

Pozawałowa przebudowa serca – rozstrzeń lewej komory jako potencjalny cel terapeutyczny

Remodeling after myocardial infarction – left ventricular dilation as potential therapeutic target

Michał Mączewski

Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Świeży zawał mięśnia sercowego uruchamia zjawisko pozawałowej przebudowy lewej komory serca, które odbywa się jednocześnie na kilku poziomach: makroskopowym, polegającym na zmianie geometrii (wielkości, kształtu i grubości ścian) lewej komory, mikroskopowym, obejmującym zmiany liczby kardiomiocytów i struktury sercowej tkanki łącznej oraz submikroskopowym, polegającym na zmianach zachodzących w poszczególnych kardiomiocytach. Zjawisko to jest napędzane z jednej strony mechanicznym wzrostem obciążenia kardiomiocytów, z drugiej aktywacją układów neurohumoralnych. Najważniejszy element procesu przebudowy – rozstrzeń lewej komory – jest zjawiskiem niekorzystnym, leżącym u podstaw progresji do niewydolności serca, a ponieważ coraz więcej argumentów wskazuje na to, że jest to proces odwracalny, być może w przyszłości uda się opracować interwencje swoiście ukierunkowane na zmniejszenie lub przynajmniej zahamowanie pozawałowej rozstrzeni lewej komory.

Abstract

Acute myocardial infarction triggers post-infarction left ventricular remodeling and proceeds concurrently on several levels: macroscopic, involving modification of left ventricular geometry (size, shape and wall thickness), microscopic, involving change of the number of cardiomyocytes and structure of cardiac connective tissue and submicroscopic, involving changes within cardiomyocytes. This phenomenon is triggered on one side by mechanical increase of cardiomyocyte load and on the other side by activation of neurohumoral systems. The most important element of the remodeling process – left ventricular dilation – is an adverse phenomenon, underlying progression to heart failure. Since more and more arguments indicates that this phenomenon is reversible, it is possible that in future interventions will be developed aimed at decreasing or at least halting post-infarction left ventricular dilation.

Kardiologia Polska 2005; 63 (Supl. 2): 483-488

Opis zjawiska

Świeży zawał mięśnia sercowego uruchamia zjawisko pozawałowej przebudowy lewej komory serca (*remodeling*), która stanowi odpowiedź tkanki na uszkodzenie i próbę przystosowania się do funkcjonowania w zmienionych warunkach [1, 2]. Zjawisko przebudowy dotyczy zarówno segmentu objętego zawałem, jak i nieobjętego martwicą, a odbywa się jednocześnie na kilku poziomach: makroskopowym, polegającym na zmianie geometrii (wielkości, kształtu i grubości ścian) lewej komory, mikroskopowym, obejmującym zmiany liczby kardiomiocytów i struktury sercowej tkanki łącznej oraz submikroskopowym, polegającym na zmia-

nach zachodzących w poszczególnych kardiomiocytach (Tabela I). Wszystkie powyższe zmiany prowadzą do zmiany czynności lewej komory serca. Zjawisko przebudowy zachodzi w dwóch fazach: wczesnej i późnej [1].

Wczesna faza przebudowy – ekspansja zawału

Już w kilka godzin od początku zawału rozpoczyna się zjawisko powiększania się jamy lewej komory, która dodatkowo zmienia kształt z eliptycznego na bardziej sferyczny. Jest to efekt postępującego rozciągania segmentu objętego zawałem [3], co z jednej strony prowadzi do jego ścieńczenia, z drugiej do rozstrzeni lewej komory. Zjawisko to nazywamy ekspansją zawału [4]. To-

Adres do korespondencji:

Michał Mączewski, Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, ul. Marymoncka 99, 01-813 Warszawa, tel.: +48 22 834 03 67, faks: +48 22 864 08 34, e-mail: maczmich@cmkp.edu.pl

