

Urządzenia do mechanicznego wspomagania niewydolnego serca – nieoczekiwane korzyści

Left ventricular assist device – unexpected benefits for the failing heart

Tomasz Pasierski, Małgorzata Buksińska-Lisik

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

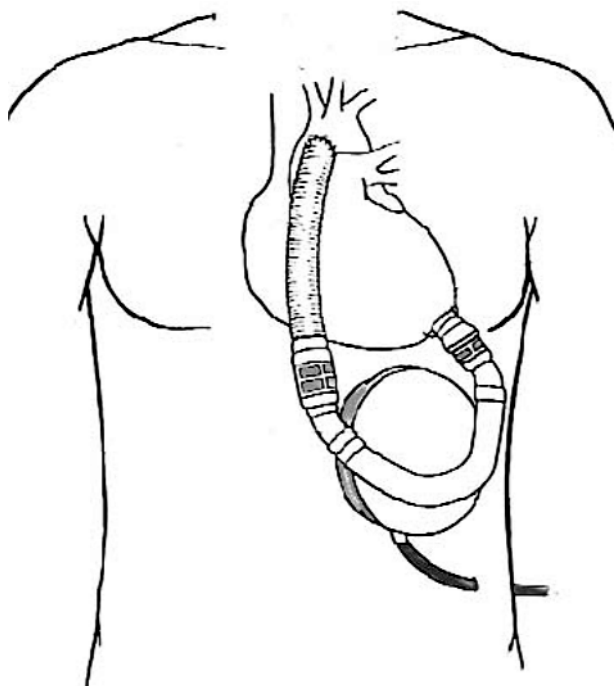
Kardiologia 2008; 66: 678-683

Naturalny przebieg większości chorób serca prowadzi nieuchronnie do jego niewydolności. Postęp medycyny, który dokonał się w ostatnim czasie, w istotny sposób zmienił rokowanie w tej chorobie. Pomimo bogatego arsenału środków farmakologicznych i metod zabiegowych, postępująca dysfunkcja serca prowadzi do jego skrajnej niewydolności, a wówczas jedynym skutecznym leczeniem jest przeszczepienie serca. Od roku 1967, kiedy to Christain Barnard dokonał pierwszego tego typu zabiegu, udoskonalo-

ne zostały techniki operacyjne, a postęp w immunosupresji spowodował, że 10-letnie przeżycie po transplantacji serca wynosi w Stanach Zjednoczonych ok. 50% [1]. Dla młodych biorców nie są to jednak dane optymistyczne.

Najważniejszym jednak problemem pozostaje nadal niedostateczna liczba dawców, która ogranicza pełne wykorzystanie tej metody leczenia. Dla ominięcia tej bariery na całym świecie prowadzone są prace badawcze nad urządzeniami mogącymi wspomóc niewydolny narząd. Doprowadziły one do skonstruowania urządzeń do mechanicznego wspomagania lewej komory (ang. *left ventricular assist device*, LVAD) oraz całego sztucznego serca (ang. *total artificial heart*, TAH) (Rycina 1). Pierwsze LVAD zostało implantowane w 1963 r. u chorego po operacji kardiologicznej powikłanej wstrząsem. Pierwotnym zastosowaniem było podtrzymanie funkcji życiowych do czasu powrotu optymalnej funkcji serca [2, 3]. Po kilku latach doświadczeń urządzenie udoskoniono i wprowadzono u chorych oczekujących na przeszczep serca jako pomost do transplantacji.

Dalsze prace przyczyniły się do poprawienia sprawności, miniaturyzacji i do wykorzystania niezależnego zasilania, co pozwoliło chorym na opuszczenie łóżka, a potem szpitala. W ciągu minionych 40 lat na całym świecie wszczepiono wiele urządzeń tego typu. Wieloletnia obserwacja pozwoliła na wyselekcjonowanie grupy chorych, u których funkcja lewej komory (LV) poprawiła się na tyle, że stało się możliwe usunięcie mechanicznego wspomaganie bez konieczności transplantacji serca. Pierwsze obserwacje tego typu zostały poczynione u chorych, którym z powodu dysfunkcji urządzenia lub zakażenia trzeba było usunąć LVAD [4]. Istnienie tego zjawiska potwierdziły dalsze doniesienia opisujące, że mechaniczne wspomaganie LV powoduje jej odciążenie, co przynosi poprawę kliniczną, hemodynamiczną, a także zauważalne korzyści na poziomie komórkowym.



