

肥大型心筋症の左室収縮時間および弛緩時間に対するベラパミルの効果

Effects of verapamil on systolic time intervals and relaxation time in hypertrophic cardiomyopathy

廣瀬 邦彦†
島田 俊夫
松村 忠史
岩田 征良
安永公平正††
堀 健次郎
松阪 淳*

Kunihiko HIROSE†
Toshio SHIMADA
Tadashi MATSUMURA
Masayoshi IWATA
Koheisho YASUNAGA††
Kenjiro HORI
Jun MATSUSAKA*

Summary

In order to determine the effect of verapamil, a calcium-channel blocking agent, on systolic performance and relaxation in hypertrophic cardiomyopathy (HCM), 12 patients with HCM and 10 normal subjects were studied. Echocardiograms, phonocardiograms, carotid pulses, and apex cardiograms were recorded simultaneously at the control state and 5, 10, and 15 min after intravenous injection of 10 mg of verapamil.

After verapamil administration, heart rate was unchanged, while systolic blood pressure was slightly reduced in both groups. In normal subjects no significant changes were observed in systolic time intervals, such as ET, Δ ET, PEP, Δ PEP and PEP/ET, and mean Vcf, except slightly prolonged Δ ET after 5 min of the injection. The duration of isovolumic relaxation, (IIa-D) interval, taken as the period from the aortic valve closure (IIa) to the onset of mitral valve cusp separation and the time from IIa to the O point of the apex cardiogram, (IIa-O) interval, were 58 ± 5 and 123 ± 16 msec, respectively. The maximum velocity of the left ventricular posterior wall in early diastole (PWDV) was 128 ± 10 mm/sec. These intervals and the velocity were not significantly changed after verapamil administration.

In patients with HCM, ET and Δ ET were unchanged, but PEP and Δ PEP prolonged at 10 and 15 min after verapamil administration. PEP/ET was increased and mean Vcf was reduced at 15 min after injection. In comparison with normal subjects, IIa-D interval and IIa-O interval were prolonged definitely at control, 92 ± 21 and 190 ± 28 msec, respectively. PWDV was slower than nor-

天理よろづ相談所病院 循環器内科
*同 臨床病理
天理市三島町 200 (〒632)
†(現)大津赤十字病院 循環器科
††(現)福岡徳州病院 内科

Cardiovascular Division and *Clinical Pathology,
Tenri Hospital, Mishima-cho 200, Tenri 632

mal, 86 ± 18 mm/sec at control. After verapamil, these intervals were shortened and PWDV fastened significantly.

These results indicated that verapamil is regarded to have slight intrinsic negative inotropic action, suggesting the beneficial effect to reduce intraventricular pressure gradient, and also improve impaired myocardial relaxation in HCM.

Key words

Hypertrophic cardiomyopathy Verapamil Systolic time intervals Isovolumic relaxation time

はじめに

Ca²⁺-拮抗剤のうち塩酸パルペリン誘導体である verapamil (Vasolan®) は、これまで不整脈、高血圧症および虚血性心疾患の治療薬として認められている¹⁾。肥大型心筋症の治療薬として、従来 β -受容体遮断剤 (propranolol) が使用されてきた²⁾が、Kaltenbach ら^{3,4)}により本疾患への verapamil の適用が報告され、次第に臨床でも使用され始めた。しかし肥大型心筋症に対する効果はまだその研究の緒にいたばかりである。本研究は確定診断された肥大型心筋症例に verapamil を静注し、その急性効果を非観血的に systolic time intervals, および心エコー図を使用して検討した。

方 法

対象は肥大型心筋症 (HCM) 群 12 例および健常者 (N) 群 10 例である。全例男性で、年齢は HCM 群は 24~55 歳、平均 40.8 ± 10.1 歳であり、N 群は 20~44 歳、平均 30.7 ± 6.6 歳であった。HCM 群は全例心臓カシーター、心血管造影、冠状動脈造影にて確定診断され、その内訳は閉塞性 7 例、非閉塞性 5 例であった。HCM 群で propranolol などを使用中の症例は漸減して一旦中止し、十分な期間をもって検査を施行した。Verapamil (Vasolan®) は全例 10 mg を 1 分から 1 分 30 秒かけて静注した。投与前、静注後 5 分、10 分、および 15 分の時点で、M モード心エコー図、頸動脈波、心尖拍動図、心音図、心電図を同時に paper speed 100 mm/sec にて記録し