Tabela I. Różne poziomy pozawałowej przebudowy serca

makroskopowy	geometria lewej komory	rozstrzeń zmiana kształtu z eliptycznego na sferyczny przerost zdrowej ściany ścieńczenie części pozawałowej
mikroskopowy	mięsień sercowy	zmniejszenie liczby komórek (apoptoza, nekroza) zmiany dotyczące tkanki łącznej w sercu: – degradacja rusztowania łącznotkankowego – włóknienie zastępcze
submikroskopowy	biologia kardiomiocytu	zaburzenia sprzężenia elektromechanicznego desensytyzacja receptorów b-adrenergicznych przerost ekspresja genów płodowych (ciężkie łańcuchy β -miozyny)

warzysty temu znaczne przyspieszenie apoptozy kardiomiocytów, zarówno w segmencie zawałowym, jak i nieobjętym zawałem.

Ekspansja trwa do 2–3 tyg. od początku zawału. Po tym okresie włókna kolagenowe blizny tworzą już silną sieć, która nie wykazuje tendencji do dalszej rozstrzeni [5].

Późna faza przebudowy – dalsza rozstrzeń i przerost ekscentryczny zdrowego mięśnia

Zawałowa martwica kardiomiocytów prowadzi do nagłego wzrostu obciążenia pozostałych komórek – muszą one przejąć hemodynamiczne obowiązki utraczonych komórek. Dochodzi do rozciągania i przerostu żywych komórek, co prowadzi do dalszej rozstrzeni lewej komory i przerostu zdrowej części mięśnia sercowego (klasycznego przerostu ekscentrycznego). Mechanizm ten staje się istotny po kilku dniach od początku zawału [6]. U większości pacjentów po zawale mięśnia sercowego najbardziej intensywna przebudowa zachodzi w ciągu pierwszych tygodni/miesięcy po uszkodzeniu. Następnie po osiągnięciu nowego stanu hemodynamicznej równowagi proces przebudowy ulega zahamowaniu nawet na wiele lat, a być może do końca życia. U mniejszości pacjentów po zawale serca dochodzi do bardzo intensywnej przebudowy i gwałtownie postępującej rozstrzeni. W takim przypadku prawdopodobnie przerost zdrowej ściany nie nadąży za rozstrzeniem komory i u takiej osoby bardzo szybko dochodzi do załamania hemodynamicznej czynności lewej komory i rozwoju niewydolności serca. Wreszcie w niewielkiej grupie pacjentów po zawale serca rozstrzeń postępuje powoli, ale systematycznie, także prowadząc do rozwoju niewydolności serca po miesiącach/latach [7, 8]. Pomimo coraz lepszego poznawania czynników ryzyka pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego, w dalszym ciągu trudno jest przewidzieć przebieg przebudowy u konkretnego pacjenta. Schematycznie przebieg pozawałowej rozstrzeni lewej komory pokazuje Rycina 1.

Obok zjawiska zmiany geometrii lewej komory dochodzi także do zmian struktury mięśnia sercowego na poziomie mikroskopowym. Znaczącej przebudowie ulega wewnątrzsercowa tkanka łączna: z jednej strony na skutek przewagi aktywności enzymów trawiących włókna kolagenowe, tzw. metaloproteinaz macierzy (MMP) nad ich inhibitorami – tkankowymi inhibitorami metaloproteinaz macierzy (TIMP), dochodzi do niszczenia łącznotkankowego rusztowania, na którym opierają się kardiomiocyty, co prowadzi do ich wzajemnego *ześlizgiwania* się i rozstrzeni lewej komory [9]. Z drugiej strony na skutek działania głównie aldosteronu i angiotensyny II w pozawałowym sercu wzrasta ilość włókien kolagenowych wokół naczyń (włóknienie zastępcze) [10].