Rycina 1. Urządzenie do mechanicznego wspomaganie lewej komory typu HeartMate IP – napędzane pneumatycznie

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 823 47 50, e-mail: tpasierski@csk-spoz.waw.pl

Wpływ odciążenia lewej komory na stan kliniczny chorych

Urządzenia do mechanicznego wspomagania LV wszczepia się chorym ze skrajną niewydolnością serca (CHF). Kandydatami do ich zastosowania są chorzy, u których pomimo pełnego leczenia farmakologicznego lub/i stosowania kontrapulsacji aortalnej nie udaje się uzyskać poprawy hemodynamicznej (Tabela I) [5]. Zadaniem LVAD jest utrzymanie perfuzji narządowej przy jednoczesnym zmniejszeniu pracy serca, czyli jego odciążeniu. W przeszłości, gdy jedynym kryterium oceny chorego był stan kliniczny, obserwowano, że długotrwały wypoczynek w łóżku sprzyja leczeniu CHF [6, 7] jak również kardiomiopatii popołogowej [8]. Przedłużone przebywanie w pozycji leżącej powoduje zwolnienie czynności serca, obniżenie średniego ciśnienia tętniczego [9] oraz zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej obu komór [10], co prowadzi do odciążenia serca. Podobne spostrzeżenia zostały poczynione odnośnie do LVAD.

Mechaniczne wspomaganie za pomocą LVAD pozwala na wyprowadzenie chorych ze wstrząsu i stabilne oczekiwanie na przeszczep serca [11]. Poprawa stanu klinicznego, wraz z poprawą funkcji nerek i redukcją nadciśnienia płucnego, zmniejsza ryzyko okołoperacyjne i poprawia rokowanie po transplantacji serca [12–14]. Zastosowanie LVAD przed przeszczepieniem wpływa korzystnie na długo i krótkoterminowe rokowanie po operacji w porównaniu ze stosowaniem jedynie leków inotropowych [13, 15]. U niektórych chorych, wstępnie zdyskwalifikowanych jako biorcy serca z powodu utrwalonego nadciśnienia płucnego, po długotrwałym (3–6 mies.) stosowaniu LVAD obserwuje się obniżenie oporu płucnego i zmianę statusu na kwalifikujący do transplantacji [16]. Podobne korzyści odnoszą chorzy z rozpoznaniem procesem nowotworowym i/lub z kardiomiopatią po leczeniu onkologicznym, którzy z wszczepionym urządzeniem do wspomaganie LV mogą być leczeni onkologicznie i wpisani na listę biorców [17]. Korzyści kliniczne, poprawa jakości życia chorych i tolerancji wysiłku ujawniają się już po kilku tygodniach stosowania wspomaganie [18]. U części chorych poprawa jest tak spektakularna, że uzyskuje się konwersję z IV do I/II klasy wg NYHA, pozwalającą na leczenie ambulatoryjne ze wspomaganie [19], a nawet usunięcie urządzenia [20, 21].

Chorzy, którzy z powodu klasycznych przeciwwskazań nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia serca i otrzymali urządzenie do mechanicznego wspomaganie LV jako leczenie docelowe, zostali ocenieni w badaniu REMATCH (*The Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure*). To wielośrodkowe badanie wykazało istotną poprawę rokowania pod wpływem wspomaganie mechanicznego w porównaniu z optymalnym leczeniem farmakologicznym. Roczne przeżycie z wszczepionym LVAD wynosiło 52% w porównaniu z 28% podczas farmakoterapii, 2-letnie natomiast odpowiednio 29 i 13%. Jakość życia oceniana w trakcie ba-

dania także uległa istotnej poprawie. W chwili rozpoczęcia badania ok. 97% chorych zaliczono do IV klasy wg NYHA, po roku obserwacji 71% leczonych LVAD zostało zakwalifikowanych do klasy I/II, natomiast w podgrupie chorych leczonych farmakologicznie taką zmianę obserwowano zaledwie u 17% [22]. Poprawa kliniczna stwierdzana podczas wspomaganie mechanicznego LV u chorych z przewlekłą niewydolnością serca była niezależna od typu zastosowanego urządzenia [20, 23, 24].

