M. Pfisterer, P. Buser

Abteilung Kardiologie,
Universitätskliniken Basel

Prävention des ventrikulären Remodeling nach Myokardinfarkt – kardiologische Möglichkeiten

Summary

Prevention of ventricular remodeling after myocardial infarction

Ventricular remodeling after myocardial infarction is defined as slowly progressive structural changes in size and shape of the heart characterised by dilatation and hypertrophy of the myocardium. This unfavourable process induces the congestive heart failure syndrome and leads to death. Main factors contributing to left ventricular remodeling are in infarct size and location, patency of the infarct related artery, neurodendocrine activation and increased wall stress. Medical interventions aim at limitation of infarct size by early reperfusion, at recanalisation of persistently occluded infarct related arteries, at blocking the activated neuroendocrine system using ACE-, AT-II- and beta-blocking drugs as well as at a reduction of wall stress by hydralazine/nitrate therapy. Effects of these therapeutic measures on left ventricular remodeling in clinical studies are detailed; in addition, it is shown how effects of congestive heart failure drugs on remodeling and mortality may differ from their actions on symptom relief.

Zusammenfassung

Unter ventrikulärem Remodeling nach Herzinfarkt werden langsam progressive strukturelle Veränderungen von Grösse und Form des Herzens verstanden, welche vor allem durch Dilatation und Hypertrophie des Myokards charakterisiert sind. Dieser ungünstige Umbauprozess führt via chronische Herzinsuffizienz zum Tod. Die wichtigsten Faktoren, welche zum Remodeling beitragen, sind Infarktlokalisation und -grösse, Durchgängigkeit des Infarktgefässes, neuroendokrine Aktivierung und erhöhte Wandspannung. Entsprechende klinische Interventionen zielen auf die Infarktbegrenzung durch frühe Reperfusion, späte Wiedereröffnung der verschlossenen Infarktarterie, auf Blockierung der gesteigerten neuroendokrinen Aktivität durch ACE- bzw. AT-II- und Betablockade sowie auf Reduktion der Wandspannung durch z.B. Hydralazin/Nitrat-Behandlung. Auswirkungen dieser Behandlung auf das Remodeling in klinischen Studien werden dargelegt, und es wird gezeigt, wie diese Medikamentenwirkung auf Remodeling und Mortalitätsreduktion nicht unbedingt zur Verbesserung der Symptomatik parallel geht.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. M. Pfisterer
Leiter Abteilung Kardiologie
Medizin
Bereich I
Kantonsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
e-mail pfisterer@email.ch

Diagnose, Verlauf und prognostische Bedeutung

Diagnose, Mechanismen

Der Myokardinfarkt führt zu einem grösseren oder kleineren Verlust an kontraktionsfähigem Myokard, welches vernarbt. In den ersten Stunden und Tagen nach dem akuten Ereignis kommt es vor allem bei einem grösseren Infarkt zu einer Auswölbung dieses noch nicht festen Narbengebiets («infarct expansion»); danach fibrosiert die Narbe. Dabei passt sich die linke Herzkammer über Wochen und Monate der neuen Situation an mit dem Hauptziel, das Schlagvolumen aufrecht zu erhalten. Dazu stehen vor allem zwei Mechanismen zur Verfügung: *die Dilatation* der Herzkammern bei reduzierter Pumpfunktion (reduzierter Auswurffraktion und erhöhtem Preload) und die *Hypertrophie* der noch funktionierenden Myokardabschnitte via gesteigerte Inotropie. Dabei spielen die erhöhte Wandspannung, im Narben- ebenso wie im noch funktionstüchtigen Myokardareal, und die neuroendokrine Stimulation ganz zentrale Rollen, welche den zellulären und interstitiellen Umbau stimulieren. Vor allem bei grösseren Infarkten führt dieser strukturelle Umbau zu einer mehr kugeligen Form der linken Herzkammer. Diese langsam progressiven strukturellen Veränderungen von Grösse und Form des Herzens, welche nach einem Myokardinfarkt während einer längeren Zeitperiode erfolgen, werden als *«Remodeling» des Herzens* bezeichnet (Abb. 1).

