

# Cardiac mechanomyopathy : integrating the picture from cell to beating heart

## Citation for published version (APA):

Donker, D. W. (2008). *Cardiac mechanomyopathy : integrating the picture from cell to beating heart*. Universiteit Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/2008

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

In **Chapter 1**, we explain the meaning of "cardiac mechanomyopathy". We illustrate current inability to carefully identify mechanical stimuli influencing the heart under normal conditions and in hemodynamic overload. Also, it is realized that molecular pathways of mechanotransduction, hypertrophy and mechano-electrical coupling are often poorly resolved in individual patients with cardiac overload. Anno 2008, the gap between cardiac genotype and phenotype in mechanomyopathy is still very large.

In **Chapter 2**, we address experimental and clinical evidence that mechanical forces are important stimuli for structural and molecular-electrical alterations during cardiac overload, which can finally set the stage for potentially life-threatening arrhythmias. Yet, the mechanisms underlying the mutual interaction between mechanics, structural and electrical remodeling remain to be elucidated. Recent reports suggest that cardiomyocytes are able to sense and transduce mechanical forces through specific cardiomyocyte Z-disk protein complexes. Moreover, physical connections between these protein complexes and ion channels have been suggested. These findings support the notion that mechano-structural links may play a role in mediating overload-induced, i.e., acquired, ion-channelopathies.

To investigate mechanotransduction in cardiac overload, we selected the canine model of complete atrioventricular block (AVB) with pronounced ventricular (and atrial) proarrhythmia. In this model of bradycardia-induced cardiac overload the arrhythmogenic role of impaired repolarization has been established, being mainly mediated by  $K^+$ -channel downregulation and altered cellular  $Ca^{2+}$  handling.

As a prerequisite for further studies on mechanotransduction, we have characterized in **Chapter 3** the left ventricular (LV) myocardial mechanics acting in the AVB model. In serial acute-to-chronic experiments in the intact beating heart, we found that end-diastolic stress and strain as well as ejection strain, but not systolic stress, are significantly increased. These early increases, i.e., acute to 2 weeks AVB, coincided with peak hypertrophic growth, supporting the role of stress and strain as primary stimuli for mechanotransduction. Our approach, using echocardiography and invasive blood pressure measurements combined with mathematical modeling of mechanics, provided values of stress and strain which were similar to data obtained by others in experiments on isolated cardiac muscle. In this way, accurate quantification of myocardial mechanics in vivo allows extrapolation of data from and to in-vitro experiments, enabling comprehensive assessment of mechanotransduction.

In order to combine serial mechanical phenotyping described in **Chapter 3** with a long-term analysis of myocardial tissue remodeling, we developed a minimally-invasive transthoracic approach to obtain serial LV intramural biopsies, as described in **Chapter 4**. This technique enables repetitive sampling in the same individuals yielding relatively large myocardial biopsies as compared to commonly-used catheter-based techniques. The tissue specimens were found to be of excellent quality and suitable for the use of various cell-biological and molecular analyses. Moreover, after

slight adaptations the technique was found to be safe, did not influence functional and structural characteristics of the AVB heart and could be extended to other animal models.

In **Chapter 5**, we applied the novel biopsy technique described in **Chapter 4** to study time-related aspects of electrical remodeling in the AVB model. The impetus to this study was the general lack of temporal information on the electromolecular alterations underlying ion-channel downregulation in this and other arrhythmogenic models. We examined the acute-to-chronic time course of downregulation of the subunits KCNQ1 and KCNE1 of the slowly-activating delayed rectifier ( $I_{Ks}$ ) channel and its  $\beta$ -adrenergic repolarization responsiveness. In serial apicolateral LV biopsies, mRNA and protein levels of the  $I_{Ks}$  pore-forming subunit KCNQ1 were significantly decreased within a few days after induction of AVB. This downregulation was followed by a gradual decrease of  $\beta$ 1-adrenergic receptor mRNA and protein expression. In the same time interval, plasma levels of norepinephrine were found to be transiently elevated. Functional studies incorporating  $\beta$ -adrenergic provocation testing in vivo revealed repolarization instability, i.e., loss of repolarization shortening and increased beat-to-beat variability of repolarization. This was found to be at least partly based on a decreased  $\beta$ -adrenergic activation of  $I_{Ks}$ . These changes favor the occurrence of ventricular arrhythmias in this acquired form of ion-channelopathy.

