

Változások a szív kontraktilis fehérjéinek szerkezetében diasztolés szívelégtelenség során

Papp Zoltán, Borbély Attila, Édes István

ALTERATIONS IN MYOCARDIAL CONTRACTILE PROTEIN COMPOSITION IN DIASTOLIC HEART FAILURE

A kamrai relaxáció zavarai diasztolés szívelégtelenséget eredményezhetnek. Bal kamrai endomyocardialis biopsziás minták elemzése támpontokat adhat a kórállapot hátterében álló, strukturális és funkcionális változások megismeréséhez. Ilyen vizsgálatok folyamán derült fény arra, hogy diasztolés szívelégtelenségben szenvedő betegek biopsziás mintáiban a Frank-Starling-mechanizmus optimális sarcomerhosszán (2,2 μm) a szívizomsejtek passzív-erő-értékei szignifikánsan nagyobbak, mint az egészséges kontrollokéi. A jelenséget valószínűleg az magyarázza, hogy a titin – myofilamentális struktúrfehérje – merevebbik, N2B izoformájának az expressziója növekszik a rugalmasabb, N2BA izoforma rovására. Az is felmerült, hogy diasztolés szívelégtelenségben csökken a kontraktilis fehérjék foszforiláltsága. Ezek a változások együttesen, az extracelluláris kollagén felszaporodása mellett nagymértékben hozzájárulhatnak a diasztolés szívelégtelenségben tapasztalt relaxációs zavarhoz.

Disturbances in ventricular relaxation may lead to the development of diastolic heart failure. The analysis of left ventricular endomyocardial biopsy specimens may help understand the underlying structural and functional changes. Such analyses have led to the recognition that at the optimal sarcomere length of the Frank-Starling mechanism (i.e., at 2.2 μm), passive force values of the cardiomyocytes are significantly higher in individuals with diastolic heart failure than in healthy controls. As a probable explanation to this finding, increased expression of the stiffer N2B isoform of the myofilamental titin protein, at the expense of the more elastic N2BA titin isoform, has been recognized. Moreover, decreased phosphorylation of the contractile proteins was also suggested to contribute to the development of diastolic heart failure. These changes together, and along with an increase in extracellular collagen content, may greatly contribute to the relaxation disturbance observed in diastolic heart failure.

**pumpafunkció,
diasztolés szívelégtelenség,
kontraktilis fehérjék,
experimentális kardiológia,
molekuláris diagnosztika**

**pump function,
diastolic heart failure,
contractile proteins,
experimental cardiology,
molecular diagnostics**

dr. Papp Zoltán, dr. Borbély Attila, dr. Édes István (levelező szerző/correspondent):
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Orvostudományi Kar,
Kardiológiai Intézet/University of Debrecen, Medical and Health Science Center,
Institute of Cardiology;
H-4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: edesi@dote.hu

Érkezett: 2007. február 12. Elfogadva: 2007. április 10.

A szív pumpafunkciójának romlása szívelégtelenséghez vezethet. A szisztolés szívelégtelenség a kontrakciós erő és az ejekciós frakció csökkenésével jár együtt, diagnosztikailag és koncepcionálisan is viszonylag jól körülhatárolható. Nem ilyen tiszta a kép a diasztolés szívelégtelenség vonatkozásában, amely definíció szerint a szívkamra relaxációs zavarát jelöli szisztolés funkcióvesztés nélkül (1. ábra).

A szisztolés és a diasztolés szívelégtelenség elkülönítése

Nem új keletű probléma, hogy miként különíthető el a kétféle szívelégtelenség a sokszor átfedő klinikai tünetek ellenére. Bár a szisztolés és a diasztolés szívelégtelenség különválaszthatóságát többen elvi alapon vitatják, valószínű, hogy a két szindróma a demográfiai, epidemiológiai kapcsolatok és a kialakulási mechanizmus szempontjából is eltér egymástól.