た (Fig. 1)。また同時にカフ法にて上腕動脈血圧を測定した。頸動脈波等より systolic time intervals を計測した。心拍数の補正は Weissler の式⁵⁾を使用し、 ΔET , ΔPEP を求めた。心エコー図からの左室径は Fig. 1 に示すごとく、心電図の R 波に一致した時点で左室拡張終期径 (Dd) を、大動脈閉鎖音 (IIa) に一致した時点で左室収縮終期径 (Ds) を測定し、これらより左室内周平均短縮速度 (mean Vcf) を以下の式より求めた。

$$\text{mean Vcf} = \frac{Dd - Ds}{Dd \times ET}$$

また左室後壁拡張期最大後退速度 (PWDV) を求めた。等容拡張期 (isovolumic relaxation time: IRT) として Fig. 1 の中央図のごとく、IIa より心エコー図上僧帽弁の前尖と後尖の解離する時点 (D) までの時間、すなわち (IIa-D) 時間、および Fig. 1 の右図のごとく心尖拍動図上の O 点までの時間 (IIa-O) 時間を計測した。

統計的解析は Student's paired t 検定を用いた。

結 果

1. 心拍数および血圧 (Fig. 2)

N 群は投与前心拍数 61 ± 7 (mean \pm SD 以下同様) であったが、静注 5 分後に 67 ± 6 に有意の増加 ($p < 0.01$) を来した。10 分、15 分後には投与前に復した。一方 HCM 群は投与前 62 ± 13 と N 群とほぼ同一の心拍数を示し、verapamil 投与後も 5 分、10 分、15 分それぞれ 62 ± 12 , 61 ± 12 , 61 ± 13 とほとんど変化を呈さなかった。N 群の最大血圧は投与前の 126 ± 9 mmHg より投与 5 分後には 118 ± 11 mmHg, 10 分後 117 ± 8 mmHg,

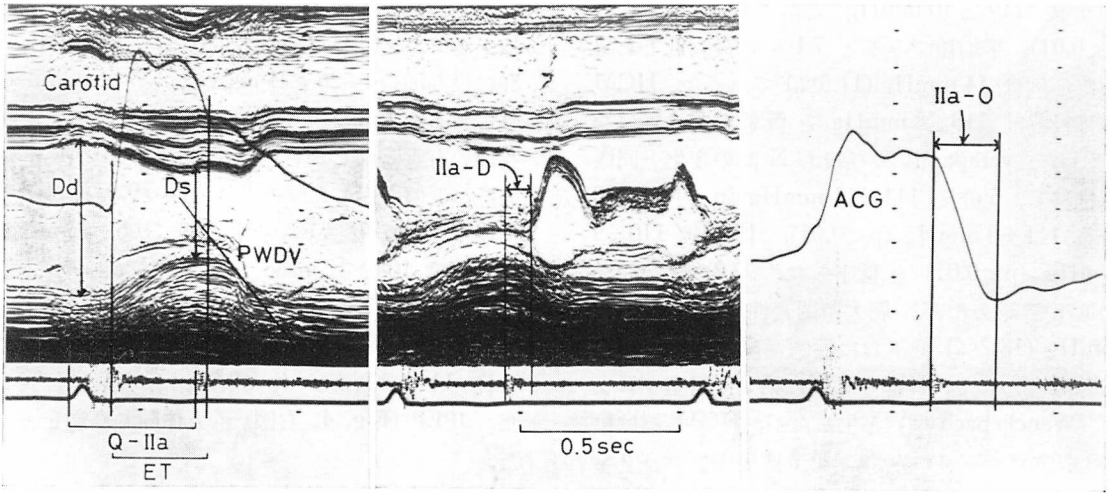


Fig. 1. Echocardiogram of a patient with hypertrophic cardiomyopathy.

The carotid pulse is recorded simultaneously (left). Ila-D interval is taken from the aortic component of the second heart sound to the mitral valve opening (middle). Ila-O interval is taken from Ila to the O point of the apex cardiogram (right).

Dd=end-diastolic dimension; Ds=end-systolic dimension; Ila=aortic valve closure; ET=ejection time; PWDV=left ventricular posterior wall diastolic velocity; Carotid=carotid pulse; ACG=apex cardiogram.