Verlauf

In einer eigenen Untersuchung mit seriellen Cine-Magnetresonanz-Imaging-Untersuchungen bei Patienten mit grossem Vorderwandinfarkt, koronarer Einasterkrankung und verschlossenem Infarktgefäss konnten wir frühere Beobachtungen [1] bestätigen, dass dieser Remodeling-Prozess bereits in den ersten Wochen nach Infarkt beginnt und über Jahre zunimmt

Abbildung 1

Schematische Darstellung des Remodeling nach Infarkt mit entsprechenden Auswirkungen auf die Hämodynamik. EDV = enddiastolisches Volumen; EF = Auswurffraktion; Mass = Muskelmasse; SV = Schlagvolumen.

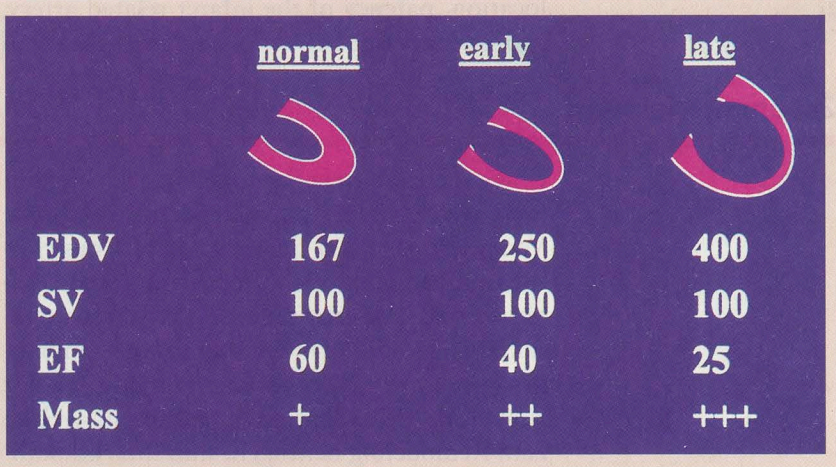
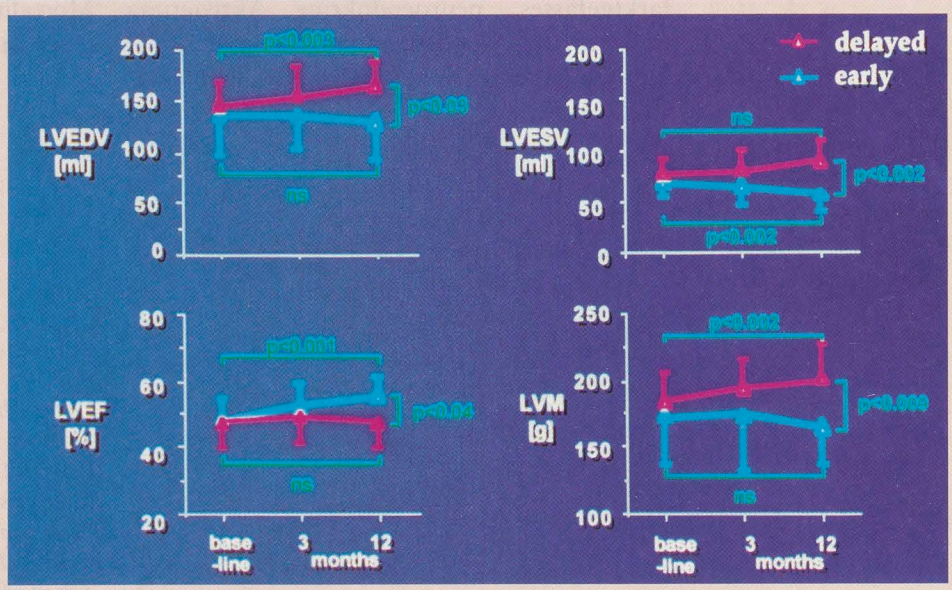


Abbildung 2

Messwerte bei 8 Patienten mit transmuralem Vorderwandinfarkt: mittels dreidimensionalen Magnetresonanzuntersuchungen konnten die hämodynamischen Veränderungen während einem Jahr verfolgt werden (eigene Beobachtungen).