A szisztolés szívelégtelenségre rendszerint excentrikus hypertrophia, progresszív bal kamrai tágulat és a bal kamra szisztolés paramétereinek kóros értékei jellemzőek. Ezzel szemben diasztolés szívelégtelenségben a kialakuló hypertrophia többnyire koncentrikus jellegű, a bal kamrai térfogat megtartott vagy csökkent, és a kamrafunkciós paraméterek is elsősorban csak a diasztolé alatt térnek el a normálistól (1). Felmerült, hogy a két szindróma különbségei a cardiomyocyták méretében, alakjában és molekuláris összetételében is tükröződnek. A diasztolés szívelégtelenség értelmez-

hetőségét nehezíti, hogy csökkent ejekciós frakcióval járó szisztolés szívelégtelenséggel egyidejűleg is kialakulhat. Ezekben a komplikált esetekben is úgy tűnik azonban, hogy a tünetek súlyossága inkább a diasztolés szívelégtelenséggel, mintsem az ejekciós frakció csökkenésével állnak összefüggésben (2).

Azt a következményt, hogy a szív szisztolés, diasztolés vagy esetleg kombinált funkciózavart szenved, minden bizonnyal olyan, egymást csak részben átfedő jelátviteli rendszerek aktiválódása szabja meg, amelyeknek a sejtproliferációra kifejtett hatásai lényegesen különböznek (3). Ezek excentrikus hypertrophia esetén a sarcomerek számát hosszirányban fokozzák, míg koncentrikus hypertrophia során a sarcomerek felszaporodása elsősorban egymással parallel figyelhető meg (4).

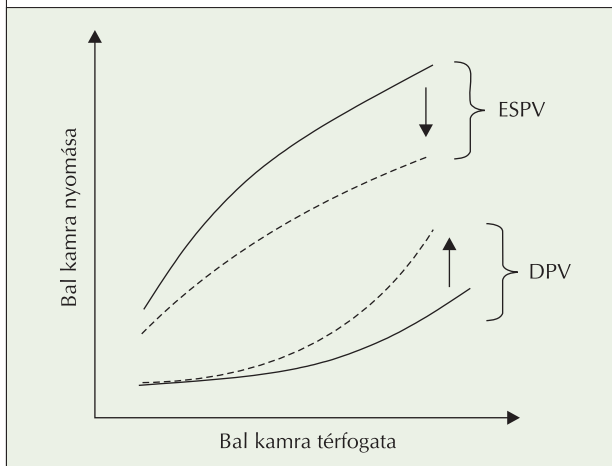
A kamrafal átépülését eredményező jelátviteli folyamatok különbségei már csak azért is figyelmet érdemelnek, mert nem magától értetődő, hogy azok a gyógyszerek, amelyek a szisztolés szívelégtelenség prognózisát kedvezően befolyásolják, diasztolés szívelégtelenségben is előnyös hatást fejtenek ki.

A myocardium kontraktilitása diasztolés szívelégtelenségben

A diasztolés diszfunkció kvantitatív jellemzésére a bal kamrai diasztolés nyomáscsökkenés és bal kamrai diasztolés telődés echokardiográfiás paraméterei szolgálnak. A diasztolés nyomáslejtő abnormitása a $-dP/dt$ csúcsertékének csökkenésében, az izovolumetriás relaxációs idő és az ehhez tartozó időállandó (τ) növekedésében tükröződik. A kamratelődés diasztolés diszfunkció esetén lassú, és a pitvari komponens arányának fokozódása ellenére is csak részleges. Mindezek a kamrafal merevségét tükrözik, ami elviekben a cardiomyocyták és az extracelluláris mátrix szerkezet- és funkcióváltozásai következtében egyaránt létrejöhet. Az intracelluláris elemek között elsősorban a cytoskeleton felépítésében szerepet kapó titint és a mikrotubuláris fehérjéket övezi figyelem, míg az extracelluláris mátrixban a kollagént és az elasztint. A molekuláris és sejtszintű változások a kamrafal merevségének növelésével csökkent, és késleltetett relaxációt, lassú, részleges kamratelődést és végeredményben diasztolés szívelégtelenséget idéznek elő. A diasztolés szívelégtelenséget okozó strukturális és funkcionális eltérések a keringési rendszer alkalmazkodóképességét az elő- vagy utóterhelés emelkedésekor vagy hirtelen arrhythmikiák fellépésekor nagyban korlátozzák. A csökkent alkalmazkodóképesség elsősorban a bal kamra tágulékonyágának beszűkülésével áll összefüggésben, amely a Frank-Starling-mechanizmus mobilizálásának lehetőségét korlátozza. A diasztolés diszfunkció ezért az artériás vérnyomás hirtelen emelkedését követően, pitvarfibrilláció kapcsán vagy akár egy sódús étel elfogyasztása után is akut tüdőoedémához vezethet viszonylag tünetmentes betegek esetében is.