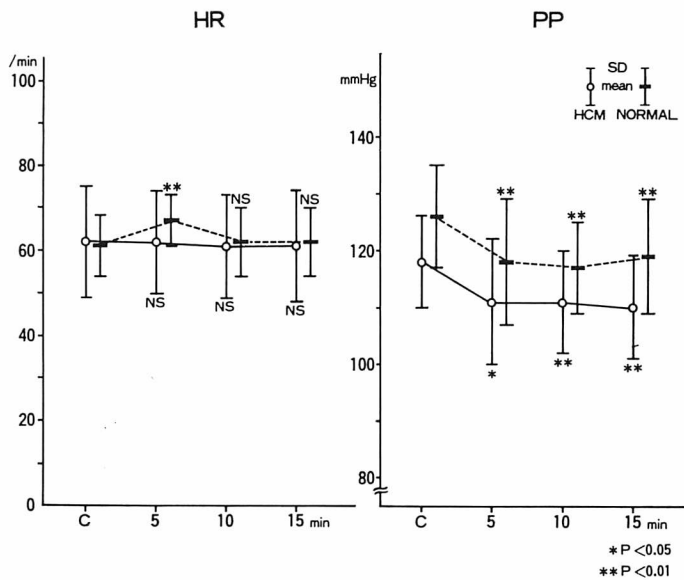


Fig. 2. Effects of verapamil on the heart rate (HR) and peak systolic pressure (PP) in normal subjects (horizontal bars) and in patients with hypertrophic cardiomyopathy (open circles).

C=control; NS=not significant vs control; *= $p < 0.05$ vs control; **= $p < 0.01$ vs control.

15分後 119 ± 10 mmHg と低下した (いずれも $p < 0.01$). 平均値で見ると 7.1% の最大低下を認めた症例は 14 mmHg (11.3%) であった. HCM 群は投与前 118 ± 8 mmHg と N 群と有意差はなく, また verapamil 投与後も N 群の変化と同様に推移し, 5分後 111 ± 11 mmHg ($p < 0.05$), 10分後 111 ± 9 mmHg ($p < 0.01$), 15分後 110 ± 9 mmHg ($p < 0.01$) と低下した. 平均では 6.8% の低下を認めたが, 肥大型閉塞性のうちでは 20 mmHg (18.2%) 低下した症例が存在した. 房室伝導障害として, N 群中 2 例に第 2 度房室ブロック (Wenckebach 型) を生じたが, HCM 群は第 1 度房室ブロックのみで, 第 2 度房室ブロックを呈した例はみられなかった.

2. Systolic time intervals (Figs. 3~5)

ET は N 群では投与前 294 ± 17 msec に対し, HCM 群は 281 ± 30 msec と両群に有意差はなく, verapamil 投与によっても両群とも有意な変化を示さなかった. ΔET では N 群は -16 ± 8 msec であり, 投与 10 分, 15 分後もほぼ同様の値を示したが, 投与 5 分後は -4 ± 10 msec

と有意に延長した ($p < 0.01$). これは心拍数の増加が多分に影響したと考えられる. 一方, HCM 群は投与前の -26 ± 21 msec から verapamil 投与による変化はなかった. 両群を比較すると, 投与前の有意差なしから投与後は常に HCM 群が有意に低値を示した (いずれも $p < 0.05$).

PEP (Fig. 4, 左図) は N 群 106 ± 13 msec, HCM 群 108 ± 22 msec とほぼ同値であった. N 群は静注後ほとんど変わらなかったのに対し, HCM 群は 10 分後 112 ± 20 msec ($p < 0.05$), 15 分後 114 ± 22 msec ($p < 0.01$) と次第に延長した. ΔPEP (Fig. 4, 右図) も大体同じ経過をとった.

PEP/ET (Fig. 5) は N 群では投与前 0.36 ± 0.05 から有意な変化を認めなかったが, HCM 群は投与前の 0.39 ± 0.09 から 15 分には 0.41 ± 0.08 ($p < 0.05$) に軽度高値を示した.

3. 左室径および mean Vcf (Figs. 6, 7)

左室拡張終期径 (Dd) および左室収縮終期径 (Ds) は, 両群ともに verapamil によって変化をみなかった (Fig. 6). 両群を比較すると, HCM