Kolejnym efektem pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego jest zmiana liczby kardiomiocytów. Obecnie wiadomo, że w dorosłym mięśniu sercowym dochodzi do regeneracji kardiomiocytów [11]. W pozawałowym sercu szybkość regeneracji jest większa niż w sercu zdrowym, ale nieproporcjonalnie bardziej zwiększone jest umiowanie miocytów w mechanizmie apoptozy [11], a w zaawansowanej przebudowie także w mechanizmie nekrozy [12]. Ostatecznym efektem działania tych mechanizmów jest systematyczne zmniejszanie się liczby kardiomiocytów w miarę postępowania procesu przebudowy. Co interesujące, pokazano, że kilkunastokrotne nasilenie apoptozy w zdrowym sercu myszy, do wartości, które są i tak dziesięciokrotnie niższe od obserwowanych w ludzkim niewydolnym sercu, wystarcza do wywołania rozstrzeni i dysfunkcji skurczowej lewej komory [13].

Wreszcie pozawałowa przebudowa prowadzi także od intensywnych zmian na poziomie poszczególnych kardiomiocytów. Dochodzi do zmiany ekspresji i funkcji białek sprzężenia elektromechanicznego: spada ilość SERCA (ATP-azy transportującej Ca^{2+} do siateczki sarkoplazmatycznej), kanały rianodynowe odpowiedzialne za uwalnianie Ca^{2+} w skurczu stają się nieszczelne, rośnie odkomórkowy transport wapnia. Zmiany te prowadzą ogólnie do spadku zawartości Ca^{2+} w siateczce sar-

koplazmatycznej i mniejszego wyrzutu jonów wapnia podczas pobudzenia kardiomiocytów, co prowadzi do spadku ich siły skurczu [14]. Obecne na powierzchni kardiomiocytów receptory β -adrenergiczne oraz wewnątrzkomórkowe szlaki przekaźnictwa sygnałów adrenergicznych stają się mniej wrażliwe na stymulację katecholaminergiczną [15], kardiomiocyty przerastają i dochodzi do ekspresji genów płodowych (np. genu kodującego łańcuchy ciężkie β -miozyny zamiast występującej w dorosłym sercu α -miozyny) [16].

Wydaje się, że zjawiska przebiegające w ramach procesu przebudowy toczące się na różnych poziomach są ze sobą sprzężone: pokazano, że zmiany na poziomie submikroskopowym, obejmujące np. ekspresję białek sprzężenia elektromechanicznego czy desensytyzację receptorów β -adrenergicznych korelują z nasileniem rozstrzeni. Podobnie pokazano, że nasilenie włóknienia zastępczego w pozawałowych sercach koreluje z nasileniem rozstrzeni i ekspresją łańcuchów ciężkich β -miozyny [17]. Wreszcie wiadomo, że stopień sferyczności lewej komory zależny jest także od rozstrzeni [18].

Mechanizmy i determinanty pozawałowej przebudowy

Zjawisko pozawałowej przebudowy napędzane jest przez dwie grupy czynników: czynniki mechaniczne oraz czynniki neurohumoralne.

Czynniki mechaniczne

Zarówno we wczesnej, jak i w późnej fazie przebudowy kluczowe znaczenie dla rozstrzeni oraz przerostu

lewej komory ma naprężenie, czyli rozciąganie poszczególnych kardiomiocytów. Wzrost naprężenia we wczesnej fazie prowadzi do ekspansji zawatu, w późnej fazie do przerostu i wydłużania miocytów. Naprężenie z kolei, zgodnie ze prawem Laplace'a, dane jest wzorem:

