

DIASTOLISK HJÄRTSVIKT – SYMPTOM OCH ETIOLOGI

Symtomen vid diastolisk hjärtsvikt skiljer sig inte från dem vid systolisk funktionsnedsättning. Bakomliggande mekanismer förklaras av cellulära mekanismer och sjukdomar som hypertoni, diabetes och övervikt.



INGER HAGERMAN, docent, överläkare, kardiologiska kliniken

LARS-ÅKE BRODIN, professor i medicinsk teknik, KTH; överläkare, fysiologiska kliniken; båda sistnämnda Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

ULF DAHLSTRÖM, professor, institutionen för medicin och vård, Linköpings universitet; överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
ulf.dahlstrom@lio.se

INGER EKMAN, leg sjuksköterska, professor, institutionen för

vårdvetenskap och hälsa, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
RONNIE WILLENHEIMER, docent i kardiologi vid Lunds universitet, institutionen för kliniska vetenskaper, kardiologi, Malmö; medicinsk chef för Heart Health Group, Malmö

KURT BOMAN, professor, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet; överläkare, medicin–geriatrikklíniken, Skellefteå lasarett

Hjärtsvikt är ett kliniskt syndrom med varierande sjukdomsbild. Diagnosen ställs på förekomst av symtom och fynd tillsammans med objektiv verifiering av nedsatt hjärtfunktion [1]. Symtom är ett subjektivt illabefinnande, till skillnad från tecken (kliniska fynd), som innebär objektiva uttryck för sjukdom (som patienten ofta inte är medveten om eller upplever som obehag), till exempel lunggrassel eller låg ejektionsfraktion. Om patienten klagar över svullna ben är detta ett symtom, medan ödem är ett tecken. Symtom får ibland oförtjänt liten uppmärksamhet vid utvärdering av nya behandlingsmetoder. Att leva med kronisk hjärtsvikt innebär låg livskvalitet, och forskning indikerar att patienter med kronisk hjärtsvikt värderar symptomlindring högre än förlängd livstid när det gäller förväntad effekt av behandling [2]. Syftet med denna översikt är att belysa symptomatologin vid diastolisk hjärtsvikt från ett kliniskt perspektiv och därefter diskutera bakomliggande etiologi vid hjärtsvikt med övervägande diastolisk funktionsstörning.

Symtom vid hjärtsvikt

Andfåddhet och trötthet är kardinalsymtomen och ankelsvullnad är det vanligaste kliniska fyndet. Detta gäller även vid hjärtsvikt med övervägande diastolisk funktionsnedsättning.

Utifrån nuvarande kunskap skiljer sig inte symtomen vid så kallad diastolisk hjärtsvikt från dem vid systolisk hjärtsvikt. Det betyder inte att sådana kan finnas, men det finns alltför få studier som analyserat eventuella skillnader beroende på underliggande patofysiologi. Egentligen är det inte så märkligt eftersom systolisk och diastolisk rubbning ofta förekommer samtidigt, särskilt vid svår hjärtsvikt. Frågan är om den isolerade diastoliska rubbningen, dvs relaxationsstörningen, ger några symtom överhuvudtaget. Detta är för närvarande inte specifikt studerat. Symtom vid hjärtsvikt kan vara svåra att tolka, särskilt hos äldre, hos överviktiga och hos kvinnor. Hos dessa förekommer ofta diastolisk dysfunktion [1], särskilt vid samtidigt förekommande hypertoni och diabetes mellitus [1, 38]. Ju fler kliniska fynd, desto större sannolikhet för att hjärtsvikt föreligger. Ändå har såväl kliniska fynd som subjektiva symtom alltför låga prediktiva värden för att rätt diagnos ska kunna ställas enbart på dessa uppgifter.