[2]. Abbildung 2 zeigt, wie die 3-dimensional bestimmten Volumina über diese Zeit signifikant zunahmen (Dilatation), wie die gesamte Muskelmasse ebenfalls zunahm (Hypertrophie) und damit trotz tendenziell abnehmender Auswurffraktion das Schlagvolumen vorerst konstant blieb. Beobachtungen im Rahmen der SOLVD-Präventions-Studie [3] zeigen zudem, dass dieser Prozess auch später bei sogenannt «stabilen» Patienten mit Herzinsuffizienz und Infarkt weitergehen und zusammen mit der Progression der Koronarsklerose zum letztlich deletären Verlauf führen kann.

Prognose, prognostische Faktoren

Es ist damit nicht erstaunlich, dass dieses Remodeling, d.h. dieser «adaptive», aber letztlich ungünstige Umbau des Herzens, direkt und unabhängig von der systolischen Pumpfunktion (Auswurffraktion) prognostische Bedeutung hat. White und Mitarbeiter konnten sehr anschaulich zeigen [4], dass die Mortalität von Patienten mit Infarkt nicht nur in Abhängigkeit der Auswurffraktion, sondern in jeder Auswurffraktions-Gruppe auch in Abhängigkeit des enddiastolischen Volumens höher wurde. Entsprechend erwies sich das endsystolische Volumen in einer grösseren australischen Arbeit [5] als wichtigster prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben.

Welche Parameter bestimmen denn Auftreten und Ausmass des Remodeling? Tabelle 1 zeigt, dass dies vor allem die Infarktgrösse, -lokalisation und -tiefe (oder «Transmuralität» bzw. Rest-Viabilität) sind. So tritt das Remodeling vor allem nach grossen transmuralen Vorderwandinfarkten auf, was auch als «Modell» für viele entsprechende Interventionsstudien dient; im Gegensatz dazu scheint das Remodeling nach kleinem, nicht-transmuralem inferiorem Infarkt kaum von Belang, womit die Prognose auch viel günstiger ist. Daneben spielen aber der Stenosegrad der Infarktarterie, das Ausmass der neuroendokrinen Aktivierung und die Wandspannung im linken Ventrikel wichtige Rollen. Dies sind entsprechend Ansatzpunkte für eine interventionelle oder medikamentöse Prävention des ungünstigen Remodeling-Prozesses. Im folgenden sollen die kardiologischen Interventionen und die damit bisher erzielten Resultate dargestellt werden.

Tabelle 1

Linksventrikuläre Remodeling nach Infarkt: Faktoren, die zum Remodeling beitragen und mögliche Interventionen.

Infarktlokalisation, -grösse und -transmuralität	→ frühe Reperfusion (Lyse, PTCA)
Durchgängigkeit des Infarktgefässes	→ späte Wiedereröffnung (PTCA, Bypassoperation)
neuroendokrine Aktivierung	
Renin/Angiotensin	→ ACE- / Angiotensin-II-Blockade
Norepinephrin	→ Betablockade
Aldosteron	→ Aldosteron-Antagonisten
Endothelin	→ Endothelin-Antagonisten
erhöhte Wandspannung	→ Hydralazin/Nitrat-Behandlung

Präventive Massnahmen des Remodeling nach Infarkt und ihre Erfolge

Frühe Reperfusion des Myokards

Bereits in der Phase des akuten Infarkts führt die frühe Reperfusion, z.B. mit erfolgreicher Thrombolyse, zu einer signifikanten Verminderung des Remodeling, wie in plazebokontrollierten Lyse-Studien gezeigt werden konnte: Die linksventrikulären Volumina waren mehrere Wochen nach Infarkt und Lyse signifikant kleiner als ohne Lyse, und zwar sowohl bei anterioren als auch bei inferioren Infarkten (wobei hier die Volumina generell kleiner blieben als nach Vorderwandinfarkten) [6]. Eine echokardiographische Langzeit-Unterstudie der GISSI-Studie [7] bestätigte die generell kleineren Volumina nach Streptokinase-Lyse und zeigte, dass die linksventrikuläre Dilatation in Abhängigkeit des Ausmasses der initialen Wandbewegungsstörung auftritt. Dass die Thrombolyse durch Verhinderung des Remodeling und andere Mechanismen die Mortalität nach Infarkt signifikant senkt, ist heute mehrfach dokumentiert.