Zmiany strukturalne i hemodynamiczne

Niewydolność serca manifestuje się poszerzeniem jamy LV i upośledzeniem jej funkcji. Stosowanie mechanicznego wspomaganie serca wywiera korzystny wpływ zarówno na zaburzoną geometrię, jak i na czynność LV [25]. Badanie radiologiczne klatki piersiowej wykonane przed wszczepieniem LVAD i po kilku miesiącach jego stosowania wykazuje istotne zmniejszenie wymiaru serca i współczynnika sercowo-płucnego [11, 26]. W ocenie echokardiograficznej stwierdza się zmniejszenie wymiarów LV i lewego przedsionka oraz zwiększenie skurczowego grubienia mięśnia LV [27, 28] i jej frakcji wyrzutowej (LVEF) [20]. W ciągu 48 godz. od rozpoczęcia wspomaganie LV obserwuje się istotny wzrost wskaźnika serca, zmniejszenie ciśnienia końcoworozkurczowego LV oraz zmniejszenie naczyniowego oporu obwodowego [29].

Ocena hemodynamiczna przeprowadzona podczas długotrwałego (31–505 dni, średnio 137 dni) wspomaganie potwierdza stabilizację opisanych korzystnych zmian [25]. Stwierdzane zmiany hemodynamiczne korelują pozytywnie ze stanem klinicznym. U chorych, u których stwierdzono istotny statystycznie wzrost wskaźnika serca (ang. *cardiac index*, CI) z 1,45 do 2,69 l/m²/min oraz LVEF z 14 do 29%, równolegle zmieniła się klasyfikacja czynnościowa z IV do I klasy wg NYHA [20]. Wraz z poprawą funkcji LV u części chorych obserwuje się poprawę parametrów hemodynamicznych prawego serca: zwiększenie EF prawej komory, obniżenie ciśnienia w prawym przedsionku oraz zmniejszenie oporu płucnego [11]. Niektórzy chorzy, u których z różnych przyczyn (np. infekcja, dysfunkcja urządzenia) usunięto LVAD, mogą funkcjonować w zadowalającej formie klinicznej i przez długi czas (2–35 mies.) utrzymują się u nich korzystne zmiany parametrów hemodynamicznych [20]. Analiza publikowanych ostatnio badań pozwala stwierdzić, że poprawa kliniczna i hemody-

Tabela I. Kryteria hemodynamiczne kwalifikujące do wszczepienia LVAD

Parametr	Wartość graniczna
Wskaźnik sercowy (CI)	<2,0 l/min × m ²
Skurczowe ciśnienie tętnicze	<80 mmHg
Ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP)	>20 mmHg

Tabela II. Zmiany w niewydolnym sercu podczas stosowania LVAD

Zmiany kliniczne	klinika	klasa wg NYHA	↓
		długość życia	↑
	hemodynamika	EF	↑
		CI	↑
PCWP		↓	
Zmiany komórkowe	morfologia	LVDD	↓
		wielkość komórki	↓
		funkcja mitochondrium	↑
	funkcja	włóknienie	(↑) / ↓
		kurczliwość	↑
		gęstość receptorów beta	↑
		wychwyt wapnia przez SR	↑
Substancje aktywne	czynniki zapalne	SERCA 2a, RyR	↑
		TNF- α , IL-8, IL-6	↓
	neurohormony	RAA, ANP, katecholaminy	↓

EF – frakcja wyrzutowa, LVDD – wymiar rozkurczowy lewej komory, SR – retikulum sarkoplomatyczne, TNF – czynnik martwicy nowotworów, IL – interleukina, RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron, ANP – przedśionkowy hormon natriuretyczny, SERCA 2a – ATP-zależna pompa odpowiadająca za wychwyt zwrotny Ca²⁺, RyR – receptor rianodynowy
Pozostałe skróty: jak w Tabeli I

namiczna uzyskana w trakcie stosowania LVAD umożliwia odłączenie urządzenia bez konieczności transplantacji u 5–24% chorych.