1. ÁBRA

A szisztolés és diasztolés szívelégtelenség illusztrálása nyomás-térfogat diagram segítségével. A bal kamra szisztolés funkciójának beszűkülése a végszisztolés nyomás-térfogat összefüggés meredekségének csökkenésével, míg a diasztolés szívelégtelenség a diasztolés nyomás-térfogat összefüggés meredekségének fokozódásával ábrázolható



ESPV: végszisztolés nyomás-térfogat összefüggés; DPV: diasztolés nyomás-térfogat összefüggés

A cardiomyocyták kontraktilis sajátosságai

A cardiomyocyták mechanikai tulajdonságai a myofibrillaris struktúra elemi egységeinek (sarcomerek) hosszfüggő viselkedésétől és kalcium által szabályozott aktin-miozin (vékony-vastag filamentumok) interakciótól elválaszthatatlanok. A szívizom összehúzódása (kontrakció) és elernyedése (relaxáció) egyértelműen a szabad intracelluláris kalcium koncentrációjától függ, így a kalcium-anyagcsere szabályozása közvetlenül hat a myocardium kontraktilitására és a relaxáció sebességére. A nyugvó (relaxált) szívizom citoplazmatikus szabadkalciumion-koncentrációja igen alacsony (100 nM körüli). Az ionizált kalciumion extracelluláris térben mért koncentrációja ehhez képest igen magas (1,2 mM). A sarcolemmára nehezedő kalciumionkoncentráció-gradiens tehát négy nagyságrendnyi (10 000-szeres) koncentrációkülönbségnek felel meg. A cardiomyocyták intracelluláris kalciumraktárának (sarcoplasmaticus reticulum) lumene és a myoplasma között közel azonos kalciumionkoncentráció-gradiens érvényesül. A szívizomsejtek intracelluláris kalciumion-koncentrációja szisztolé alatt fokozódik, a kalciumiontranzienst csúcserőteke 1 μM körül valószínűsíthető. A kalciumion-koncentráció növekedése csak részben tudható be a felszíni kalciumáram aktiválódásának, jelentősebb részben a sarcoplasmaticus reticulumból történő kalciumion-felszabadítás következménye. A kontrakciót követő relaxáció során az intracelluláris kalciumion-koncentráció hirtelen ismét a nyugvó állapotot jellemző értékre csökken. Ez a szívizom relaxációjának előfeltétele. A kalciumion gyors eltávolításában a sarcoplasmaticus membránrendszer kalciumpumpái és a sarcolemma nátrium-kalcium cserélője kiemelkedő szerepet játszanak (5).

A cardiomyocyták nyújtása kapcsán tapasztalt erő-növekedés kalcium jelenlétében a Frank–Starling-mechanizmust tükrözi, míg kalcium hiányában a relaxált izom passzív rugalmasságáról ad felvilágosítást. A cardiomyocyták által generált erő kalciumfüggését inaktív szívizomzaton nehéz megítélni, mert az intracelluláris kalciumion-koncentráció a szív ciklus alatt folyamatosan és igen gyorsan változik. Ez a tény és az intracelluláris kalciumion-koncentráció pontos mérésének technikai nehézségei nagymértékben gátolják, hogy a szív ciklus alatti pillanatnyi kalciumion-koncentráció és a myofibrillaris válasz közötti kapcsolatot megbízhatóan jellemezzük. A myofibrillaris erő kalciumfüggésének tanulmányozására egyszerűbb rendszerekre van szükség. A mérésekhez leggyakrabban sarcolemmájuktól megfosztott, permeabilizált szívizompreparátumokat alkalmaznak. Az ilyen preparátumok myoplasmaticus terében a szabad kalciumion koncentrációja szabályozható, a kialakult erő pedig kontrollált sarcomerhosszak mellett egyidejűleg mérhető.