Späte Rekanalisation eines verschlossenen Infarktgefässes

Ob eine Rekanalisation eines verschlossenen Infarktgefässes auch 1–2 Wochen oder gar Monate nach Infarkt noch einen Effekt auf das Remodeling habe, war die Fragestellung für eine

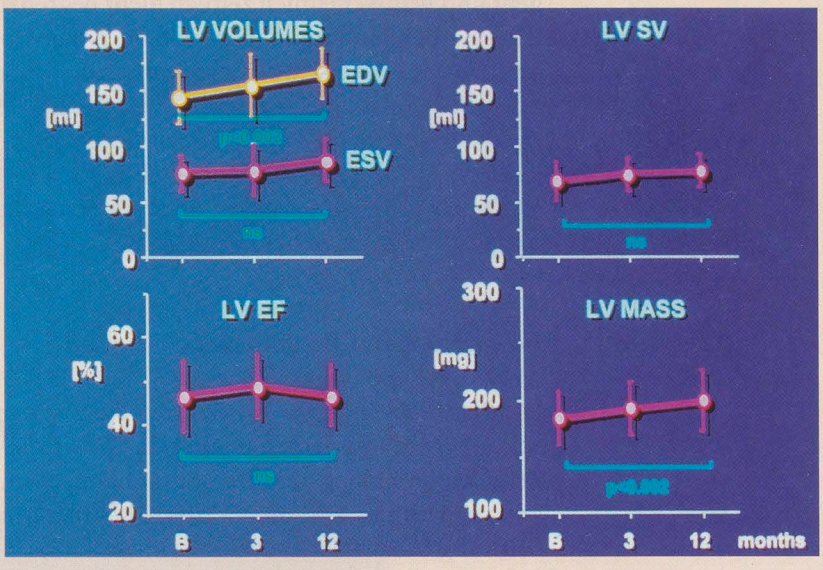


Abbildung 3

Veränderung der Volumina, Auswurffraktion und der Muskelmasse bestimmt mittels wiederholten MRI-Untersuchungen bei Patienten nach erstem Vorderwandinfarkt: Bei Patienten mit früher Wiedereröffnung der Infarktarterie (10–14 Tage nach Infarkt) konnte das Remodeling weitgehend verhindert werden [2].

eigene prospektive Untersuchung [2]. Dabei wurden 16 asymptomatische Patienten innerhalb 14 Tagen nach erstem transmuralem Vorderwandinfarkt eingeschlossen, wenn zu diesem Zeitpunkt die Infarktarterie verschlossen und die Vorderwand akinetisch war. Bei der Hälfte (randomisiert) der Patienten wurde sofort interventionell eine Wiedereröffnung des Infarktgefässes durchgeführt, während bei der anderen Hälfte dieser Eingriff erst nach einer angiographischen Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten erfolgte. Das Remodeling wurde bei allen Patienten mittels Kontrast-Ventrikulogramm initial und nach 3 Monaten sowie mittels Cine-MRI initial, nach 3 und nach 12 Monaten untersucht. Abbildung 3 zeigt, dass gemäss MRI die linksventrikulären Volumina und die Ventrikelmasse in der nach 3 Monaten behandelten Gruppe über das ganze Jahr signifikant zunahmen und die Auswurffraktion in etwa unverändert blieb. Im Gegensatz dazu blieben die enddiastolischen linksventrikulären Volumina und die ventrikuläre Masse in der früh behandelten Gruppe über den Beobachtungszeitraum unverändert, was sogar zu einer signifikanten Verbesserung der Auswurffraktion führte. Damit konnte durch die Wiedereröffnung der Infarktgefässe nach etwa 2 Wochen das Remodeling effektiv verhindert werden, was mit dem Eingriff nach 3 Monaten nicht mehr möglich war. So legen diese Beobachtungen nahe, dass es nach dem akuten Infarkt eine beschränkte Zeitspanne von einigen Wochen gibt, während der eine späte Rekanalisation des Infarktgefässes das Remodeling noch günstig beeinflussen kann. Der entscheidende Faktor dürfte dabei die Rest-Vitalität des infarzierten Myokardes bzw. das Ausmass des myokardialen «Winterschlafes» (Hibernation) sein. Ob dies auch die Prognose verbessern wird, müssen laufende prospektive Studien zeigen.