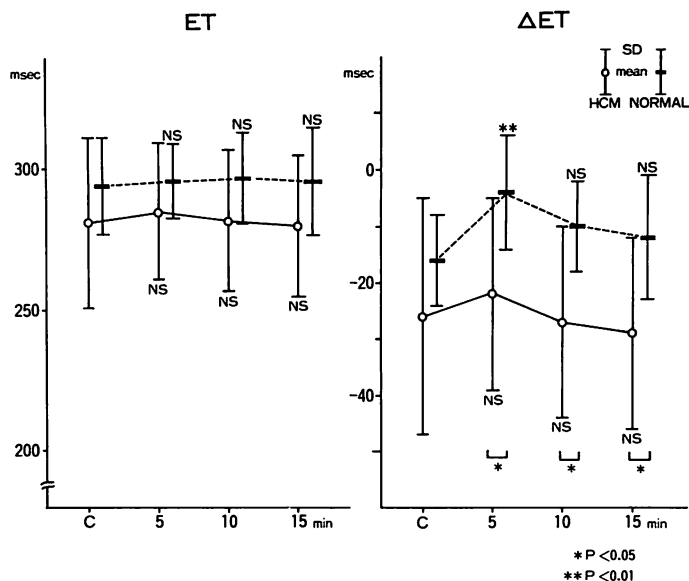


Fig. 3. Changes in the ejection time (ET) and ΔET following verapamil administration.

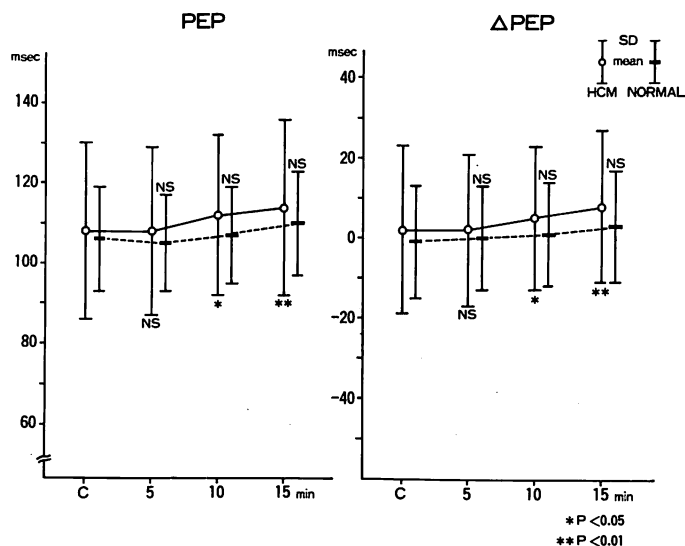


Fig. 4. Pre-ejection period (PEP) and Δ PEP before and after intravenous administration of verapamil.

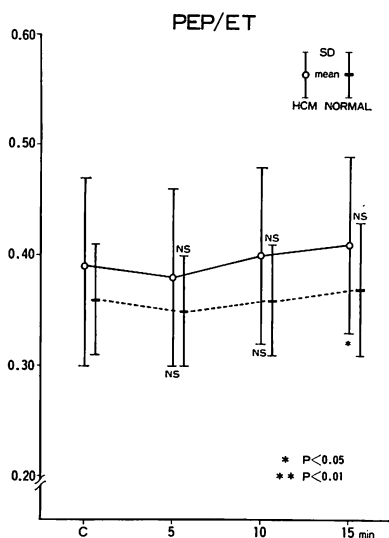


Fig. 5. Effect of verapamil on the PEP/ET.

群で Dd, Ds とともに常に低値をとり, % shortening も高値を示したが, 投与前の Ds 以外には有意な相違を認めなかった. Mean VCF (Fig. 7) は N 群では投与前の $1.07 \pm 0.19 \text{ sec}^{-1}$ から verapamil 静注による変化はなかった. HCM 群

は投与前 $1.50 \pm 0.31 \text{ sec}^{-1}$ と N 群に比し有意に高値を示した ($p < 0.05$). Verapamil 投与後は両群間に有意差はなかったが, HCM 群は N 群より常に高値をとりつつ次第に低下し, 15 分値は $1.32 \pm 0.32 \text{ sec}^{-1}$ と投与前に比し有意な低下を示した ($p < 0.05$).