Utöver andfåddhet och trötthet förekommer en del andra besvär, såsom bröstsmärtor och hosta, och bieffekter av medicinering såsom rethosta, muntorrhet, nedsatt aptit och förändringar i smakupplevelser [3–6]. Trötthet vid kronisk hjärtsvikt har beskrivits som en känsla av irritation, brist på energi, slöhet och koncentrationssvårigheter och upplevs som ett av de svåraste symtomen, framför allt i livets slutskede [4, 5, 7–9]. Tröttheten är svårvärderad och har bl a visat sig vara relaterad till anemi, men kan också ha sin förklaring i sömnsvårigheter på grund av nattliga andningsbesvär eller täta toalettbesök [10, 11]. Tröttheten innebär ibland nedstämdhet och oro [7] och kopplingen till depression har rapporterats vara hög vid hjärtsvikt, och den tycks vara relaterad till försämrad fysisk funktion [12–14]. Dyspné är det vanligaste symtomet, men de bakomliggande mekanismerna är ofullständigt kända [15–16]. Det har vidare antagits att dyspné är en sensation som endast varierar med graden av intensitet, men vissa beskrivningar av andfåddhet har visat sig vara mera typiska för patienter med hjärtsvikt, såsom »jag känner att jag håller på att kvävas« [17–18].

Symtomens betydelse

Symtomens betydelse kan studeras utifrån förekomst, svårighetsgrad, symtombörda och eventuell påverkan på prognos. Vanligast förekommande symtom är andfåddhet (85 procent), orkeslöshet (85 procent) och muntorrhet (74 procent), men symtomens frekvens innebar inte att patienterna upplevde just dessa som svårast enligt Zambroski [5]. I samma studie, som omfattade patienter i funktionsklass II–IV, rankades sömnsvårigheterna (97 procent) som svårast att uthärda, följt av smärta (90 procent), trötthet (89 procent) och andfåddhet (89 procent). Anmärkningsvärt var också att de kliniska fynd som vanligen associeras med hjärtsvikt, som viktuppgång och ankelsvullnad, rapporterades hos mindre än hälften av patienterna [5].

Symtombedömning

Patientens egen värdering av sina symtom har prognostisk be-

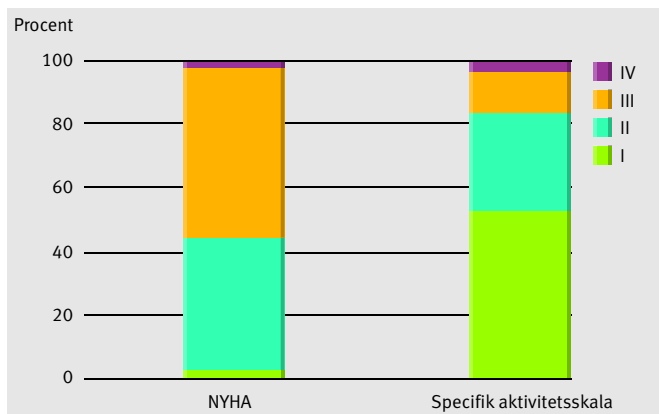
SAMMANFATTAT

Symtomen vid diastolisk hjärtsvikt skiljer sig inte från dem vid systolisk funktionsnedsättning.

Nya rön har framkommit om förekomsten och betydelsen av symtom och hur de bedöms av patienter och sjuk-

vårdspersonal.

Bakomliggande mekanismer till diastolisk rubbning presenteras här utifrån cellulära mekanismer och bakomliggande sjukdomar såsom hypertoni, diabetes och övervikt.



Figur 1. Patienters egen bedömning av symtom relaterade till aktivitet (SAS: symptom activity scale) jämfört med läkares NYHA-klassifikation [23]. Patienters och läkares bedömning av funktionsförmåga kan skilja sig. Läkaren bedömde att flertalet av patienterna på hjärtsviktsmottagningen var i NYHA klass II och III, medan patienterna inte upplevde att de hade någon svår funktionsnedsättning och över 50 procent graderade sig därför i funktionsklass I.

tydelse, t ex självskattad andfåddhet hos patienter med hjärtsvikt har i en multivariatanalys visat sig kunna predicera död i upp till fem år [19]. Inte helt överraskande är det en inkongruens mellan patientens egen bedömning av symtom och läkares och sjuksköterskors bedömning [20-22]. Det har visat sig att sjuksköterskors bedömning av patienters trötthet korrelerade dåligt med patienternas egna bedömningar, medan de anhöriga bedömde trötthet mer i kongruens med patienternas bedömning. Personlig kännedom tycks vara av betydelse vid bedömning av symtom. Också läkares svårighet att sinsemellan reproducera symtombedömning har dokumenterats [20, 23] (Figur 1).