Behandlung mit ACE-Hemmern

Dass die Behandlung mit ACE-Hemmern die Mortalität von Patienten nach Infarkt mit eingeschränkter Pumpfunktion senkt, ist heute aufgrund mehrerer Studien belegt. Dies wird durch verschiedene Wirkungen der ACE-Hemmer erklärt; ein wesentlicher Teil dürfte auf ihrem Einfluss auf den Remodeling-Prozess beruhen. Dies kommt vor allem in zwei Unterstudien zur SOLVD-Präventions-Studie [3, 8] zum Ausdruck, obwohl diese Untersuchungen nicht nur Patienten nach frischem Infarkt eingeschlossen haben: In einer echokardiographischen Studie [3] konnten Greenberg und Mitarbeiter eine Verhinderung der progressiven linksventrikulären Dilatation und Hypertrophie durch Enalapril belegen, und diese Beobachtungen wurden in einem anderen Subkollektiv derselben SOLVD-Studie durch wiederholte Katheter-Untersuchungen bzw. mittels seriellen Radionuklid-Ventrikulogrammen bestätigt [8]. Dabei zeigte sich das Remodeling in den Druck-Volumen-Kurven als Verschiebung nach rechts, während unter Enalapril die Kurven leicht nach links verschoben wurden. Szintigraphische Untersuchungen nach Absetzen der Langzeit-ACE-Hemmer-Therapie zeigten, dass die Volumina in der Enalapril-Gruppe wieder etwas zugenommen hatten, allerdings ohne dass die Werte der Plazebo-Gruppe erreicht wurden. Dies kann wiederum als Hinweis darauf gewertet werden, dass das Remodeling bei chronischer Herzinsuffizienz weiter-

Kardiovaskuläre Medizin 1999;2: Nr 5

geht und wahrscheinlich zeitlich nicht begrenzt ist; eine Behandlung, welche diesen ungünstigen Prozess bremst oder gar umkehrt, sollte deshalb nicht abgesetzt werden. Entsprechende klinische Langzeitstudien mit den neueren Angiotensin-II- oder Vasopeptidase-Blockern liegen noch nicht vor, dürften aber durchaus in dieselbe Richtung gehen.

Behandlung mit Betablocker

Die Betablocker haben einen festen Platz in der Sekundärprävention nach Infarkt, wobei dieser Effekt vor allem auf ihrer antiischämischen, antiarrhythmischen und bradykardisierenden Wirkung beruht. In diesen früheren Sekundärpräventions-Studien mit Betablockern wurden Patienten mit Herzinsuffizienz ausgeschlossen, so dass ihr Effekt auf das Remodeling nicht beurteilt werden konnte. Erst in den letzten Jahren wurde der günstige Effekt der Betablocker auch bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion entdeckt, und es gibt bisher drei grössere prospektive Studien, welche bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine zusätzliche Mortalitätsreduktion durch Betablocker-Behandlung belegen (Tab. 2). Es interessiert deshalb die Frage, ob auch dabei ein «Anti-Remodeling»-Effekt eine Rolle spiele. Tatsächlich konnten Doughty und Mitarbeiter [9] in einer echokardiographischen Unterstudie zur Carvedilol-Studie zeigen, dass durch diesen Betablocker über 12 Monate die linksventrikulären Volumina im Gegensatz zu Plazebo verkleinert wurden und sich die Auswurffraktion über diese Zeit signifikant verbesserte. Dies wurde in einer ähnlichen Datenanalyse von Patienten, die mit Metoprolol behandelt wurden, bestätigt [10]. Dies scheint um so erstaunlicher, als die Verminderung der Herzfrequenz durch die Betablocker automatisch eine relative Zunahme der enddiastolischen Volumina nach sich zieht. Weitere Daten dazu aus den erst kürzlich abgeschlossenen CIBIS-II- und MERIT-II-Studien, dürften wichtige zusätzliche Informationen zu den günstigen Effekten der Betablocker bei Herzinsuffizienz geben, wobei der «Anti-Remodeling»-Wirkung auch hier eine zentrale Rolle zuzukommen scheint.