A kamrafunkciós görbe (úgynevezett Starling-görbe) csúcspontja, 2,2 μm körüli sarcomerhossznál alakul ki. Eddig tart a Starling-görbe felszálló szakasza. Az optimális sarcomerhossz (2,2 μm) mellett maximális

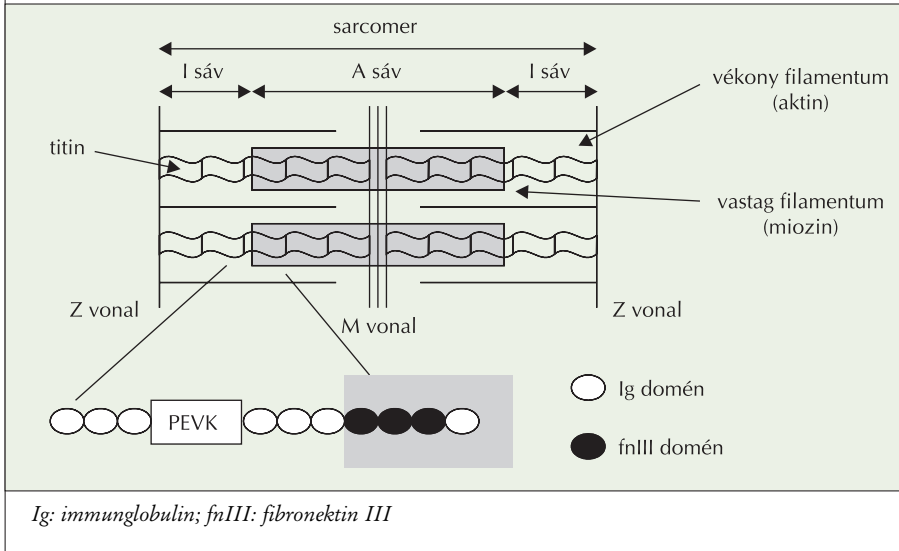
az a miozin és az aktin közötti interakció effektivitása. Ezen érték felett (>2,2 μm) és alatt (<2,2 μm) az aktin-miozin interakció hatásfoka csökken. A szívizom esetében a sarcomerhossz ritkán haladja meg a 2,2–2,4 μm -t, tehát a dekompenzált, dilatált myocardium a Starling-görbe csúcán, de mobilizálható hosszfüggő tartalék hiányában működik. A szívizom masszív elasztikus rendszerei (kollagén, titin) ugyanis megakadályozzák a miofilamentumok túlzott megnyúlását. A nyugalmi rosthosszúság és a kontrakciós erő közötti összefüggést a korábbiakban a vékony és vastag filamentumok közötti átfedés mértékével magyarázták. Feltételezték, hogy az átfedő terület nagysága szabályozza a keresztirányú számát, és ez a hossz-feszülés diagramnak megfelelően eredményezi a Frank–Starling-mechanizmust. A mai tudásunk szerint a sarcomerhossz nyújtására ébredő erőtöbblet csak kismértékben vezethető vissza erre a mechanisztikus modellre. Jelentősebbnek tűnik az, hogy a nyújtás hatására fokozódik a vékony filamentumon belüli kalciumérzékelő, a troponin C kalciumérzékenysége. Ezért az optimális sarcomerhossz (2,2 μm) eléréséig fokozódik a troponin C kalciumtelítettsége és következményesen a kontrakciós erő. A sarcomeren belül hosszfüggést biztosító fehérjerendszer működése ma még nem kellően ismert. Valószínű azonban, hogy a Frank–Starling-mechanizmus szabályozásában kitüntetett szerepet kap a vastag filamentumokat a sarcomer központi helyére rögzítő titin, valamint az aktin és miozin alkotta filamentumok közti oldalirányú tér („lateral spacing”) nyújtás hatására bekövetkező csökkenése (6).