Det behövs ytterligare fördjupad och förfinad kunskap för att bättre kunna precisera innebörden av symtomuttrycken. Skattning av ansträngningsrelaterade symtom kan med fördel göras med hjälp av VAS- eller Borgskalan. En enkel självskattning av symtoms intensitet kan också göras i form av en femgradig skala vid besök på hjärtsviktsmottagningen. Detta har betydelse inte enbart för hur patienten mår och tas emot i sjukvården utan också för patientens livskvalitet, behandling och framtida prognos.

Bakomliggande mekanismer

När hjärtsvikt föreligger visar det sig att upp till 40-50 procent av patienterna har normal systolisk vänsterkammarmfunktion enligt de kriterier vi hittills använt för denna värdering [1, 24]. I själva verket är det väl känt att systole och diastole är beroende av varandra och skälet till uppdelningen i systolisk respektive diastolisk hjärtsvikt har varit brister i de diagnostiska instrumenten, där diskreta förändringar i den systoliska hjärtfunktionen inte har kunnat upptäckas med den relativt grova metod som bestämning av ejektionsfraktion (EF) är. Hjärtfunktionen hos patienter med diastolisk hjärtsvikt domineras av relaxationsstörning, vilket medför förlängsammad och ofullständig fyllnad under diastole och också sänkt slagvolym [25].

Den diastoliska fyllnaden påverkas också av fler faktorer, som t ex koronarblodflöde, afterload och preload, hjärtfrekvens och perikardiets motstånd.

Diastolisk hjärtsvikt är vanligare hos äldre patienter >75 år och återfinns oftare hos kvinnor. Orsaken är även här multifaktoriell och eftersom prognosen är dålig är det viktigt att så långt

möjligt kartlägga genesen och därmed erbjuda rätt behandling [26]. Ett mycket vanligt fynd vid diastolisk hjärtsvikt är vänsterkammahypertrofi. Den gängse uppfattningen är att hypertrofin utvecklas som en effekt av långvarig tryckbelastning på hjärtkammaren, jämförbar med den hypertrofi man kan se vid aortastenosen. En annan möjlighet är att hypertrofin föregås av nedsatt kontraktilitet av diskret grad som inte upptäcks med våra traditionella ekokardiografiska mätmetoder. Vid tidig kontraktilitetsnedsättning kan ett kompensatoriskt svar med ökat stresspåslag, ökad hjärtfrekvens och aktivering av tillväxtfaktorer bidra till utvecklingen av hypertrofi och ökad fibrosinlagring i hjärtmuskeln [27].

Cellulära förändringar

Regleringen av hjärtats kontraktilitet sker via flera olika receptorsystem, t ex olika adrenoreceptorer, och är beroende av intracellulärt kalcium. Kalciumfrisättningen regleras av ryanodinreceptorn via flera olika fysiologiska substanser. På cellulär nivå har man vid experimentellt inducerad kardiomyopati kunnat se ödem i mitokondrier, ökad fibrosinlagring, kontraherade och översträckta sarkomerer, sänkt energiinnehåll (ATP och fosfokreatin) och ökad kalciumkänslighet. Det därmed uppkomna restriktiviteten medförde sänkt fyllnad men underlättade tryckutvecklingen, vilket delvis kunde kompensera för den sänkta kontraktiliteten [28].

I ett friskt hjärta medför hjärtfrekvensökning ökad kontraktilitet; vid hjärtsvikt förändras myokardiets fenotyp och därmed aktiviteten i de enzymssystem som reglerar kalciumbalansen. Effekten av detta blir ett ökat kalciumutflöde ur cellen, sänkt diastoliskt upptag av kalcium i det sarkoplasmatiska retiklet och minskad frisättning av kalcium vid nästa systole med sänkt kontraktilitet som slutresultat. Hög hjärtfrekvens, vilket är ett framträdande kliniskt fynd vid hjärtsvikt, skulle kunna accentuera denna process och bidra till ytterligare sänkt kontraktilitet [29-31].