As a next step, in **Chapter 6**, we focussed on the mechanisms of mechanotransduction in the AVB model by assessing ventricular mechanics (**Chapter 3**) and the expression of myocardial key proteins involved in mechanosensing- and transduction over time. During early increases of mechanical load, reflected by end-diastolic stress, ejection strain and brain natriuretic peptide (BNP) release after induction of AVB, we found a transient compromise of cytoskeletal integrity, based at least partly on transcriptional downregulation. A more advanced disruption of the myofibrillar apparatus and the desmin network did not occur and a cytoskeletal reorganization ensued, which coincided with the upregulation of pro-compensatory proteins such as melusin, P-Akt (protein kinase B), P-glycogen synthase kinase (GSK) and muscle LIM protein (MLP), indicating a strong drive towards compensated hypertrophy.

In order to translate our findings to human patients suffering from cardiac overload, we describe a novel approach in **Chapter 7**, which ultimately allows to quantify the mechanical forces relevant for myocardial remodeling, i.e., stress and strain, at the bedside. We report our first experiences with this completely non-invasive modality to quantify ventricular hemodynamics and mechanics in patients with different forms of cardiac overload. Using the CircAdapt computer model (developed at the Department of Biophysics, Cardiovascular Research Institute Maastricht) in combination with transthoracic echocardiography and armcuff blood pressure measurements, we found a high degree of accuracy of the CircAdapt simulation in comparison with invasive measurements of LV hemodynamics. Thus, accurate patient-specific modeling of LV intracardiac hemodynamics and myofiber mechanics is practically feasible by completely non-invasive means. The approach has important clinical potential as a comprehensive bedside assessment of systolic and diastolic cardiac function and loading conditions, i.e., pressure-volume and stress-strain relations, considered as triggers of cardiac remodeling and indicators of prognosis.

## SAMENVATTING

In **Hoofdstuk 1** wordt de betekenis van het begrip "cardiale mechanomyopathie" verklaard. Anno 2008 is het nog steeds zeer moeilijk, zo niet onmogelijk, om de mechanische stimuli die het hart onder normale omstandigheden en bij hemodynamische overbelasting beïnvloeden, nauwkeurig te identificeren. Bovendien zijn de moleculaire processen van mechanotransductie, hypertrofie en mechano-elektrische koppeling zeer beperkt opgehelderd. De kloof tussen cardiaal genotype en fenotype bij mechanomyopathie blijkt nog steeds immens.

In **Hoofdstuk 2** wordt beschreven (op basis van experimentele en klinische onderzoeksresultaten) dat mechanische krachten belangrijke stimuli vormen voor structurele en molecuulair-elektrische veranderingen tijdens cardiale overbelasting. Deze veranderingen kunnen uiteindelijk het substraat vormen voor het optreden van (in potentie) levensbedreigende kamerritmestoornissen. De mechanismen die ten grondslag liggen aan de interactie tussen mechanica enerzijds en structurele en elektrische remodelering anderzijds, worden belicht. Uit recente studies komt naar voren dat cardiomyocyten in staat zijn om mechanische krachten te detecteren en over te brengen via cardiomyocyt-specifieke Z-disk eiwitcomplexen. Bovendien is aangetoond dat deze eiwitcomplexen in direct contact staan met ionkanalen. Deze bevindingen ondersteunen het idee dat mechano-structurele verbanden in de myocyt een rol spelen bij het ontstaan van door overbelasting geïnduceerde ionkanaalpathologie. Om mechanotransductie bij cardiale overbelasting te onderzoeken, is een hondenmodel gekozen met compleet atrioventriculair blok (AVB) en uitgesproken ventriculaire (en atriale) pro-aritmie. In dit model, met bradycardie-geïnduceerde cardiale overbelasting, is de aritmogene rol van een gestoorde repolarisatie van de hartkamers onmiskenbaar vast komen te staan. Deze wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door downregulatie van kaliumkanalen en een veranderde calciumhuishouding in de cel.