A titin, vagy más néven konnektin 3000 kDa-t meghaladó molekulatömegével az eddig ismert legnagyobb izomfehérje. A sarcomer széli helyzetű Z csikjaitól a centrális M vonalakig terjedő teret teljes egészében áthidalja. Ez a multidomén szerkezetű, filamentalis fehérje a többi myofilamentalis izomfehérjéhez viszonyítva is hosszú, hozzávetőlegesen 1 μm kiterjedésű. A titin sarcomeren belüli pozícióját és sematikus felépítését a 2. ábra illusztrálja. Méreténél és helyzeténél fogva a titin fontos szerepet játszik a myofibrillaris struktúra rendezettségének fenntartásában. A titin foszforilációja és számos izomfehérjével (például miozin-nehézláncok, C protein, miomezin, T-cap fehérje, α -aktinin, aktin, kalpain) fenntartott kölcsönhatásai az izom-összehúzódás szabályozásának lehetőségeit is biztosítják. A titin szerepe bizonyítottan tűnik a sarcomerhosszban bekövetkező változások érzékelésében és ezáltal a miofilamentumok Ca^{2+} -érzékenységének szabályozásában is. Mindezek alapján a titin a sarcomer passzív és aktív mechanikai sajátosságainak kiemelt jelentőségű fehérjéje, bár funkcióját inkább a passzív izomfeszülés regulációjában hangsúlyozzák.

A molekuláris és sejtszintű változások a kamrafal merevségének növelésével csökkent és késleltetett relaxációt, lassú, részleges kamratelődést és végeredményben diasztolés szívelégtelenséget idéznek elő.

2. ÁBRA

A titin sarcomeren belüli pozíciója és sematikus szerkezete. Minden egyes titinfehérje átbidal egy fél sarcomert (a Z vonalaktól az M vonalig). A titinfilamentumok szerkezetében immunglobulin, III-as típusú fibronektin domének és kevésbé strukturált PEVK-szekvenciák (P: prolin, E: glutamát, V: valin, K: lizin) ismétlődnek. A titinnek a sarcomer I-vonalhoz tartozó területén csak immunglobulindomének találhatók



Ig: immunglobulin; fnIII: fibronektin III

Méreténél és helyzeténél fogva a titin fontos szerepet játszik a myofibrillaris struktúra rendezettségének fenntartásában.

A diasztolés szívelégtelenség mechanizmusának tanulmányozása

A diasztolés szívelégtelenséghez kapcsolódó bizonytalanságok feloldását nagyban hátráltatja, hogy nem rendelkezünk megfelelő állatmodellekkel, és a humán vizsgálati anyagokhoz való hozzáférés is korlátozott. Az utóbbi vonatkozásban kiemelkedőnek tűnnek azok a próbálkozások, amelyek során parányi szívizom-biopsziás minták felhasználásával igyekeznek minél részletesebb képet alkotni a humán diasztolés diszfunkció patogeneziséről (8). A biopsziás anyagok aprólékos feldolgozásával ugyanis korrelációs vizsgálatokat lehet végezni a klinikailag leírt kamrafunkciós paraméterek, valamint a cardiomyocyták elemi mechanikai

tulajdonságai és a szívizomszövetek fehérje-összetétele között.