Prowadzone są także prace z zastosowaniem terapii skojarzonej, gdzie LVAD jest jednym z elementów leczenia. W jednym z londyńskich ośrodków opracowano specyficzny protokół oparty na wielokierunkowym działaniu. Poza mechanicznym wspomaganie przy użyciu LVAD i kontynuacją leków o udokumentowanym korzystnym wpływie w CHF, chorzy otrzymują klenbuterol (beta2-agonistę, którego korzystny wpływ na funkcje mięśnia serca wykazano dotychczas jedynie w modelu doświadczalnym). Opublikowane niedawno wyniki są bardzo zachęcające. Poprawę funkcji serca pozwalającą na usunięcie LVAD uzyskano u 46% chorych z CHF o etiologii innej niż niedokrwienność. Pozostający w co najmniej 4-letniej obserwacji chorzy byli w I klasie czynnościowej wg NYHA oraz stwierdzono u nich trwałą poprawę parametrów hemodynamicznych – EF, ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP), CI [30].

Istnieją także mniej optymistyczne doniesienia, w których wykazano, że mimo przejściowej spektakularnej poprawy hemodynamicznej i pierwotnej kwalifikacji do usunięcia LVAD, dalszy przebieg kliniczny cechował się burzliwym nawrotem CHF [31]. Powyższe obserwacje skłaniają do wnikliwej analizy mechanizmów prowadzących do zdrowienia mięśnia serca i wyłonienia grupy chorych, u których można się spodziewać trwałej poprawy.

Zmiany na poziomie komórkowym

Mechaniczne odciążenie LV indukuje w niewydolnym sercu zmiany powodujące zahamowanie i odwrócenie procesu niekorzystnej przebudowy, określane jako odrotna przebudowa (ang. *reverse remodeling*) [26]. Stwierdzone klinicznie i makroskopowo zmiany, które świadczą o regresji patologii, znajdują potwierdzenie na poziomie komórkowym (Tabela II). Do najczęściej opisywanych należy zmniejszenie przerostu komórki mięśnia serca i zawartości kolagenu, poprawa kurczliwości komórki poprzez przywrócenie wrażliwości beta-receptorów i usprawnienie wewnątrzkomórkowej gospodarki wapniowej. Równoległe stwierdzane są korzystne zmiany neurohormonalne: zmniejszenie poziomu katecholamin, wazopresyny, przedśionkowego hormonu natriuretycznego i aktywności układu renina-angiotensyna [32], redukcja poziomu interleukin (IL-6 i IL-8) [33] oraz czynnika martwicy guza alfa (TNF- α) [34].

Nadal są prowadzone badania mające na celu precyzyjne określenie zależności przyczynowo-skutkowej obserwowanych procesów i istotności klinicznej każdego z nich. W prezentowanym ostatnio pierwszym, kilkunastoletnim, prospektywnym badaniu dotyczącym chorych z LVAD wykazano, że w trakcie stosowania wspomaganie istotna poprawa funkcji skurczowej LV (wzrost LVEF do >40%) wystąpiła u 34% badanych. Badania bioptatów wykazały zmniejszenie wielkości miocytów, zawartości kolagenu i TNF- α w trakcie stosowania LVAD u wszystkich chorych. Po szczegółowych analizach uwarunkowań hemodynamicznych do usunięcia urządzenia zakwalifikowano jedynie 6 (9%) chorych [35]. Niestety, nie przeprowadzono porównawczej analizy bioptatów pomiędzy grupą chorych, u których usunięto LVAD, a grupą, w której poprawa funkcji LV nie była wystarczająca do podjęcia decyzji o eksplantacji urządzenia. Stanowi to istotne ograniczenie badania, gdyż być może taka właśnie analiza pozwoliłaby na ujawnienie różnic na poziomie komórkowym, które odpowiadają za proces zdrowienia mięśnia serca w tej grupie chorych.