Alvorens over te gaan tot verder onderzoek naar mechanotransductie worden in **Hoofdstuk 3** de mechanische veranderingen in hartspierweefsel van de linkerventrikel beschreven die een rol spelen in het AVB model. In seriële acuut-chronische experimenten in het intacte kloppende hart werd gevonden dat eind-diastolische stress en strain, evenals ejectie-strain, significant verhoogd zijn. Systolische stress blijkt niet verhoogd te zijn. Deze vroege toename van mechanische krachten, vanaf het acute moment tot ongeveer 2 weken na AVB, gaat gepaard met een piek in de toename van hypertrofie. Dit ondersteunt de veronderstelling dat stress en strain een belangrijke rol spelen als primaire stimuli voor mechanotransductie. Onze benadering, waarbij we gebruik maken van echocardiografie en invasieve bloeddrukmetingen in combinatie met wiskundige modellen van cardiale mechanica, levert waarden op van strain en stress die vergelijkbaar zijn met die verkregen tijdens experimenten in geïsoleerd hartspierweefsel. Op deze manier is het extrapoleren van in-vivo data naar in-vitro resultaten, en vice versa, mogelijk en behoren translationele bepalingen van mechanotransductie tot de mogelijkheden.

In **Hoofdstuk 4** wordt een nieuwe minimaal-invasieve transthoracale methode beschreven waarmee myocardiobioten uit de linkerventrikelwand serieel kunnen worden verkregen. Daardoor kan de

moleculaire analyse van myocardiale remodelering worden gerelateerd aan seriële mechanische fenotyperingen, zoals ook beschreven in **Hoofdstuk 4**. Deze methode maakt het mogelijk om bij dezelfde individuen herhaalde biopten te nemen, die in vergelijking met eerdere methoden relatief groot zijn. De weefsels die bij biopsie werden verkregen blijken van een uitstekende kwaliteit te zijn en geschikt voor diverse celbiologische, moleculaire en electrofysiologische bepalingen. Verder blijkt deze bioptmethode na geringe aanpassingen veilig en worden de functionele en structurele kenmerken van het AVB-hart niet aangetast. De methode kan ook bij andere diermodellen worden toegepast.

In **Hoofdstuk 5** worden tijdsafhankelijke aspecten van elektrische remodelering in het AVB model beschreven. De reden van dit onderzoek was het algemene gebrek aan temporele informatie over elektromoleculaire veranderingen in dit en andere modellen van ritmestoornissen. We onderzochten het beloop van de afname van de subunits KCNQ1 en KCNE1 van het  $I_{Ks}$  ionkanaal (slowly-activating delayed rectifier  $K^+$  current) en de  $\beta$ -adrenerge gevoeligheid daarvan. In seriële biopten uit de apicolaterale linkerventrikel bleken mRNA en hoeveelheid eiwit van de kanaalsubunit KCNQ1 significant verlaagd binnen een paar dagen na inductie van AVB. Hierna volgde een geleidelijke afname van mRNA en eiwitexpressie van de  $\beta$ 1-adrenerge receptor. In hetzelfde tijdsinterval werden in het bloedplasma tijdelijk verhoogde concentraties noradrenaline gevonden. In-vivo studies tonen instabiliteit van de repolarisatie aan, te weten het verlies aan vermogen van de repolarisatie om te verkorten tijdens  $\beta$ -adrenerge stimulatie, alsmede een toename van de slag-op-slag variabiliteit van repolarisatieduur. Dit fenomeen blijkt ten dele gebaseerd te zijn op een afgenomen  $\beta$ -adrenerge activatie van  $I_{Ks}$ ; op deze manier wordt het optreden van ventriculaire aritmieën bij deze verworven vorm van ionkanaalpathologie bevorderd.

In **Hoofdstuk 6** wordt aandacht besteed aan de mechanismen van mechanotransductie in het AVB model door middel van het bepalen van ventriculaire mechanica (**Hoofdstuk 3**) en de expressie van myocardiale sleuteleiwitten die betrokken zijn bij mechanosensing en -transductie. Gedurende de vroege toename van mechanische belasting, die gekenmerkt wordt door toegenomen eind-diastolische stress, ejectie-strain en het vrijkomen van brain natriuretic peptide (BNP), zien wij een tijdelijk gecompromitteerde integriteit van het cytoskelet, die op zijn minst gedeeltelijk gebaseerd is op downregulatie van de transcriptie van bepaalde eiwitten. Een verdere verstoring van het myofibrillaire apparaat en het desmine-netwerk treedt niet op, maar er vindt wel een reorganisatie van het cytoskelet plaats, die gepaard gaat met een toename van compenserende eiwitten zoals melusine, P-Akt (proteïne kinase B), P-glycogeen synthase kinase (GSK) en spier LIM proteïne (MLP). Deze veranderingen duiden een sterke neiging tot gecompenseerde hypertrofie aan.