Endomyocardialis biopsziás anyagok részletes elemzése során ismertük fel, hogy a diasztolés szívelégtelenségben szenvedők szívizomsejtjeiben a 2,2 µm-es (vagyis a Frank-Starling-mechanizmus optimális sarcomerhosszára történő) nyújtás során a cardiomyocytákon belül olyan passzív erőkomponens fejlődik ki, amely átlagosan közel kétszer akkora is lehet, mint a kontrollnak minősített, diasztolés szívelégtelenségben nem szenvedők szívizomsejtjeiben. A passzív erőkomponens kalciummentes közegben mérhető, és elsősorban a szív relaxált állapotában, a diasztolés telődés alatt van jelentősége, hiszen a szívizomsejtek előfeszítettsége ilyenkor fokozódik. A passzív erőkomponens duplázódása azt jelenti, hogy hasonló mértékű relaxáció eléréséhez kétszer akkora erő szükséges. Ugyancsak érdekes, hogy az izolált cardiomyocyták passzív erőkomponensének diasztolés szívelégtelenségben tapasztalt növekedése nem figyelhető meg – az egészséges cardiomyocytákhoz hasonlóan – a tisztán szisztolés szívelégtelenséggel jellemezhető betegek szívizomsejtjeiben sem (9). A diasztolés szívelégtelenségben szenvedő betegek in vivo regisztrált, bal kamrai diasztolés diszfunkciót jellemző hemodinamikai paramétereit jól korrelálták azokkal az adatokkal, amelyeket a biopsziás minták in vitro rögzített passzív erőkomponenseinek és kollagéntartalmukat jellemző paramétereinek együttes összehasonlításai során kaptak. A passzív erőkomponens fokozódása azért is figyelmet érdemel, mert a preparátumok izolálása során az endomysium kollagéntartalmát eltávolították, és ezért a fokozott passzív erő egyedül a szívizomsejtek belső tulajdonságaival függhetett össze. Tekintettel arra, hogy a szívizomsejteket a preparálás során detergenssel kezelték, a sarcolemma és a sarcoplasmaticus reticulum kalciumraktározó funkciójának integritása megszűnt. Mindezek azt eredményezték, hogy a preparátumok aktin-miozin függő aktív erő kifejtése csak a szívizomsejtekhez kívülről adott kalcium jelenlétében volt lehetséges. Ez a tény pedig kizárja annak lehetőségét, hogy a nyugalmi körülmények között tapasztalt, fokozott erő kifejtés a sarcoplasmaticus reticulum kalciumraktározásban kulcsfontosságú fehérjéinek (kalcium-pumpa, foszfolamban, ryanodinreceptorként is ismert, kalciumszekréciós csatorna) módosult expressziójával/ foszforilációjával vagy a felszíni membrán nátrium-kalcium cserélőjével bármilyen mértékben is összefüggött volna. A passzív erő fokozódását kizárólag a cardiomyocyták myofibrillaris és cytoskeletalis tulajdonságainak változása idézhette elő. A myofibrillaris fehérjék egészséges kontrollcsoporttal történő összehasonlítása során nem ismertek fel diasztolés szívelégtelenség

telenségére specifikusnak tekinthető izotípus-eltérést a legtöbb sarcomert alkotó fehérje – mint a miozin-nehézláncok, aktin, troponin T, troponin I, dezmin vagy tropomiozin – szerkezetében. Nem tapasztaltak továbbá a fehérjék, elsősorban a troponin I bomlására utaló jeleket sem. Mindezek alapján valószínűtlen, hogy a sarcomer struktúráját alkotó fehérjék többségében izotípus-eltérés vagy proteolitikus bomlás okozná a funkcionális eltéréseket. Érdekes megfigyelés volt viszont, hogy a passzív erőkomponens fokozódása a permeabilizált szívpreparátumok in vitro proteinkináz A-kezelésével normalizálható volt. Fontos hangsúlyozni, hogy proteinkináz A-kezelést követően csak a diasztolés szívelégtelenségből származó minták passzív erőkomponense csökkent jelentős mértékben, az egészséges kontroll cardiomyocyták passzív ereje nem változott. A proteinkináz A enzim a β -adrenerg jelátviteli rendszer intracelluláris jeltovábbító enzime, amely foszforilálja a troponin I-t, a miozinkötő protein C-t és a titint. A troponin I vonatkozásában azonban nem találtak foszforilációs szintbeli különbséget a kontrollminták és betegekből származó minták között. A figyelem ezért fokozatosan a titin foszforilációja felé terelődik.

A titinről – különösen kevésbé rugalmas, N2B jelű izoformájáról – ismert, hogy foszforilációs helyeinek proteinkináz A-mediált foszforilációja csökkenti a passzív izomerőt a szívizomzatban. A titin diasztolés szívelégtelenséghez való hozzájárulását valószínűsíti az a tény, hogy a diasztolés szívelégtelenségben szenvedők endomyocardialis biopsziás mintáiban több az N2B izoforma. Logikusan merül fel ezért az a lehetőség, hogy a diasztolés szívelégtelenség kialakulása során a titin izoformái közötti izotípus-expressziós váltás vonhatja maga után a passzív izomerő fokozódását. A passzív erő proteinkináz A-kezelést követő jelentős csökkenése szintén összefüggésben lehet a diasztolés szívelégtelenségből származó minták fokozott N2B-izotípus-expressziójával. A rugalmasabb N2BA jelű titinizoformáról a kevésbé rugalmas N2B izoformára való izotípusváltásra hipertenzív cardiomyopathia kapcsán mások korábban már felhívták a figyelmet. További vizsgálatokkal kell igazolni azonban a jelenség diasztolés szívelégtelenségben betöltött szerepét, valamint a titinfoszforiláció csökkenésének összefüggését a fokozott passzív erőkomponenssel.

