotensiv blodtrycksreaktion (61,71) är andra prognostiskt ogynnsamma arbetsprovfynd som stärker indikationen för snar och effektiv behandling.

Klinisk tillämpning: Den första tiden efter akut hjärtinfarkt är den mest kritiska och därför bör adekvat behandling inte fördröjas. **Det tidiga arbetsprovet** har här sitt klara värde. Ett positivt arbetsprov efter hjärtinfarkt indikerar svår koronarsjukdom, vilket bör beaktas vid valet av behandling. Vidare finns det ett stort behov av kranskärlsoperation bland de patienter som utvecklar angina pectoris vid det tidiga arbetsprovet.

Det sena arbetsprovet bekräftar i regel resultatet vid det tidiga arbetsprovet men ger också en mer komplett bedömning av fysisk prestationsförmåga, anginatröskel, blodtrycksutveckling och ischämiska EKG-förändringar.

ALLMÄN SAMMANFATTNING OCH SLUTSATSER

Det kardioangiografiska underlaget för arbetsprovocerad, ischämisk ST-sänkning har undersökts bland patienter med symtomatisk kranskärlssjukdom.

Bland patienter med svår kärlkramp indikerar en ST-sänkning ≥ 2 mm under arbete förträngning i vänster kranskärls huvudstam eller tidigt i dess främre nedåtstigande gren. Ischämiska ST-sänkningar i avledning aVL och I är av låg amplitud och redan en ST-sänkning $\geq 1/3$ mm i avledning I pekar på svår kranskärlssjukdom. ST-sänkningar som uppträder på låg belastning eller kvarstår efter arbete är mer specifika, men har lägre sensitivitet än motsvarande EKG-förändringar vid maximalt arbete.

Efter hjärtinfarkt indikerar redan låggradiga ST-sänkningar (≥ 1 mm) svår kranskärlssjukdom, i synnerhet om de uppträder på låg belastning. Ischämiska ST-sänkningar är också ovanligare bland hjärtinfarktpatienter än bland angina pectoris-patienter. Detta gäller i synnerhet för patienter som genomgått transmural framväggsinfarkt och där vänsterkammarens framvägg och skiljevägg är helt orörliga vid angiografi. Även om ett ischämiskt arbetsprov efter hjärtinfarkt identifierar patienter med svår kranskärlssjukdom har föreliggande arbete inte kunnat påvisa någon försämrad överlevnad i denna patientgrupp. De patienter som vid arbetsprov efter hjärtinfarkt får kärlkrampsbesvär har i regel svår kranskärlssjukdom och behöver ofta kranskärlsoperation inom de närmaste två åren.

EFTERTAL

I första hand vill jag tacka Professor Per Björntorp och medicinska kliniken I, Sahlgrenska sjukhuset, som ställt resurser till förfogande för detta projekt.

Därutöver vill jag rikta ett varmt tack till ett stort antal personer som bidragit till detta arbetes genomförande: Professor Ed Varnauskas, kardiologsektionens chef, min handledare har initierat arbetet och gett konstruktiv kritik.

Ass. Professor Larry Griffith, Johns Hopkins Universitet, Baltimore, USA har stimulerat såväl tanke som arbete.

Docent Thorwald Bjurö, Klinisk fysiologiska institutionen samt civilingenjörerna Karl Johan Falk och Jan Erik Angelhed, Chalmers Universitet, Göteborg har bistått med dator-EKG och berikande diskussioner.

Docent David Sclossman, Docent Kjell Selin och Dr Jan Wallin har tillsammans med Larry Griffith röntgat kranskärl och granskat alla filmer.

Sekreterarna Gitt Åkerström, Nancy Grap och Madelaine Gustafson har skrivit manuskripten och Östen Karlsson ritat bilder.

Läkarkollegorna vid Kardiologsektionen, Klinisk fysiologiska laboratoriet har bidragit med stort kunnande och stimulerande diskussioner och övrig personal har ställt upp med yrkesskicklighet och hjälpsamhet.

Ett stort antal patienter har aktivt bidragit till forskningen och blivit mina vänner.