4. Isovolumic relaxation time および左室後壁後退速度 (PWDV) (Figs. 8, 9)

(IIa-D) 時間 (Fig. 8, 左図) は N 群では投与前 $58 \pm 5 \text{ msec}$ であり, verapamil 静注後も変化をみなかった. HCM 群は投与前 $92 \pm 21 \text{ msec}$ から 5 分後 $80 \pm 18 \text{ msec}$, 10 分後 $78 \pm 18 \text{ msec}$, 15 分後 $78 \pm 19 \text{ msec}$ と有意な短縮をもたらした (いずれも $p < 0.01$). 両群を比較すると HCM 群は常に遅延し, とくに投与前, 投与 5 分後は有意であった ($p < 0.05$). IIa-O 時間もほぼ同様の傾向を示した (Fig. 8, 右図). N 群は投与前 $123 \pm 16 \text{ msec}$ であり, 投与による変化もみなかった. 一方, HCM 群は投与前 $190 \pm 28 \text{ msec}$ から 10 分後 $175 \pm 25 \text{ msec}$ ($p < 0.05$), 15 分後 $179 \pm 27 \text{ msec}$ ($p < 0.01$) に短縮した.

PWDV (Fig. 9) は N 群では投与前の $128 \pm$

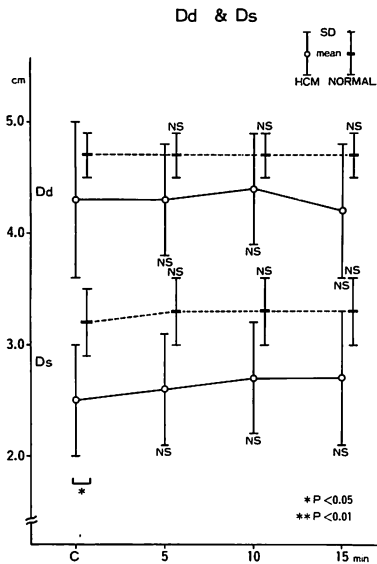


Fig. 6. Changes in left ventricular enddiastolic dimension (Dd) and end-systolic dimension (Ds) following intravenous administration of verapamil.

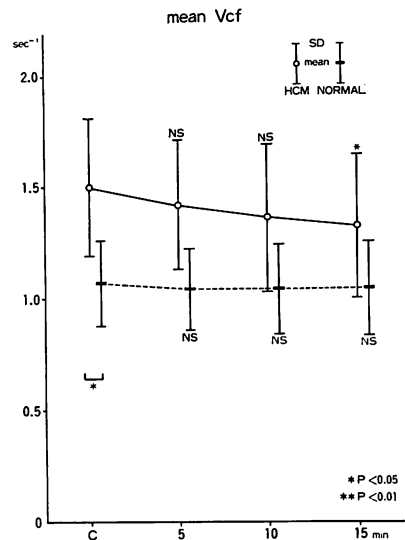


Fig. 7. Mean VCF before and after verapamil injection.

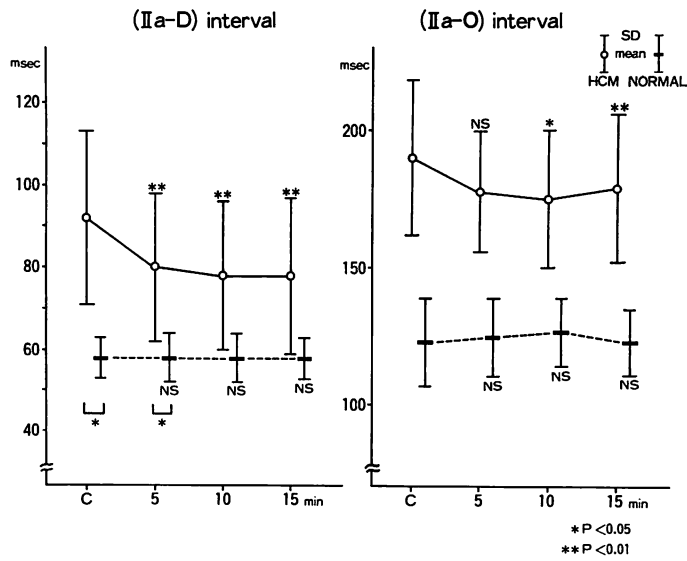


Fig. 8. Effects of verapamil on IIa-D interval and IIa-O interval.

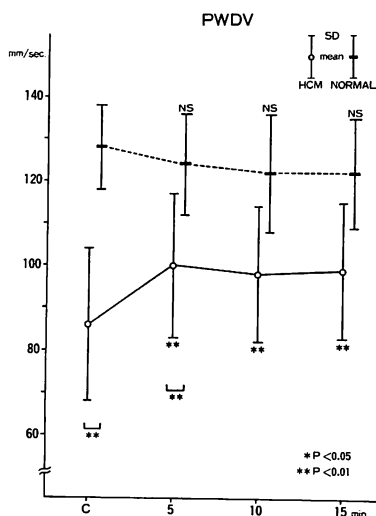


Fig. 9. Changes in left ventricular posterior wall diastolic velocity (PWDV) following verapamil administration.