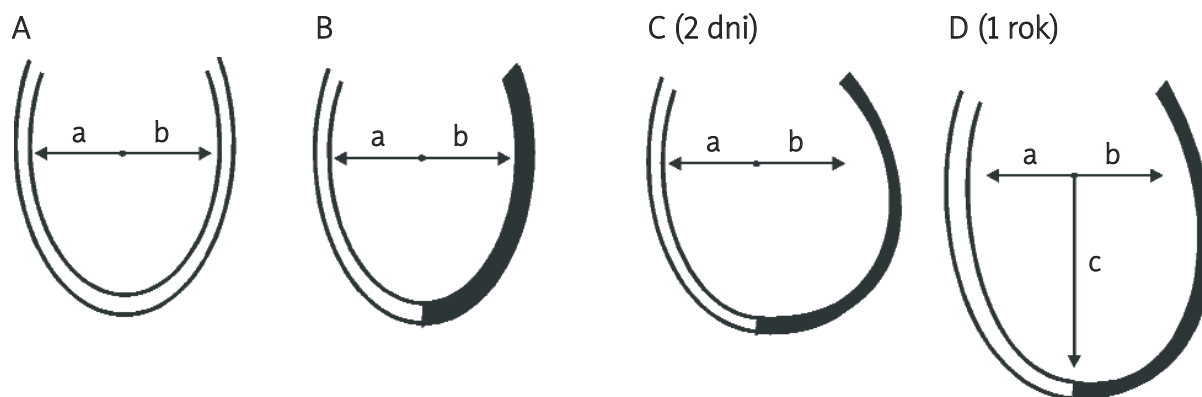
$$S = \frac{P \times r}{2h}$$

gdzie S oznacza naprężenie, P – ciśnienie skurczowe w lewej komorze, r – promień krzywizny komory, h – grubość ściany komory. Zatem intensywna przebudowa lewej komory będzie zachodziła w przypadku dużego naprężenia ściany lewej komory, czyli w przypadku wysokiego ciśnienia skurczowego krwi (odzwierciedlającego wysokie ciśnienie skurczowe w lewej komorze) i cienkiej ściany komory. Dodatkowo powiększenie komory sprzyja dalszej jej rozstrzeni, także w mechanizmie wzrostu naprężenia kardiomiocytów. Widać stąd, że wyjściowy przerost lewej komory, obecny w momencie wystąpienia zawatu mięśnia sercowego, chroni przed pozawałową rozstrzenią, podobnie jak obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w ostrej fazie zawatu, jak i w okresie późniejszym.

Czynniki neurohumoralne

Świeży zawat serca prowadzi do aktywacji wielu układów neurohumoralnych, z których dla procesu przebudowy najważniejsze są układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) i współczulny układ nerwowy.

Spadek pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego krwi, wtórny do martwicy kardiomiocytów i po-



Rycina 1. Schemat pozawałowej przebudowy serca. W zdrowym sercu odległości a i b odpowiadają odległości od punktu środkowego lewej komory do odpowiednio przegrody i wolnej ściany. Zawat (pokazany na czarno) prowadzi do procesu przebudowy: we wczesnej fazie (godziny – dni) dochodzi do ekspansji zawatu, polegającej na rozstrzeni martwiczej tkanki; w późnej fazie (tygodnie – lata) dochodzi do rozstrzeni i przerostu ekscentrycznego żywego mięśnia, a wielkość blizny nie ulega dalszym zmianom. Widocznym efektem przebudowy jest powiększenie wymiarów lewej komory

gorszenia sprawności hemodynamicznej serca, prowadzi do aktywacji układu współczulnego i osocznego układu RAA, natomiast wzrost napięcia w ścianie lewej komory pobudza dodatkowo lokalny wewnątrzsercowy układ RAA [19]. Wiadomo, że co prawda aktywacja receptorów β -adrenergicznych na kardiomiocytach krótkotrwale zwiększa ich kurczliwość, ale długotrwale wywołuje szereg zmian typowych dla pozawałowej przebudowy (zwiększa przerost lewej komory, nasila śmierć komórek w mechanizmie apoptozy, zaburza wewnątrzkomórkowe sprzężenie elektromechaniczne [15]). Dodatkowo aktywacja receptorów α -adrenergicznych także ma działanie pro-przerostowe. Angiotensyna II bezpośrednio, działając przez receptory AT1 na kardiomiocytach oraz pośrednio, zwiększając produkcję endoteliny, pobudza przerost kardiomiocytów [19], pobudza wewnątrzsercową produkcję metaloproteinaz [20], wreszcie stymuluje produkcję aldosteronu, który zwiększa syntezę kolagenu wewnątrz mięśnia sercowego, prowadząc do jego zwłóknienia. Pobudzenie receptorów AT1 na zakończeniach nerwów współczulnych zwiększa uwalnianie noradrenaliny, z kolei układ współczulny na kilku poziomach stymuluje układ RAA [21].