Arbetet har fått ekonomiskt stöd från Hjärt-Lungfonden och Kärnsjukhusets Hjärtfond, Skövde.

LITTERATUR

1. Bousfield G. Angina pectoris: Variations in electrocardiogram during paroxysm. *Lancet*, ii, 1918;547-459.
2. Wegria R, Segers M, Keating RP. Relationship between the reduction in coronary flow and the appearance of electrocardiographic changes. *Am Heart J*, 1949;38:90.
3. Cannon PJ, Weiss MB, Sciacca RR: Myocardial blood flow in coronary artery disease: studies at rest and during stress with inert gas washout techniques. *Progr Cardiovasc Dis* 1977;22:95.
4. Conti CR, Pepine CJ, Feldman RL, Nichols WW. The angiographic definition of critical coronary stenosis. *Acta Med Scand* 1978; Suppl 615:9-17.
5. MacDonald RG, Hill JA, Feldman RL. ST segment response to acute coronary occlusion: coronary hemodynamic and angiographic determinants of direction of ST segment shift. *Circulation* 1986;5:973-9
6. Chahine RA, Raizner AE, Ishimori T. The clinical significance of exercise-induced ST-segment elevation. *Circulation* 1976;54:209-213.
7. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Masao N, Hyon H, Nishida S, Horie M. Comparison of coronary arteriographic findings during angina pectoris associated with ST segment elevation or depression. *Am J Cardiol* 1981;47:539-45.

8. Selin K. Koronarangiografi efter förstagångsinfarkt. Diss. Göteborgs Universitet. Göteborg 1982.
9. Åström H, Jonsson B. Design of exercise test, with special reference to heart patients. *Br Heart J* 1976; 38:289-296.
10. Mason RE, Likar I, Biern RO, et al. Multiple-lead exercise electrocardiography. *Circulation* 1967;36:517-525.
11. Jansson L, Johansson K, Jonsson B, Olsson LG, Werner O, Westling H, Computer assistance in the ECG laboratory - a new look. *Scand J of Clin and Lab Invest* 1976;36:suppl 145.
12. Falk KJ, Angelhed JE, Bjurö TI, A program for the processing of multiple-lead exercise ECGs in real time. *Comput Programs Biomed* 1982;14:133-144.
13. Holmberg S, Serzysko W, Varnauskas E. Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease. *Acta Med Scand* 1971;190:465.
14. Nelson RR, Gobel FL, Jörgensen CR, Wang K, Wang Y, Taylor HR. Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. *Circulation* 1974;50:1179.
15. Swahn E, Areskog M, Berglund U, Walfridsson H, Wallentin L. Predictive importance of clinical findings and a pre-discharge exercise test in patients with suspected un-

- stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:208-214.
16. Topol EJ, Juni JE, O'Neill WW, Nicklas JM, Shea MJ, Burek K, Pitt B. Exercise testing three days after onset of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60(13):958-62.
17. Simoons ML. Optimal measurements for detection of coronary artery disease by exercise electrocardiography. *Comput Biomed Res* 1977;10:483-499.
18. Kleiner JP, Nelson WP, Boland MJ. The 12-lead electrocardiogram in exercise testing. A misleading baseline? *Arch Intern Med* 1978;138:1572-1573
19. The Scandinavian Committee on ECG Classification. The "Minnesota Code" for ECG classification. Adaptation to CR leads and modification of the code for ECG recorded during and after exercise. *Acta Med Scand* 1967; suppl 481:1-26.
20. Mukharji J, Kremers M, Lipscomb K, Blomqvist CG. Early positive exercise test and extensive coronary disease: effekt of antianginal therapy. *Am J Cardiol* 1985;55:267-270.
21. Okin PM, Kligfield P, Ameisen O, Goldberg HL, Borer JS. Improved accuracy of the exercise electrocardiogram: Identification of three-vessel coronary disease in stable angina pectoris by analysis of peak rate-related changes in ST segments. *Am J Cardiol* 1985;55:271-276.