Tabelle 2

Mortalitätsreduktion durch Betablocker in prospektiven plazebokontrollierten Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Studie	Mortalitätsreduktion	Betablocker
US Carvedilol	–65%	Carvedilol
CIBIS II	–34%	Bisoprolol
MERIT-HF	–35%	Metoprolol

Wirkung von Hydralazin/Nitrat und Aldosteron- und Endothelin-Antagonisten

Die Kombination Hydralazin/Nitrat war in den V-HeFT-Studien das erste Wirkprinzip, welches eine Reduktion der Mortalität bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz erzielte [11, 12]. Die Analyse dieser Studien zeigte ganz klar, dass dieser Effekt über eine Verhinderung des Remodeling vornehmlich erzielt wurde: Durch diese Kombination konnten die enddiastolischen Volumina verkleinert und damit die Auswurffraktion deutlich verbessert werden. Es gibt aber auch Hinweise, dass die Langzeitbehandlung mit Nitraten allein das Remodeling günstig beeinflussen könnte; allerdings sind diese Studien wegen der Nitrattoleranz bei längerdauernder Behandlung schwierig durchzuführen und zu interpretieren. In einer neueren prospektiv-randomisierten plazebokontrollierten Studie konnten Mahmarian und Mitarbeiter [13] bei 291 Patienten nach Infarkt einen günstigen Effekt einer intermittierenden Nitroglyzerin-Pflaster-Behandlung auf das Remodeling nachweisen. Dabei konnten die linksventrikulären Volumina nur bei Patienten mit einer Auswurffraktion ≤40% und nur relativ niederer Nitroglyzerin-Dosierung (0,4 mg/h) über lange Zeit signifikant reduziert werden. Die Autoren argumentierten, dass bei höherer Auswurffraktion das Remodeling kaum relevant und bei höherer Nitratdosierung die Nitrattoleranz zu wichtig gewesen sei, damit auch dort signifikante Effekte erzielt worden wären. Damit lassen diese Daten sicher Zweifel an der Relevanz dieses Wirkmechanismus der Nitrattherapie bestehen, welche durch fehlende Mortalitätsdaten unterstrichen werden.

Entsprechende Resultate über eine Mortalitätsreduktion durch Aldosteron-Antagonisten liegen seit der ersten Präsentation der RALES-Studie [14] vor. Durch Zugabe von Spironolacton zu Diuretika und ACE-Hemmern konnte die Mortalität von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz weiter signifikant reduziert werden. Ob dieser Effekt mindestens zum Teil ebenfalls über eine Prävention des Remodeling geht, ist bisher nicht dokumentiert; entsprechende Daten dürfen aber mit Spannung erwartet werden. Ähnliches gilt für die aktuelle Entwicklung von Endothelin-Antagonisten, welche ebenfalls einen günstigen Effekt haben dürften, wo allerdings die Datenlage aber noch spärlicher ist.

Andere Beeinflussungsmöglichkeiten des Remodeling

Neben den chirurgischen Möglichkeiten zur Verkleinerung oder Entlastung des Myokards sind in letzter Zeit auch Pilotstudien publiziert worden, welche durch biventrikuläres Multi-Site-DDD-Pacing bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz das Remodeling via verbesserte Synchronisation der Kontraktion zu verbessern suchten. Bisher liegen dazu ermutigende Kurzzeitresultate vor [15], welche akute hämodynamische Veränderungen bei selektionierten Patienten belegen, doch fehlen noch Langzeiterfahrungen bezüglich Remodeling und Mortalität.

Kann das Remodeling nach Infarkt nicht nur verhindert, sondern sogar revertiert werden?

Die oben aufgeführten Daten zeigen, dass der langdauernde Prozess des linksventrikulären Remodeling, des strukturellen Umbaus des Herzens nach Infarkt, durch verschiedene kardiologische Interventionen signifikant beeinflusst werden kann. Dabei muss aber beachtet werden, dass die beschriebenen Veränderungen relativ klein sind und dass vor allem die medikamentösen Massnahmen viel eher die weitere Zunahme von Dilatation und Hypertrophie verhindern, als dass sie auch bereits eingetretene Veränderungen rückgängig machen könnten. Damit stellt sich auch die Frage, welche Rolle die Prävention des Remodeling tatsächlich bei der Behandlung der Herzinsuffizienz spielt: Wie ist sie mit der Symptomatik und wie mit der Mortalität verknüpft, und welche anderen Mechanismen können und müssen vielleicht gleichzeitig angegangen werden, damit die «Epidemie der Herzinsuffizienz» gestoppt werden kann?