Hypertoni och diastolisk hjärtsvikt

Hypertoni är en epidemi och förekommer hos 25 procent av världens befolkning. Diastolisk relaxationsstörning är en »dold sjukdom« vars främsta orsak kan vara hypertoni. Det kan i detta sammanhang vara intressant att referera till rapporter om urinsyra och hypertoni. Förhöjd urinsyra är associerat till debut av essentiell hypertoni hos barn, sänkt födelsevikt och endoteldysfunktion med regress av hypertoni vid reduktion av urinsyranivåerna. Epidemiologiska studier har visat en samtidig prevalensökning under de senaste 100 åren av förhöjda urinsyranivåer, hypertoni och metabolt syndrom. Ett antal observationer talar för att miljö och vår tids kost kan vara bidragande. Framför allt är intag av fruktsockerrik föda associerat med höga uratnivåer [32-35].

Vid hypertoni med njursjukdom är vänsterkammahypertrofi ett framträdande fynd som ökar dramatiskt efter påbörjandet av dialysbehandling, i synnerhet hemodialys, och kan vara en bidragande orsak till den markanta ökningen av hjärt-kärlkomplikationer som föreligger i denna patientpopulation [36]. I njuren bildas ett cirkulerande neurohormon, adrenomedullin (ADM), som sannolikt är inblandat i blodtrycksreglering. Brist på ADM kan bidra till svårbehandlad hypertoni vid avancerad njursjukdom med vänsterkammahypertrofi som ses vid uremisk kardiomyopati [37].

Vid diastolisk hjärtsvikt är, förutom hypertoni, diabetes mellitus och övervikt vanligt förekommande. Flertalet av de tyngsta riskfaktorerna som föreligger för ischemisk hjärtsjukdom, nämligen diabetes mellitus, bålfeftma, hypertoni och hyperlipidemi [38], är således gemensamma med dem för diastolisk

FAKTA 1. Mindre vanliga orsaker till diastolisk hjärtsvikt

- | | |
|--|--|
| <p>Hypertrof kardiomyopati (oftast ärftlig)</p> <p>Restriktiv kardiomyopati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infiltrativ, amyloidos • talassemi med järninlagring | <ul style="list-style-type: none"> • hemokromatos, idiopatisk med interstitiell fibros m fl. <p>Perikardsjukdom (konstriktiv perikardit)</p> |
|--|--|

hjärtsvikt, vilket torde förklara både hög prevalens och dålig prognos.

Diabetes mellitus och diastolisk hjärtsvikt

Diabetes mellitus är som bekant ett växande hälsoproblem i världen, inte bara genom risken för koronarsjukdom och andra organskomplikationer. Vissa patienter verkar utveckla en isolerad diabeteskardiomyopati utan tydlig kranskärslssjukdom vid undersökning med koronarangiografi. Denna kardiomyopati kännetecknas av diastolisk relaxationsstörning, som kommer tidigt i förloppet. Ändrad kolhydrat- och fettsyraomsättning tros inducera skador på minsta kärlnivå med t ex mikroaneurysm i kärlväggen och minskat kärlumen, ändrad kollagenstruktur och ökad fibros både i och kring kärlen. I extracellulär matrix bildas s k AGE (advanced glycation end products) som bidrar till ökad kollagenbindning, vilket kan förklara den myokardstelhet som man kan se vid denna diabetiskardiomyopati. Med behandling som reducerar gennuttrycket för de gener som kodar för AGE-receptorer har man i djurförsök kunnat visa regress av denna kollageninlagring [39-40].

Vad betyder vår livsstil och kosthållning med högt glykemiskt index och nedsatt glukostolerans för hjärtmuskeln? Man kan spekulera i om en sådan ackumulering kan pågå långsamt under livet, även hos icke-diabetiker, och bidra till ökad frekvens diastolisk hjärtsvikt hos äldre, accentuerad av samtidig hypertoni.

Övervikt och fetma

Vid övervikt och fetma minskar insöndringen av natriuretiska peptider, vilket bidrar till ökad blodvolym och ökad slagvolym. Den normala fysiologiska kompensationen för detta är perifer kärl dilatation. Hos överviktiga uteblir sänkning av perifer kärlresistans med ökad risk för hypertoni och vänsterkammahypertrofi [41].