22. Nordström-Öhrberg G. Effect of digitalis glucosides on electrocardiogram and exercise test in healthy subjects. Acta Med Scand 1964; suppl 420.
23. LeWinter MM, Crawford MH, O'Rourke RA, Karliner JS. The effects of oral propranolol, digoxin and combination therapy on the resting and exercise electrocardiogram. Am Heart J 1977;93:202-209.
24. Sketch MH, Mooss AN, Butler ML, Nair CK, Mohiuddin SM. Digoxin-induced positive exercise test: Their clinical and prognostic significance. Am J Cardiol 1981;48:655-659.
25. Judkins MB. Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography. Radiol Clin North Am 1968;6:467-492.
26. Council on cardiovascular surgery, American Heart Association. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: Report of the Ad Hoc Committee for grading of coronary artery disease. Circulation 1975;51: suppl IV:IV-5-IV-40.
27. Griffith L, Grunwald L, Gerry J, Achuff S. Segmental left ventricular akinesis in single vessel coronary disease. (abstr) Am J Cardiol 1978;41:414.
28. Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, Lord JD. The use of bi-plane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man. Am Heart J 1960;60:762-776.

29. Second Interim Report by the European Coronary Surgery Study Group. Prospectiv randomised study of coronary artery bypasssurgery in stable angina pectoris. Lancet 1980;2:491-495.
30. Rose GA, Blackburn H, Cardiovascular survey methods. WHO Monograph Series 1968;56:137-154.
31. Okin PM, Kligfield P, Ameisen O, Goldberg HL, Borer JS. Identification of anatomically extensive coronary artery disease by the exercise ECG ST segment/heart rate slope. Am Heart J 1988;115:1002-1013.
32. Hultgren HN, Peduzzi P. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1984; 54:988-993.
33. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, LaFreniere RL, Epstein SE. Prognostic implications of symptomatic versus asymptomatic (silent) myocardial ischemia induced by exercise in mildly symptomatic and in asymptomatic patients with angiographically documented coronary artery disease. Am J Cardiol 1987;60:778-783.
34. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Ng G, Chaitman BR, Sheffield T, Tristani FE, Fisher LD. Risk of developing an acute myocardial infarction or sudden coronary death in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia. A report from the coronary artery surgery study (CASS) registry. Am J Cardiol 1988;62:1155-1158.

35. Senaratne MPJ, Liang Hsu, Rossal RE, Kappagoda T. Exercise testing after myocardial infarction: relative values of the low level predischarge and the postdischarge exercise test. *JACC* 1988;12:1416-1422.
36. Handler CE, Sowton E. Stress testing predischarge and six weeks after myocardial infarction to compare submaximal and maximal exercise predischarge and to assess the reproducibility of induced abnormalities. *Int J Cardiol* 1985;9:173-187.
37. Starling MR, Crawford MH, Kennedy GT, O'Rourke RA. Treadmill exercise tests predischarge and six weeks post-myocardial infarction to detect abnormalities of known prognostic value. *Ann of Int Med* 1981;94:721-727.
38. Handler CE, Sowton E. diurnal variation and reproducibility of predischarge submaximal exercise testing after myocardial infarction. *Br Heart J* 1984;52:299-303.
39. Handler CE, Sowton E. Diurnal variation in symptom-limited exercise test responses six weeks after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1985;6:444-450.
40. Bartel AG, Behar VS, Peter RH, Orgain ES, Kong Y. Graded exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. *Circulation* 1974;49:348-353.
41. Castellonet MJ, Greenberg PS, Ellestad MH. Comparison of ST segment changes on exercise testing with angiographic