Wielkość komórki

Izolowane mioocyty uzyskane z niewydolnych serc charakteryzują się większą objętością, długością i szerokością w porównaniu z miocytami pochodzącymi z serc zdrowych [29, 36]. Obserwacje te są czynione niezależnie od przyczyny CHF. Podstawowym czynnikiem determinującym odrotną przebudowę wydaje się więc regresja przerostu kardiomiocytów [37]. Stosowanie przedłużonego wspomaganie LV powoduje istotne zmniejszenie wszystkich wymienionych parametrów [37, 38]. Zmniejszenie wielkości kardiomiocytów jest istotne statystycznie, choć nie wykazano, aby ich wymiar powracał do wartości uznanej za normę w grupie kontrolnej. Zmiana wielkości komórki serca wykazuje dodatnią korelację z czasem trwania odciążenia, co może tłumaczyć stwierdzaną niecałkowitą regresję przerostu [24]. Zmniejszenie

wielkości kardiomiocytów koreluje dodatnio z poprawą funkcji skurczowej LV, co potwierdza istotność tego procesu w obserwowanym zjawisku regeneracji i wypoczynania serca podczas długotrwałego mechanicznego odciążenia i bywa opisywane jako przebudowa atroficzna (ang. *atrophic remodeling*) [39].

Zawartość kolagenu

Jednym z typowych wykładników przebudowy mięśnia serca jest włóknienie. Zwiększenie całkowitej zawartości kolagenu i zmiany jakościowe będące skutkiem aktywacji neurohormonalnej powodują upośledzenie funkcji serca [40]. Kardiomiopatie zarówno rozstrzeniowa, jak i niedokrwienna cechują się nadmierną akumulacją kolagenu, zwłaszcza typu I, czego efektem jest sztywność komory i dysfunkcja rozkurczowa [41, 42]. Dalsza aktywacja metaloproteinaz, prowadząc do poszerzania jamy i zaburzenia układu włókien kolagenu, powoduje pogłębienie CHF [43]. Dane dotyczące wpływu odciążenia serca na zawartość kolagenu są rozbieżne. Według części autorów mechaniczne odciążenie LV powoduje istotnie statystycznie zmniejszenie zawartości kolagenu w tkance mięśnia serca [44, 45]. Regresja włóknienia dotyczy wówczas w jednakowym stopniu obu form kolagenu (typu I i III) i po długim czasie mechanicznego wspomaganie LV (średnio 159 dni) obserwuje się wartości stwierdzane w grupie kontrolnej [24]. Przesłanki teoretyczne sugerują, że opisywane zmiany mogą prowadzić do poprawy funkcji LV, jednak dotychczas nie opublikowano badań potwierdzających tę zależność. Publikowane są także prace donoszące o braku wpływu odciążenia na zawartość kolagenu w mięśniu serca, a nawet wykazujące wzrost jego zawartości na skutek stosowania LVAD [11, 27]. Wpływ LVAD na zawartość kolagenu, a tym samym sztywność mięśnia serca, może być uzależniony od towarzyszącej farmakoterapii. Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) równoległe z LVAD spowodowało istotnie statystycznie zmniejszenie zawartości kolagenu, masy mięśnia LV i jej sztywności w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie wspomaganie mechaniczne [46]. Wyniki wspomnianej pracy są wprawdzie bardzo zachęcające, ale należy pamiętać, że nie zawsze stan chorego jest na tyle stabilny, aby po wszczęciu LVAD można było zastosować pełną terapię ACE-I.

Aktywacja adrenergiczna

Typową cechą niewydolnego mięśnia serca jest upośledzona odpowiedź na stymulację adrenergiczną. Przyczyną obserwowanych zaburzeń jest zmniejszenie zarówno gęstości receptorów beta-adrenergicznych, jak i ich wrażliwości [47]. W badaniach z użyciem izolowanych komórek mięśnia serca wykazano, że długotrwałe (75–160 dni) stosowanie LVAD powoduje poprawę parametrów kurczliwości. Ocena miocytów uzyskanych poprzez biopsję od chorych leczonych LVAD w porównaniu z grupą le-