Istotną rolę układu współczulnego i RAA w pozawałowej przebudowie potwierdzają obserwacje pokazujące, że interwencje terapeutyczne hamujące aktywność tych układów, odpowiednio blokery receptorów β -adrenergicznych oraz inhibitory enzymu konwertującego, blokery receptorów angiotensynowych AT1 i blokery receptorów aldosteronowych, zmniejszają nasilenie pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i klinicznych [2].

Znaczenie pozawałowej przebudowy: czy jest to proces korzystny, czy niekorzystny?

Odpowiedź na to pytanie nie jest prosta, gdyż przebudowa obejmuje szereg różnych procesów toczących się na różnych poziomach. Natomiast z punktu widzenia terapeutycznego jest to kluczowe pytanie, gdyż gdyby udało się udowodnić, że jest to proces szkodliwy, mógłby się stać punktem uchwytu interwencji terapeutycznych, ukierunkowanych na zmniejszenie pozawałowej śmiertelności lub występowania niewydolności serca. Dlatego różne poziomy przebudowy trzeba rozpatrywać odrębnie.

Zmiana geometrii lewej komory

Z teoretycznego punktu widzenia rozstrzeń i zmiana kształtu lewej komory na bardziej sferyczny są wybitnie niekorzystne: prowadzą do wzrostu napięcia

w ścianie lewej komory (p. prawo Laplace'a), większego zużycia tlenu przez mięsień sercowy, desynchronizacji skurczu, niedomykalności zastawki mitralnej. Dodatkowo wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego prowadzi do ucisku w fazie *diastole* na naczynia subendokardialne i zaburzenia przepływu wieńcowego w tej warstwie. Obserwacje kliniczne potwierdzają słuszność tych teoretycznych rozważań: pokazano, że po zawale serca u ludzi objętość końcowoskurczowa jest silnie skorelowana z pozawałową śmiertelnością i częstością występowania niewydolności serca [1, 22]. Dodatkowo pokazano, że leki zmniejszające postęp pozawałowej rozstrzeni lewej komory, takie jak blokery receptorów β -adrenergicznych oraz inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, jednocześnie przynoszą korzyść pod względem zmniejszenia śmiertelności [23]. Wreszcie w badaniach eksperymentalnych pokazano, że myszy Timp (-/-), genetycznie pozbawione tkankowego inhibitora metaloproteinaz 3, a w związku z tym wykazujące nadmierną aktywność enzymów degradujących szkielet łącznotkankowy serca [24], w ciągu kilku tygodni rozwijają przebudowę przypominającą tę występującą po zawale, z podobnymi zmianami na poziomie tkanki i komórek. Zmianom tym można zapobiec, stosując inhibitory MMP. Powyższe dane sugerują, że rozstrzeń lewej komory jest wybitnie niekorzystna i że może brać udział w progresji do niewydolności serca.

Dodatkowo w ramach przebudowy dochodzi do ścięnięcia obszaru objętego zawałem: szczególnie niekorzystne wcześniej, bo zagraża pęknięciem. Wreszcie znaczenie pozawałowego przerostu mięśnia lewej komory jest nie do końca poznane. Z jednej strony badania eksperymentalne pokazują, że nasilenie pozawałowego przerostu zdrowej ściany lewej komory jest związane z mniejszą rozstrzenią i zachowaniem czynności skurczowej komory [25]. To potwierdza teoretyczne przesłanki bazujące na prawie Laplace'a, które wskazują, że pogrubienie ściany komory i zmniejszenie napięcia rzeczywiście powinno mieć korzystny wpływ na rozwój rozstrzeni. Z drugiej jednakże strony badania epidemiologiczne wskazują, że przerost lewej komory wiąże się z większą śmiertelnością, prawdopodobnie w mechanizmie zaburzeń rytmu [26].