- findings in patients with prior myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978;42:29-35.
42. Holmgren A, Strandell T. On the use of chest-head leads for recording of electrocardiograms during exercise. *Acta Med Scand* 1961;169:57.
43. Fuchs RM, Achuff SC, Grunvald L, Yin FCP, Griffith LSC. Electrocardiographic localization of coronary artery narrowings: Studies during myocardial ischemia and infarction in patients with one vessel disease. *Circulation* 1982;66:1168-1176.
44. Elamin MS, Mary DASG, Smith DR, Linden RJ. Prediction of severity of coronary artery disease using slope of sub-maximal ST-segment/heart rate relationship. *Cardiovascular Research* 1980;14:681-691.
45. Nakajima T, Kawakubo K, Toda I, Mashima S, Ohtake T, Iio, M, Sugimoto T. ST-T isointegral analysis of exercise stress body surface mapping for identifying ischemic areas in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 1988;115:1013.
46. Fox KM, Selwyn A, Oakley D, Shillingford JP. Relation between the precordial projection of ST segment changes after exercise and coronary angiographic findings. *Am J Cardiol* 1979;44:1068.

47. Kawakubo K, Murayama M, Kawahara T, Ohshiro M, Mashima S, Murao S, Clinical usefulness of exercise ST mapping. Jpn Heart J 1982;23(supp):612.
48. Campeau L, Corbara F, Crochet D, Petitclerc R. Left main coronary artery stenosis. The influence of aortocoronary bypass surgery on survival. Circulation 1978;57:1111-1115.
49. Cohen MV, Gorlin R. Main left coronary artery disease. Clinical experience from 1064-1974. Circulation 1975;52:275-285.
50. Bruschke AVG, Proudfit WL, Sones FM Jr. Progress Study of 590 Consecutive nonsurgical cases of coronary disease followed 5-9 years. I. Arteriographic correlations. Circulation 1973;47:1147-1155.
51. Reeves TJ, Oberman A, Jones WB. Natural history of angina pectoris. Am J Cardiol 1974;33:423-427.
52. Detre K, Murphy ML, Hultgren H. Effect of coronary bypass surgery on longevity in high and low risk patients. Report from the V.A. cooperative coronary surgery study. Lancet 1977;II:1243.
53. Storstein O, Enge I, Erikssen J. Natural history of coronary artery disease studied by coronary arteriography. A seven-year study of 795 patients. Acta Med Scand 1981;210:53-65.

54. Proudfit WL, Brusckhe AVG, Sones FM Jr. Natural history of obstructive coronary artery disease. Ten-year study of 601 nonsurgical cases. *Prog Cardiovasc Dis* 1978;21:53-60.
55. Mock MB, Ringqvist I, Fischer L, David K, Chaitman B, Kouchoukos N, Kaiser G, Alderman E, Russell R, Mullin S, Killip T, Fray D. The survival of nonoperated patients with ischemic heart disease: the CASS experience (abstr). *Am J Cardiol* 1982;49:1007.
56. Angell CS, Griffith LSC. Anteroseptal myocardial ischemia as a cause of ventricular fibrillation or tachycardia. *Circulation* 1976; 54:supp II:II-173.
57. Janushkevichius ZI, Bloozhas JN, Stalioraityte EJ, Baubiniene AV, Milashauskiene MA, Grabauskas VJ, Mazheika AA, Ryzhakovaite MV, Kamarauskiene DB, Ragaishis JR. Sudden out-of-hospital coronary death and chronic lesions of coronary arteries and myocardium: Morphologic data of kaunas male population study. *Acta Med Scand* 1978;33-42.
58. Klein LW, Weintraub WS, Agarwal JB, Schneider RM, Seelaus PA, Katz RI, Helfant RH. Prognostic significance of severe narrowing of the proximal portion of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1986;58:42-46.
59. Taylor GJ, Humphries JO, Mellits ED, Pitt B, Schulze RA, Griffith LSC, Achuff SC. Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation* 1980;62:960-970.

60. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of a prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2: 1173-1176.
61. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield T, Fisher LD, Tristani F. Value of exercise testing in determining the risk classification and the response to coronary artery bypass grafting in three-vessel coronary artery disease: a report from the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 1987;60:262-266.
62. Falcone C, de Servi S, Poma E, Campana C, Scire A, Montemartini C, Specchia G. Clinical significance of exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *JACC* 1987;9:295-299.
63. Thérroux P, Waters DD, Halphen C, Debaisieuz J-C, Mizgala HF. Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979;301:341-345.
64. Benhorin J, Andrews ML, Carleen ED, Moss AJ, Multicenter Postinfarction Research group. Occurrence, characteristics and prognostic significance of early postacute myocardial infarction angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988;62:679-685.
65. Jespersen CM, Kassis E, Edeling CJ, Madsen JK. The prognostic value of maximal exercise testing soon after first myocardial infarction. *Eur Heart J* 1985;6:769-772.