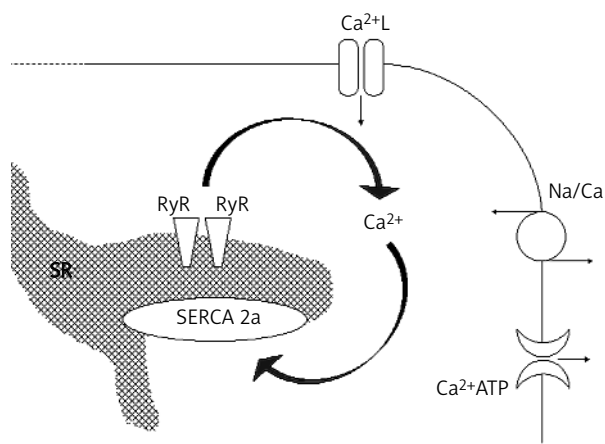
czoną farmakologicznie wykazała zwiększenie siły oraz skrócenie czasu skurczu i relaksacji komórki [48]. Wykazano ponadto zwiększenie wrażliwości na stymulację adrenergiczną (izoproterenol), sugerujące możliwość odwrócenia obniżonej regulacji receptorów beta [48, 49]. Oceniając pomiar gęstości receptorów beta w komórkach mięśnia serca, wykazano, że podczas stosowania tych urządzeń gęstość receptorów osiąga wartości spotykane w zdrowym sercu [49]. Kolejne obserwacje udowodniły w sposób bezpośredni zależność pomiędzy stosowaniem LVAD a rozmieszczeniem receptorów beta-adrenergicznych. Porównując biopsjaty otrzymane przed i po wspomaganie serca, stwierdzono, że gęstość receptorów beta na komórkach mięśnia serca ulega zwiększeniu, a brak tej poprawy może się wiązać ze złym rokowaniem [50].

Wewnątrzkomórkowa gospodarka Ca^{2+}

Kurczliwość mięśnia serca jest ściśle powiązana z gospodarką wapniową. Prawidłowe stężenie i obrót wapniem poza- i wewnątrzkomórkowym stanowi podstawę prawidłowej funkcji kardiomiocytów [51]. W badaniach nad izolowanymi komórkami wykazano, że u osób leczonych LVAD szczytowe stężenie wapnia w czasie skurczu osiąga wyższe wartości niż w kontrolnej grupie chorych z CHF. Podobnie korzystny wpływ odnotowano na wychwyty zwrotny Ca^{2+} [48]. Wewnątrzkomórkowy obrót wapnia jest związany z funkcją genów kodujących właściwe dla tych przemieszczeń receptory i kanały (Rycina 2.). Obniżona ekspresja genów dla SERCA 2a (podtyp 2a pompy Ca^{2+} ATP-zależnej siateczki sarkoplazmatycznej, ang. *sarcoplasmic endoreticular Ca^{2+} – ATPase subtype 2*) i RyR (receptor rianodynowy kanału Ca^{2+}) oraz zaburzona regulacja sarkoplazmatycznego wymiennika Na^{+}/Ca^{2+} korelują z różnego stopnia dysfunkcją skurczową. Stosowanie LVAD powoduje zwiększenie mRNA dla wszystkich tych genów [52]. W badaniach na izolowanych miocytach wykazano także, że wymiennik Na/Ca reaguje na stymulację znacznie szybciej w sercach, których funkcja uległa poprawie podczas stosowania LVAD, niż u osób, u których poprawa nie nastąpiła [53]. Przywrócenie prawidłowej ekspresji genów kodujących białka związane z obrotem Ca^{2+} może być kolejnym mechanizmem odpowiedzialnym za poprawę funkcji mięśnia serca podczas stosowania urządzeń do mechanicznego wspomaganie LV.

Podsumowanie

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że istnieje grupa chorych, u których mechaniczne wspomaganie – odciążenie LV przynosi nieprzewidywane wcześniej korzyści. Urządzenia do wspomaganie serca typu LVAD stają się nie tylko pomostem do transplantacji, ale także potencjalnym pomostem do wyzdrowienia. Obserwacje poczynione wśród chorych z CHF sugerują, że poza czystym wpływem mechanicznym urządzenia te powodują specyficzne zmiany na poziomie komórkowym, które prawdopodobnie są odpowie-



Rycina 2. Schemat wewnątrzkomórkowego obiegu Ca^{2+} . W skurczu Ca^{2+} w 75% pochodzi z SR. SR – siateczka sarkoplazmatyczna, RyR – receptor rianodynowy, którego fosforylacja powoduje otwarcie kanału i uwolnienie Ca^{2+} z siateczki sarkoplazmatycznej, SERCA 2a – ATP-zależna pompa odpowiadająca za wychwyt zwrotny Ca^{2+} , Na/Ca – wymiennik jonowy Na^+ - Ca^{2+} , Ca^{2+} L – kanał Ca^{2+} typu L, którego aktywacja powoduje napływ Ca^{2+} do komórki, Ca^{2+} ATP – ATP-zależna pompa wyprowadzająca Ca^{2+} na zewnątrz komórki

działne za obserwowaną poprawę funkcji LV. Niezbędne są dalsze prace badawcze dla wyjaśnienia, który z opisywanych mechanizmów jest najistotniejszy w obserwowanej pozytywnej przebudowie mięśnia serca i którzy chorzy mogą odnieść największe korzyści ze stosowania tego typu urządzeń. Mechanizm, który pełni zasadniczą rolę w obserwowanym zjawisku, może być celem terapii CHF.