10 mm/sec から verapamil 投与後軽度低下傾向を示すも、有意な変化には至らなかった。HCM 群では投与前 86 ± 18 mm/sec と N 群に比し著明な低下を示したが ($p < 0.01$), verapamil 静注後直ちに改善傾向となり、5 分後 100 ± 17 mm/sec, 10 分後 98 ± 16 mm/sec, 15 分後 99 ± 16 mm/sec と投与前に比し増加し (いずれも $p < 0.01$), 10 分, 15 分では N 群との有意差も消失した。

考 案

Verapamil 投与により N 群, HCM 群ともに心拍数に変化をみなかったが、最大血圧の低下が軽度なために、心拍数に影響を及ぼさなかったと推測された。しかし N 群では投与 5 分後に心拍数の増加を認めたが、ボランティア自身の薬物静注に対する精神的緊張が多分に影響したと考えられた。Rosling ら⁶⁾は心拍数に変化をみたと報告しているが、投与方法の相違によるものと思われる。

最大血圧は N 群, HCM 群ともに有意の低下がみられたが、その程度はともに 7% 前後で軽度であった。しかし肥大型閉塞性症例中 20 mmHg

の低下を来たした症例があり、血圧低下が心室内圧較差を増強する⁷⁾ことから、過度の血圧低下を来たす肥大型閉塞性症例には使用法に注意を要する。

心筋症における systolic time intervals に関して多数の研究が報告されている⁸⁾。厚生省難病対策特発性心筋症研究班の調査⁹⁾では、収縮機能を反映する指標とされる PEP/ET は肥大型非閉塞性 0.366 ± 0.100 , 肥大型閉塞性 0.354 ± 0.121 と正常値を示し、うっ血型は 0.507 ± 0.155 と高値を報告している。本研究の PEP/ET も, HCM 群は N 群に比し高値を示したが、有意差はなかった。しかし verapamil 投与 15 分後には, HCM 群では投与前に比し有意な増加をみた。同じく収縮能を表わす PEP, Δ PEP も投与 15 分後に有意な延長を認めた。また mean VCF も常に N 群に比し高値をとりつつも、次第に低下傾向を示し、15 分後には投与前に比し有意な低下に至った。これらは従来より報告されている, verapamil の negative inotropic effect^{10,11)} が肥大型心筋症においても同様にみられることを示し, Rosling ら⁶⁾の観血的データと一致した。Propranolol は肥大型心筋症, とりわけ閉塞性症例において心室内圧較差の減少を招来し, それが主として negative inotropic effect によると考えられている¹²⁾ことから, verapamil が心筋の Ca^{2+} の過剰流入を是正することにより心筋収縮力を減少させ, 結果として心室内圧較差の減少をもたらすと推測される。

Verapamil の心拍出量への作用は negative inotropic action により, 心拍出量が減少するかまたは血圧低下による afterload の軽減のため, 心拍出量が増加するかも考えられた。本研究では LVDd および LVDs に変化なく, HR も不変のことから, 心拍出量は一定に保たれていた。すなわち, 両方の作用とも軽微であり, また相互作用により, 結果として不変であったと推測された。

HCM の初期の研究は心室内圧較差の存在が血

行動態上問題となったが, 最近では心エコー図および左室造影から isovolumic relaxation および diastolic filling の障害などの拡張期の異常が注目を集めている^{13,14)}.

Benchimol ら¹⁵⁾は大動脈弁閉鎖音 (IIa) より心尖拍動図上の O 点までの時間, すなわち IIa-O 時間を isovolumic relaxation time (IRT) として規定した. しかし近年は心エコー図を利用して, IIa より僧帽弁エコー上の僧帽弁開放点 (D) までの時間, すなわち IIa-D 時間を IRT とする方法が一般的である¹⁶⁻¹⁸⁾. しかしこの方法も真の IRT とするには種々の問題点を残すが, 臨床上の使用には耐えうる¹⁹⁾. 心尖拍動図上の O 点は, 僧帽弁エコー上の E 点にほぼ一致することから, Benchimol ら¹⁵⁾の IIa-O 時間は IIa-D 時間と D-E 時間の和と考えてもよい. HCM 群にみられた IIa-O 時間の延長は IIa-D 時間の延長のみならず, 両時間の差の遅延も示した. Verapamil 投与は N 群に影響を及ぼさなかったのに対し, HCM 群では IIa-D 時間および IIa-O 時間の短縮をもたらし, 両時間の差には変化がみられなかった. IIa-D 時間, すなわち IRT に影響する因子として, 左室収縮末期圧, 左房圧 (特に v 波の高さ), 左室圧の降下速度があり, さらに心拍数も関与する¹⁷⁾. 左室圧および左房圧は本研究では計測されていない. Rosing ら⁶⁾の心臓カシーター検査では左室拡張終期圧は投与により変化をみない. また我々は HCM 2 例にカテ先マノメーターを挿入して, verapamil 投与による経過を観察したところ, 左室圧の圧降下の time constant (τ) は健常者に比し高値を示したが, 投与による変化を認めなかった. 心拍数も変化を示さなかったことより, IRT の短縮は収縮期圧の低下が1つの要因であろうと考えられた.