In Tabelle 3 sind die wichtigsten Medikamente bzw. Wirkprinzipien der Herzinsuffizienz-Therapie in Relation zu ihren Effekten auf die Symptomatik, das Remodeling und die Mortalität schematisch dargestellt. Daraus geht klar hervor, dass die Verhinderung des Remodeling mit der Reduktion der Mortalität einhergeht, während die Symptomatik und die Lebensqualität (Häufigkeit der Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz) von anderen Faktoren bestimmt wird. Damit muss auch die medikamentöse Behandlung des Herzinsuffizienz-Syndroms auf einer Kombination verschiedener Wirkprinzipien beruhen, damit sich der Patient wohler fühlt und länger leben kann.

Ein neuer Hoffnungsschimmer kommt aus einem kürzlichen Bericht von Zafeiridis [16], welcher bei einer kleinen Zahl von 6 Patienten, welche wegen terminaler Herzinsuffizienz durchschnittlich 75 Tage mit einem linksventrikulären Assist-Device behandelt worden sind, echokardiographisch folgende Befunde erheben konnte: Die linksventrikuläre Masse nahm um 45% der enddiastolische Diameter um über 25% ab. Noch wichtiger war allerdings die histologische Beobachtung, dass parallel dazu die Länge und Dicke der Myozyten um etwa 20% abnahmen, was bedeutet, dass unter geeigneten Bedingungen die ungünstige («maladaptive») Dilatation und Hypertrophie reversibel sein kann. Wenn damit das Remodeling nicht nur modifiziert und in der Progression gebremst, sondern effektiv revertiert werden kann («reversed remodeling») [17], so öffnet dies neue Perspektiven auch in der kardiologischen Behandlung der schweren Herzinsuffizienz.

Tabelle 3

Unterschiedliche Wirkungen verschiedener Herzinsuffizienz-Medikamentengruppen auf Symptomatik, Remodeling und Mortalität.

Medikamentengruppe	QoL/Symptome	Remodeling	Mortalität
Diuretika	++	?	0
ACE-Inhibitoren	+	++	++
Betablocker	–/0	++	+++
Aldosteron-Antagonisten	(+)	+?	+
Digoxin	+	0	0
positivinotrope Medikamente	+	–	–

QoL = Lebensqualität; + = günstig; – = ungünstig; 0 = neutral; ? = fraglich

Literatur

1 Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. Circulation 1993;87:755–63.

2 Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Weiss P, Bremerich J, Burkart F. Time dependence of left ventricular recovery after delayed recanalization of an occluded infarct-related coronary artery: findings of a pilot study. J Am Coll Cardiol 1998;32: 97–102.

3 Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, Shelton B, for the SOLVD Investigators. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiography substudy. Circulation 1995;91:2573–81.

4 White HD, Norris RN, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ, et al. Left ventricular end-diastolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation 1987;76:44–51.

5 White HD, Norris RN, Brown MA, Takayama M, Maslowski A, Bass NM, et al. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1987;317:850–5.

6 Popovic AD, Nekovic AN, Marinkovic J, Thomas JD. Acute and long-term effects of thrombolysis after anterior wall acute myocardial infarction with serial assessment of infarct expansion and late ventricular remodeling. Am J Cardiol 1996;77:446–50.

7 Marino P, Zanolla L, Zardini P. Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction: the GISSI trial. J Am Coll Cardiol 1989;14:1149–55.

8 Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al., for the SOLVD Investigators. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. Circulation 1992;86:431–8.

9 Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N, Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 1997;29:1060–6.

10 Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass angiometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. J Am Coll Cardiol 1995;25:1154–61.

11 Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study (V-HeFT). N Engl J Med 1986;314:1547–52.

12 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:303–10.

13 Mahmarian JJ, Moyé LA, Chinoy DA, Sequeira RF, Habib GB, Henry WJ, et al. Transdermal nitroglycerin patch therapy improves left ventricular function and prevents remodeling after acute myocardial infarction. Circulation 1998;97:2017–24.

14 Pitt BE. First presentation of the RALES study [personal communication]. AHA 1998.

15 Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. J Am Coll Cardiol 1998;32:1825–31.

16 Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser SR, Margoulies HB. Regression of left ventricular hypertrophy following left ventricular assist device support. Circulation 1998;98:656–62.

17 Katz AM. Evolving concepts of heart failure: cooling furnace, malfunctioning pump, enlarging muscle, II: hypertrophy and dilatation of the failing heart. J Cardiac Failure 1998;4: 67–81.