Perifera kompensationsmekanismer har sannolikt stor betydelse för hjärtfunktionen. Med stigande ålder ökar förekomsten av systolisk hypertoni med kraftig systolisk blodtrycksökning under arbete och ökad neuroendokrin aktivering [42]. Kombinationen ökad perifer kärlstelhet och i myokardiet ökad slutsystolisk styvhet och minskad relaxationsförmåga hos den i övrigt friske äldre patienten torde accelerera en kompensatorisk vänsterkammahypertrofi med begränsande hjärtsviktssymtom.

Myokardfibros

Vid hjärtsvikt föreligger neurohormonella kompensationsmekanismer i varierande utsträckning beroende på grad av systolisk och sannolikt också diastolisk funktionsnedsättning. Insöndringen av noradrenalin, natriuretiska peptider (ANP, BNP, NT-proBNP) och endotelin ökar, liksom aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Cirkulerande angiotensin II och aldosteron kan tillsammans, och vart och ett för sig, öka myokardfibrosen och inlagringen av kollagen. Myokardfibros är den främsta orsaken till ökad diastolisk stelhet, och djurförsök har klart visat att aldosteronantagonism skyddar mot utvecklandet av fibros [43].

Relaxationsstörning i myokardiet kan också ses vid en del

andra mindre vanliga tillstånd som inte beskrivs närmare i denna översiktsartikel. Dessa tillstånd är givetvis viktiga att känna till och kräver ofta särskild utredning och specifik behandling (Fakta 1).

Sammanfattningsvis är hjärtats diastoliska relaxationsfas en komplicerad och kontinuerlig process som inte kan separeras från den systoliska kontraktionsfasen. Hjärtsviktens kliniska uttryck är heterogent och de här nämnda riskfaktorerna bidrar i olika grad, genom sin påverkan på myokardiet, till denna variation. Med nuvarande kunskap bör våra åtgärder inriktas på förbättrad behandling av och förebyggande av högt blodtryck, diabetes mellitus och övervikt och utvecklandet av förfinade diagnostiska metoder för hjärtsvikt av såväl övervägande diastolisk som systolisk natur.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: inga uppgivna.*

REFERENSER

- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26(11):1115-40.
- Stanek EJ, Oates MB, McGhan WF, Denofrio D, Loh E. Preferences for treatment outcomes in patients with heart failure: Symptoms versus survival. *J Card Fail*. 2000;6(3): 225-32.
- Patel H, Shafazand M, Schaufelberger M, Ekman I. Reasons for seeking acute care in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;9:702-8.
- Zambroski CH, Moser DK, Bhat G, Ziegler C. Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2005;4(3):198-206.
- Ekman I, Ehrenberg A. Fatigue in chronic heart failure, does gender make a difference? *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;1:77-82.
- Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(5):1009-14.
- Ekman I, Cleland JG, Swedberg K, Charlesworth A, Metra M, Poole-Wilson PA. Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: Insights from COMET. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(4):288-92.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317-27.
- Zile M, Baicu C, Gaasch W. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953-9.
- Redfield M, Jacobsen S, Burnett J, Mahoney D, Bailey K, Rodeheffer R. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194-202.
- Izzo JL, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease from left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88(5):1257-71.
- Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res*. 2004;2594(12):1533-42.
- Feig D, Nakagawa T, Karumanchi A, Oliver W, Kang DH, Finch J, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney International*. 2004; 66:281-7.
- Birchem JA, Fraley MA, Senkottaiyan N, Alpert MA. Influence of hypertension on cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2005;18(5):391-5.
- Jougasaki M, Burnett JC. Adrenomedullin: Potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci*. 2000;66(10):855-72.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
- Zieman S, Kass D. Advanced glycation end product cross-linking: Pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail*. 2004;10(3):144-51.
- Pascual M, Pascual DA, Soria F, Vicente T, Hernandez AM, Tebar FJ, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003; 89(10):1127-9.
- Kaplan N, Opie L. Controversies on hypertension. *Lancet*. 2006;367: 168-76.
- Thohan V, Torre-Amione G, Koerner MM. Aldosterone antagonism and congestive heart failure: A new look at an old therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(4):301-8.