PWDV が HCM で N 群に比し低値を示したが, relaxation と filling の両者の障害によるものと考えられる. 正常者が僧帽弁開放と最小左室径が一致するのに反し, HCM では平均 76 msec 遅延し, その間左室径の異常な増加を伴う¹⁴⁾.

Verapamil 投与による IRT の短縮は僧帽弁開放の遅延を改善し, 同時にその間の左室径の異常運動を是正し, 急速流入期においてより正常に近い形に近づくことから, PWDV の増加をもたらすと考えられた. Hanrath ら²⁰⁾の左室後壁拡張期最大菲薄化度の改善と同一結果と考えられるが, 心外膜の同定が困難な症例の存在, 小さな変化を計測することによる誤差の問題などから, 本研究の指標の方が信頼性において優れている.

Verapamil は血圧の低下および軽度の negative inotropic action を示し, 同時に著明な拡張期機能の改善を伴った点が目立った. 拡張期機能の改善は, 心筋への直接効果または血圧の低下などによって示唆される afterload の末梢効果が関係している. さらに coronary vascular tone の減少を介して, 心筋肥大による二次的な心内膜下虚血の改善も期待される²¹⁾. しかし血圧の低下, すなわち afterload の減少は軽度であり, relaxation および filling の改善をひき起こすことは期待され難い. Nayler ら²²⁾の指摘するごとく, 心筋の relaxation の障害は Ca^{++} 代謝の異常によることから, verapamil による拡張期障害の改善は, HCM の細胞膜レベルでの Ca^{++} の心筋代謝への直接効果によるとの考えが妥当である²³⁾.

結 論

肥大型心筋症 12 例に verapamil 10 mg を静注し, 非観血的検査にてその急性効果を検討した.

1) 心拍数は変化なく, 最大血圧は軽度の低下をきたした.

2) Systolic time intervals では ET, ΔET は変化なく, PEP, ΔPEP , PEP/ET は軽度増加し, mean VCF は低下したことより, 軽度の negative inotropic action が示唆された.

3) Isovolumic relaxation time の短縮および左室後壁後退速度の増加がみられ, relaxation および filling の改善が認められた.

要 約

文 献

Ca⁺拮抗剤の1つである verapamil の肥大型心筋症の収縮能、および拡張期特性、特に relaxation への効果をみた。対象は肥大型心筋症 12 例、正常対照群 10 例である。心エコー図、心音図、頸動脈波 および心尖拍動図を verapamil 10 mg 投与前、投与後 5 分、10 分、15 分に同時記録した。

Verapamil 投与後、心拍数は不変であったが、収縮期血圧は両群とも軽度低下した。正常群では systolic time intervals, すなわち ET, ΔET, PEP, ΔPEP, PEP/ET, および mean VCF に verapamil による有意な変化をきたさなかった。ただし、ΔET は投与 5 分後に軽度延長を示した。Relaxation time として大動脈弁閉鎖音 (IIa) より僧帽弁前尖後尖の解離点 (D) までの IIa-D 時間、および IIa より心尖拍動図の O 点までの (IIa-O) 時間は正常者群では投与前それぞれ 58 ± 5 , 123 ± 16 msec であった。左室後壁拡張期最大後退速度 (PWDV) は 128 ± 10 mm/sec であった。正常者群ではこれらの時間および速度は verapamil により変化を受けなかった。