Összegzés

A diasztolés szívelégtelenség patomechanizmusának tisztázását nagymértékben nehezíti, hogy a diasztolés funkció elemzése in vivo körülmények között, echokardiográfiás módszerekkel csupán nagy vonalakban tükrözi a szövettani folyamatokat. Az echokardiográfiásan értelmezett diasztolés funkciót jellemző E/A arány vagy a szöveti echokardiográfiás paraméterek friss kutatási eredményekre való adaptálása pedig meglehetősen ellentmondásos és sok megválaszolandó kérdést vet fel.

A patomechanizmus feltárásában ezért kiemelkednek a szívizom-biopsziák preklínikai jellegű feldolgozásán alapuló korrelációs vizsgálatok, amelyek segítségével a cardiomyocyták in vitro jellemzői és a klinikailag nyert in vivo adatok között igyekeznek összefüggéseket találni. Azokban az összehasonlító vizsgálatokban, amelyeknek során figyelembe vették mind a cardiomyocyták passzív erőkomponenseinek, mind a biopsziás minták kollagéntartalmának a fokozódását, kimutatták ezek megfelelő korrelációját a diasztolés szívelégtelenség hemodinamikai paramétereivel. A passzív erő fokozódását, úgy tűnik, a cardiomyocyták myofibrillaris-cytoskeletalis fehérjerendszereinek diasztolés szívelégtelenségre specifikus változásai hozzák létre. Az extracelluláris kollagén felszaporodása és a szívizomsejt-átmérők hypertrophiás fokozódása azonban a szisztolés és diasztolés szívelégtelenség kórfolyamataiban egyaránt felismerhető. Az utóbbi tény felveti, hogy az angiotenzin-konvertáz-gátló, angiotenzin-receptor-blokkoló vagy aldosteronantagonista kezelések – a fibrosishajlamot és a kóros hypertrophia kialakulását gátolva – szisztolés és diasztolés szívelégtelenségben egyaránt indokoltak lehetnek. Ezt a felvetést támogatják a CHARM tanulmány adatai is (Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), amelyben az angiotenzin II-receptor-blokkoló candesartannal nemcsak szisztolés, hanem diasztolés szívelégtelenségre is kedvező eredményeket kaptak (10).

A dolgozat az ETT 449/2006 támogatás segítségével jött létre. Dr. Papp Zoltán a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János kutatási ösztöndíjasa.

A passzív erő fokozódását kizárólag a cardiomyocyták myofibrillaris és cytoskeletalis tulajdonságainak változása idézhette elő.

IRODALOM

1. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350:1953-9.
2. Katz AM, Zile MR. New molecular mechanism in diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1922-5.
3. Wilkins BJ, Dai YS, Bueno OF, Parsons SA, Xu J, Plank DM, et al. Calcineurin/NFAT coupling participates in pathological, but not physiological, cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2004;94:110-8.
4. Russell B, Motlagh D, Ashley WW. Form follows function: how muscle shape is regulated by work. *J Appl Physiol* 2000;88:1127-32.
5. Édes I (editor). A szív- és simaizom Ca^{2+} -anyagcseréje: elmélet, klinikum. Budapest: Golden Book Kiadó; 2000.
6. Édes IF, Czuriga D, Csányi G, Chlopicki S, Recchia FA, Borbély A, et al. The rate of tension redevelopment is not modulated by sarcomere length in permeabilized human, murine and porcine cardiomyocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007. In press.
7. LeWinter MM. Titin isoforms in heart failure: are there benefits to supersizing? *Circulation* 2004;110:109-11.
8. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Édes I, Stienen GJM, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005;111:774-81.
9. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113:1966-73.
10. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.