Zmiany na poziomie mięśnia sercowego i kardiomiocytów

Wiadomo z badań eksperymentalnych, że zarówno ubytek liczby kardiomiocytów, jak i degradacja łącznotkankowego podścieliska oraz zwłóknienie zastępcze są zjawiskami niekorzystnymi [10]. Natomiast znaczenie zmian na poziomie poszczególnych kardiomiocytów nie jest oczywiste: co prawda ogólnie zmiany te prowadzą do zmniejszonej kurczliwości kardiomiocytów (np. za-

burzenie sprzężenia elektromechanicznego czy desensytyzacja β -receptorów), co przekłada się na mniejszą sprawność hemodynamiczną serca. Nie można jednak wykluczyć możliwości, że są to zmiany adaptacyjne, chroniące komórki mięśnia sercowego przed przetładowaniem jonami wapnia i nadmierną stymulacją neurohumoralną, które w dłuższej perspektywie czasowej wydłużają czas przeżycia komórek. Podobnie w przypadku ekspresji genów płodowych – pokazano na przykład, że powstałe w taki sposób łańcuchy ciężkie β -miozyny zużywają mniej tlenu [16].

Dlatego trzeba podkreślić, że pozawałowa przebudowa jest złożonym zjawiskiem, w ramach którego niektóre procesy są jednoznacznie niekorzystne (rozstrzeń lewej komory), natomiast znaczenie innych nie jest do końca poznane i nie można wykluczyć, że mają one charakter korzystny (przerost kardiomiocytów, desensytyzacja β -receptorów).

Czy proces przebudowy jest odwracalny?

Rozpatrzmy oddzielnie każdy z poziomów przebudowy.

Zmiana geometrii lewej komory

Dane kliniczne pokazują, że przynajmniej u niektórych pacjentów możliwe jest odwrócenie procesu przebudowy na poziomie geometrii lewej komory. Najlepszym przykładem są zmiany występujące po wszczępieniu urządzenia, wspomagające pracę lewej komory u pacjentów opornych na leczenie, oczekujących na przeszczep serca [27]. Pokazano, że u takich pacjentów mechaniczne odciążenie komory prowadzi do zmniejszenia objętości lewej komory oraz zwiększenia grubości jej ścian [28]. Ostatnio pokazano, że w niewydolności terapia resynchronizująca także zmniejsza objętości końcowoskurczową i końcoworozkurczową, poprawia frakcję wyrzutową i zmniejsza masę lewej komory [29]. Interwencje farmakologiczne, takie jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę czy blokery receptorów β -adrenergicznych prowadzą do mniej spektakularnych zmian: raczej zatrzymują progresję rozstrzeni niż są w stanie zmniejszyć wielkość lewej komory [2].

Zmiany na poziomie mięśnia sercowego i kardiomiocytów

Nie dysponujemy dowodami na to, że jakkolwiek interwencja jest w stanie przywrócić kardiomiocyty utracone w procesie apoptozy/nekrozy. Podobnie wydaje się, że patologiczne zwłóknienie mięśnia sercowego w najlepszym przypadku jest tylko częściowo odwracalne [30]. Natomiast dane eksperymentalne sugerują, że najłatwiej ustępują zmiany na poziomie poszczególnych kardiomiocytów: pokazano, że zarówno inhibitory enzymu konwertującego, jak i blokery recep-

torów β -adrenergicznych przywracają prawidłowe sprzężenie elektromechaniczne, gęstość i funkcję receptorów β -adrenergicznych, prowadzą do regresji przerostu kardiomiocytów [14].

Dane te pokazują, że odwrócenie procesu przebudowy pozawałowej jest możliwe, przy czym po zastosowaniu interwencji zmiany na poziomie kardiomiocytów mogą wycofać się całkowicie, na poziomie geometrii lewej komory częściowo, natomiast na poziomie struktury mięśnia sercowego ustępują najtrudniej.