66. Waters DD, Bosch X, Bouchard A, Moise A, Roy D, Pelletier G, Theroux P. Comparison of clinical variables and variables derived from a limited predischARGE exercise test as predictors of early and late mortality after myocardial infarction. JACC 1985;51-1-8.
67. Smith JW, Dennis CA, Gasman a, gaines JA, Staman M, Phibbs B, Marcus FI, Exercise testing three weeks after myocardial infarction. Chest 1979;75:12-16.
68. Fioretti P, Brower RW, Simoons ML, Bos RJ, Baardman T, Beelen A, Hugenholtz PG. Prediction of mortality during the first year after acute myocardial infarction from clinical variables and stress test at hospital discharge. Am J Cardiol 1985;55:1313-1318.
69. DeFeyter PJ, Van Eenige MJ, Dighton DH, Visser FC, DeJong J, Roos JP, Prognostic value of exercise testing, coronary angiography and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. Circulation 1982;66:527-536.
70. Williams WL, Nair RC, Higginson L, Baird MG, Allan K, Beanlands DS. Comparison of clinical and treadmill variables for the prediction of outcome after myocardial infarction. Am J Cardiol 1984;4:477-486.
71. Krone RJ, Gillespie JA, Weld FRM, Miller JP, Moss AJ. The multicenter postinfarction group. Low-level exercise testing after myocardial infarction: usefulness in enhancing clinical risk stratification. N Engl J Med 1983; 309:331-336.

72. Hjalmarsson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, Rydén L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenström A, Waldenström J, Wdel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C, Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 1981;2:823-827.
73. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 1981; 304:801-807.
74. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. JAMA 1982;247: 1707-1714.
75. Liander B. Left ventricular aneurysms. Diss Göteborgs Universitet. Göteborg 1980.
76. Schwartz KM, Turner JD, Sheffield LT, Reitman DI, Kansal S, Papapietro SE, Mantle JA, Rackley CE, Russel RO, Rogers WJ. Limited exercise testing soon after myocardial infarction. Correlation with early coronary and left ventricular angiography. Ann Int Med 1981;94:727-734.
77. Miller RR. Early post-myocardial infarction treadmill stress testing. An accurate predictor of multi-vessel coronary disease and subsequent cardiac events. Ann Int Med 1981;94:734-739.

78. Dillahunst PH, Miller AB. Early treadmill testing after myocardial infarction. Angiographic and hemodynamic correlations. *Chest* 1976;76:150-155.
79. Abraham RD, Freedman BS, Dunn RF, Newman H, Roubin GS, Harris PJ, Kelly DT. Prediction of multivessel coronary artery disease and prognosis early after acute myocardial infarction by exercise electrocardiography and thallium-201 myocardial perfusion scanning. *Am J Cardiol* 1986;58:423-427.
80. Jafri SM, Khaja F, McFarland T, Capone R, Dahdah S, Haywood J, Edmiston WA, Tilley B, Schultz L, Goldstein S. Efficacy of propranolol therapy after acute myocardial infarction related to coronary arterial anatomy and left ventricular function. *Am J Cardiol* 1987;60:976-980.
81. Madsen EB, Rasmussen S, Svendsen TL. Multivariate long-term prognostic index from exercise ECG after acute myocardial infarction. *Eur J Cardiol* 1980;11:435-443.

På grund av upphovsrättsliga skäl kan vissa ingående delarbeten ej publiceras här.
För en fullständig lista av ingående delarbeten, se avhandlingens början.

Due to copyright law limitations, certain papers may not be published here.
For a complete list of papers, see the beginning of the dissertation.