一方、肥大型心筋症の症例では ET, ΔET は verapamil により不変であったが、PEP, ΔPEP は投与 10 分、15 分で延長した。また投与 15 分には PEP/ET は増加し、mean VCF は低下した。正常者群と比較して心筋症群では (IIa-D) 時間、(IIa-O) 時間がともに投与前で有意に延長し、それぞれ 92 ± 21 , 190 ± 28 msec であった。また PWDV は正常者群より遅延し、 86 ± 18 mm/sec であった。Verapamil 投与後、これらの時間は有意に短縮し、PWDV は速くなった。

これらの結果は verapamil が軽度陰性変力作用を有し、心室内圧較差を減少する効果が期待され、また肥大型心筋症の病態とされる relaxation の障害を改善することを示唆した。

- 1) Schamroth L: The clinical use of intravenous verapamil. *Am Heart J* **100**: 1070-1075, 1980
- 2) Goodwin JF: Treatment of the cardiomyopathies. *Am J Cardiol* **32**: 341-351, 1973
- 3) Kaltenbach M, Hopf R, Keller M: Calcium-antagonistische Therapie bei hypertrophobstruktiver Kardiomyopathie. *Dtsch Med Wschr* **101**: 1284-1287, 1976
- 4) Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Bussmann WD, Keller M, Petersen Y: Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* **42**: 35-42, 1979
- 5) Weissler AM: Noninvasive cardiology. Grune and Stratton, New York, 1974
- 6) Rosing DR, Kent KM, Borer JS, Seiders SF, Maron BJ, Epstein SE: Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation* **60**: 1201-1207, 1979
- 7) Wigle ED, David PR, Labrosse CJ, McMeehan J: Muscular subaortic stenosis. The interrelation of wall tension, outflow tract "distending pressure" and orifice radius. *Am J Cardiol* **15**: 761-772, 1965
- 8) 廣瀬邦彦, 門屋 誠: 心筋症の臨床. 6. 診断検査法の進歩と判定基準. 心機図と心音図. *日本臨床* **38**: 2133-2143, 1980
- 9) 河合忠一, 若林 章, 廣瀬邦彦, 桜井恒太郎: 特発性心筋症の診断基準について. — アンケート第 2 次集計報告 —. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班昭和 50 年度研究報告集 1976, p 88
- 10) Newman RK, Bishop VS, Peterson F, Leroux EJ, Horwitz LD: Effect of verapamil on left ventricular performance in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* **201**: 723-730, 1977
- 11) Ferlinz J, Easthope JL, Aronow WS: Effects of verapamil on myocardial performance in coronary disease. *Circulation* **59**: 313-319, 1979
- 12) Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW: Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation* **38**: 846-858, 1968
- 13) Goodwin JF: Hypertrophic cardiomyopathy: A disease in search of its own identity. *Am J Cardiol* **45**: 177-180, 1980
- 14) Sanderson JE, Traill TA, Sutton MG St J, Brown DJ, Gibson DG, Goodwin JF: Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy. An echocardiographic study. *Br Heart J* **40**: 596-601, 1978
- 15) Benchimol A, Ellis JG: A study of the period

- of isovolumic relaxation in normal subjects and in patients with heart disease. *Am J Cardiol* **19**: 196-206, 1967
- 16) Chen W, Gibson D: Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. *Br Heart J* **42**: 51-56, 1979
- 17) Lewis BS, Lewis N, Sapoznikov D, Gotsman MS: Isovolumic relaxation period in man. *Am Heart J* **100**: 490-499, 1980
- 18) Hanrath P, Mathey DG, Siegert R, Bleifeld W: Left ventricular relaxation and filling pattern in different forms of left ventricular hypertrophy. An echocardiographic study. *Am J Cardiol* **45**: 15-23, 1980
- 19) Traill TA, Gibson DG: Left ventricular relaxation and filling study by echocardiography. *in* *Progress in Cardiology*, Vol 8. (ed by Yu PN, Goodwin JF), Lea & Febiger, Philadelphia, 1979
- 20) Hanrath P, Mathey DG, Kremer P, Sonntag F, Bleifeld W: Effect of verapamil on left ventricular isovolumic relaxation time and regional left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **45**: 1258-1264, 1980
- 21) Nayler WG, Grau A, Stade A: A protective effect of verapamil on hypoxic heart muscle. *Cardiovasc Res* **10**: 650-662, 1976
- 22) Nayler WG, Williams A: Relaxation in heart muscle: Some morphological and biochemical considerations. *Eur J Cardiol* **7** (Suppl): 35-50, 1978
- 23) Goodwin JF, Krikler DM: Arrhythmia as a cause of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* **2**: 937-940, 1976