Podsumowanie – możliwości terapeutyczne

Powyższe obserwacje sugerują, że podstawowym elementem przebudowy pozawałowej jest rozstrzeń lewej komory, która jest zjawiskiem niekorzystnym, pogarszającym warunki pracy lewej komory, leżącym u podstaw progresji do niewydolności serca. Ponieważ coraz więcej danych pokazuje, że jest to proces odwracalny, być może w przyszłości uda się opracować interwencje swoiście ukierunkowane na zmniejszenie lub przynajmniej zahamowanie pozawałowej rozstrzeni lewej komory. Badania nad takimi interwencjami są w toku. Z jednej strony są to próby ingerencji w układ metaloproteinaz/tkankowych inhibitorów metaloproteinaz, zmierzające do zachowania łącznotkankowego zrębu mięśnia sercowego, z drugiej są to różne interwencje chirurgiczne, takie jak częściowa wentrykulektomia (tzw. *operacja Batisty*) [31] czy rekonstrukcja zastawki mitralnej [32]. Takie interwencje hamujące lub odwracające niekorzystną przebudowę w przyszłości być może będą stanowić uzupełnienie dla leków hamujących układu neurohumoralne w leczeniu pacjentów z pozawałową dysfunkcją skurczową i niewydolnością serca.

Piśmiennictwo

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
2. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111: 2837-49.
3. Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, et al. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med* 1979; 300: 57-62.
4. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1127-32.
5. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, et al. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1136-44.
6. Weiss JL, Marino PN, Shapiro EP. Myocardial infarct expansion: recognition, significance and pathology. *Am J Cardiol* 1991; 68: 35D-40D.

7. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, et al. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993; 87: 755-63.
8. Pfeffer JM, Fischer TA, Pfeffer MA. Angiotensin-converting enzyme inhibition and ventricular remodeling after myocardial infarction. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 805-26.
9. Tyagi SC, Campbell SE, Reddy HK, et al. Matrix metalloproteinase activity expression in infarcted, noninfarcted and dilated cardiomyopathic human hearts. *Mol Cell Biochem* 1996; 155: 13-21.
10. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997; 96: 4065-82.
11. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Anversa P, et al. A matter of life and death: cardiac myocyte apoptosis and regeneration. *J Clin Invest* 2003; 111: 1457-9.
12. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-8.
13. Wencker D, Chandra M, Nguyen K, et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *J Clin Invest* 2003; 111: 1497-504.
14. Yano M, Ikeda Y, Matsuzaki M. Altered intracellular Ca²⁺ handling in heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115: 556-64.
15. Port JD, Bristow MR. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 887-905.
16. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Changes in gene expression in the intact human heart: downregulation of α -myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997; 100: 2315-24.
17. Fraccarollo D, Galuppo P, Schmidt I, et al. Additive amelioration of left ventricular remodeling and molecular alterations by combined aldosterone and angiotensin receptor blockade after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 97-105.
18. Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol* 1960; 5: 370-82.
19. Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 551-71.
20. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997; 378: 151-60.
21. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, et al. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation* 1988; 78: 186-201.
22. White HD, Norris RM, Brown MA. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
23. Udelson JE, Konstam MA. Relation between left ventricular remodeling and clinical outcomes in heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 2002; 8 (6 Suppl.): S465-71.
24. Kassiri Z, Oudit GY, Sanchez O, et al. Combination of tumor necrosis factor- α ablation and matrix metalloproteinase inhibition prevents heart failure after pressure overload in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 knock-out mice. *Circ Res* 2005; 97: 380-90.
25. Lei L, Zhou R, Zheng W, et al. Bradycardia induces angiogenesis, increases coronary reserve, and preserves function of the post-infarcted heart. *Circulation* 2004; 110: 796-802.
26. Messerli FH, Soria F. Ventricular dysrhythmias, left ventricular hypertrophy, and sudden death. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; (8 Suppl.) 3: 557-63.
27. 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.
28. Margulies KB. Reversal mechanisms of left ventricular remodeling: lessons from left ventricular assist device experiments. *J Card Fail* 2002; 8 (6 Suppl.): S500-5.
29. Sutton JMG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985-90.
30. 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.
31. Batista RJ, Verde J, Nery P, et al. Partial left ventriculectomy to treat end-stage heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 634-8.
32. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA, et al. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 676-82.