Piśmiennictwo

- Fraud S, Pethig K, Franke U, et al. Ten year survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long term treatment? *Heart* 1999; 82: 47-51.
- Frazier OH. An abdominal left ventricular assist device (ALVAD): perspective and prospects. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 288-95.
- DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol* 1971; 27: 3-11.
- Frazier OH. First use of an untethered, vented electric left ventricular assist device for long-term support. *Circulation* 1994; 89: 2908-14.
- Oz MC, Rose EA, Levin HR. Selection criteria for placement of left ventricular assist devices. *Am Heart J* 1995; 129: 173-7.
- Levine SA. The myth of strict bed rest in the treatment of heart disease. *Am Heart J* 1951; 42: 406-13.
- Burch GE, Walsh JJ, Ferrans VJ, et al. Prolonged bed rest in the treatment of the dilated heart. *Circulation* 1965; 32: 852-6.
- Burch GE, McDonald CD, Walsh JJ. The effect of prolonged bed rest on postpartal cardiomyopathy. *Am Heart J* 1971; 81: 186-201.
- Burch GE, DePasquale NP. On resting the human heart. *Am Heart J* 1966; 71: 422.
- Perhonen MA, Franco F, Lane LD, et al. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol* 2001; 91: 645-53.
- McCarthy PM, Nakatani S, Vargo R, et al. Structural and left ventricular histologic changes after implantable LVAD insertion. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 609-13.
- Burnett CM, Duncan JM, Frazier OH, et al. Improved multiorgan function after prolonged univentricular support. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 65-71.
- Bank AJ, Mir SH, Nguyen DQ, et al. Effects of left ventricular assist devices on outcomes in patients undergoing heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1369-74.
- Aaronson KD, Eppinger MJ, Dyke DB, et al. Left ventricular assist device therapy improves utilization of donor hearts. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1247-54.
- Morgan JA, John R, Rao V, et al. Bridging to transplant with the HeartMate left ventricular assist device: The Columbia Presbyterian 12-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1309-16.
- Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, et al. Implantable left ventricular assist device for treatment of pulmonary hypertension in candidates for orthotopic heart transplantation—a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 971-7.
- Potapov EV, Weng Y, Jurmann M, et al. Bridging to transplantability with a ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 930.
- Grady KL, Meyer P, Mattea A, et al. Improvement in quality of life outcomes 2 weeks after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 657-69.
- Westaby S, Banning AP, Saito S, et al. Circulatory support for long-term treatment of heart failure: experience with an intraventricular continuous flow pump. *Circulation* 2002; 105: 2588-91.
- Frazier OH, Myers TJ. Left ventricular assist system as a bridge to myocardial recovery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 734-41.
- Loeb M, Weng Y, Muller J, et al. Successful mechanical circulatory support for more than two years with a left ventricular assist device in a patient with dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1176-9.
- Park SJ, Tector A, Piccioni W, et al. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 9-17.
- Ferrari M, Kadipasaoglu KA, Croitoru M, et al. Evaluation of myocardial function in patients with end-stage heart failure during support with the Jarvik 2000 left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 226-8.
- Bruckner BA, Stetson SJ, Perez-Verdia A, et al. Regression of fibrosis and hypertrophy in failing myocardium following mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 457-64.
- Frazier OH, Benedict CR, Radovancevic B, et al. Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 675-81.
- Razeghi P, Myers TJ, Frazier OH, et al. Reverse remodeling of the failing human heart with mechanical unloading. Emerging concepts and unanswered questions. *Cardiology* 2002; 98: 167-74.
- Nakatani S, McCarthy PM, Kottke-Marchant K, et al. Left ventricular echocardiographic and histologic changes: impact of chronic unloading by an implantable ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 894-901.
- Levin HR, Oz MC, Chen JM, et al. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation* 1995; 91: 2717-20.
- Frazier OH, Myers TJ, Westaby S, et al. Clinical experience with an implantable, intracardiac, continuous flow circulatory support device: physiologic implications and their relationship to patient selection. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 133-42.

30. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006; 355: 1873-84.
31. Liden H, Karason K, Bergh CH, et al. The feasibility of left ventricular mechanical support as a bridge to cardiac recovery. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 525-30.
32. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, et al. Effect of the implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation* 1995; 92 (9 Suppl): II191-5.
33. Goldstein DJ, Moazami N, Seldomridge JA, et al. Circulatory resuscitation with left ventricular assist device support reduces interleukins 6 and 8 levels. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 971-4.
34. Torre-Amione G, Stetson SJ, Youker KA, et al. Decreased expression of tumor necrosis factor-alpha in failing human myocardium after mechanical circulatory support: A potential mechanism for cardiac recovery. *Circulation* 1999; 100: 1189-93.
35. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, et al. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group. *Circulation* 2007; 115: 2497-505.
36. Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA, et al. Structural remodeling of cardiac myocytes in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 86: 426-30.
37. Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser SR, et al. Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. *Circulation* 1998; 98 (7): 656-62.
38. Razeghi P, Bruckner BA, Sharma S, et al. Mechanical unloading of the failing human heart fails to activate the protein kinase B/Akt/glycogen synthase kinase-3beta survival pathway. *Cardiology* 2003; 100: 17-22.
39. Razeghi P, Sharma S, Ying J, et al. Atrophic remodeling of the heart in vivo simultaneously activates pathways of protein synthesis and degradation. *Circulation* 2003; 108: 2536-41.
40. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
41. Swan HJ. Left ventricular dysfunction in ischemic heart disease: fundamental importance of the fibrous matrix. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8 (Suppl 2): 305-12.
42. Francis GS. Changing the remodeling process in heart failure: basic mechanisms and laboratory results. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 156-61.
43. Li YY, Feldman AM, Sun Y, et al. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart. *Circulation* 1998; 98: 1728-34.
44. Bruckner BA, Stetson SJ, Farmer JA, et al. The implications for cardiac recovery of left ventricular assist device support on myocardial collagen content. *Am J Surg* 2000; 180: 498-501.
45. Bruckner BA, Razeghi P, Stetson S, et al. Degree of cardiac fibrosis and hypertrophy at time of implantation predicts myocardial improvement during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 36-42.
46. Klotz S, Danser AH, Foronjy RF, et al. The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on the extracellular collagen matrix during left ventricular assist device support in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1166-74.
47. Lohse MJ, Engelhardt S, Danner S, et al. Mechanisms of beta-adrenergic receptor desensitization: from molecular biology to heart failure. *Basic Res Cardiol* 1996; 91 Suppl 2: 29-34.
48. DiPaola K, Mattiello JA, Jeevanandam V, et al. Myocyte recovery after mechanical circulatory support in humans with end-stage heart failure. *Circulation* 1998; 97: 2316-22.
49. Ogletree-Hughes ML, Stull LB, Sweet WE, et al. Mechanical unloading restores beta-adrenergic responsiveness and reverses receptor downregulation in the failing human heart. *Circulation* 2001; 104: 881-6.
50. Bick RJ, Grigore AM, Poindexter BJ, et al. Left ventricular unloading with an assist device results in receptor relocalization as well as increased beta-adrenergic receptor numbers: are these changes indications for outcome? *J Card Surg* 2005; 20: 332-6.
51. Morgan JP, Erny RE, Allen PD, et al. Abnormal intracellular calcium handling, a major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium from patients with heart failure. *Circulation* 1990; 81 (2 Suppl): III21-32.
52. Heerd PM, Holmes JW, Cai B, et al. Chronic unloading by left ventricular assist device reverses contractile dysfunction and alters gene expression in end-stage heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2713-9.
53. Terracciano CM, Koban MU, Soppa GK, et al. The role of the cardiac Na⁺/Ca²⁺ exchanger in reverse remodeling: relevance for LVAD-recovery. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1099: 349-60.