Om de nieuwe bevindingen te kunnen vertalen naar patiënten, die lijden aan cardiale overbelasting, beschrijven we in **Hoofdstuk 7** een benadering die ons in staat stelt om de mechanische krachten, relevant voor myocardiale remodeling, te kwantificeren aan het bed van de patiënt. We rapporteren de eerste ervaringen met dit volledig niet-invasieve model om ventriculaire hemodynamiek en mechanica bij patiënten met verschillende vormen van cardiale overbelasting in getal uit te drukken. Door gebruikmaking van het CircAdapt computer model (ontwikkeld binnen de afdeling

Biofysica van het Cardiovasculair Onderzoeksinstituut CARIM te Maastricht) in combinatie met transthoracale echocardiografie en niet-invasieve bloeddrukmeting, kon worden vastgesteld dat de CircAdapt simulatie de hemodynamiek van de linkerventrikel op een zeer nauwkeurige wijze weergeeft, te vergelijken met meetresultaten die worden verkregen tijdens invasieve procedures. Concluderend is het in de praktijk haalbaar om op een volledig niet-invasieve manier patiënt-specifieke intracardiale hemodynamiek en hartspiervezel-mechanica te modelleren. De benadering verschaft belangrijke klinische mogelijkheden om aan het bed van de patiënt de systolische en diastolische parameters, die betrokken zijn bij de belasting van het hart, te bepalen. Het gaat hier met name om druk-volume en stress-strain relaties, die beschouwd worden als triggers voor cardiale remodelering en prognostische factoren.

## ZUSAMMENFASSUNG

In **Kapitel 1** wird die Bedeutung des Begriffs "Kardiale Mechanomyopathie" erläutert. Anno 2008 ist es noch immer schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, die mechanischen Faktoren, die das Herz unter normalen Bedingungen aber auch bei hämodynamischer Überbelastung beeinflussen, auf eine exakte Art und Weise zu identifizieren. Im Übrigen sind die molekularen Prozesse der Mechanotransduktion, der Hypertrophie und der mechano-elektrischen Kopplung nur in begrenztem Maße entschlüsselt. In diesem Sinne zeigen sich bei der Mechanomyopathie auch noch große Lücken zum Verständnis der Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp.

In **Kapitel 2** wird beschrieben (basierend auf experimentellen und klinischen Forschungsergebnissen), dass mechanische Kräfte wichtige Reize für strukturelle und molekular-elektrische Veränderungen im Rahmen einer kardialen Überbelastung darstellen. Diese Veränderungen können letztendlich ein Substrat für das Auftreten von (potentiell) lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen bilden. Die Mechanismen, die die Grundlage der Interaktion zwischen den mechanischen Kräften einerseits und den strukturellen und elektrischen Remodellierungsprozessen andererseits bilden, werden erläutert. In aktuellen Studien wird berichtet, dass Kardiomyozyten über spezifische sogenannte Z-Scheiben-Eiweißkomplexe in der Lage sind, mechanische Kräfte zu detektieren und weiterzuleiten. Es konnte ferner gezeigt werden, dass diese Eiweißkomplexe in direktem Kontakt zu Ionenkanälen stehen. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass mechano-strukturelle Interaktionen in Kardiomyozyten beim Entstehen der durch Überbelastung induzierten Ionenkanalpathologie eine Rolle spielen. Um die Mechanotransduktion bei kardialer Überbelastung zu analysieren, wurde ein Hundemodell mit komplettem atrio-ventrikulären Block (AVB) und deutlicher ventrikulärer (und atrialer) Pro-Arrhythmie untersucht. In diesem Modell mit Bradykardie-induzierter kardialer Überbelastung steht die arrhythmogene Rolle der gestörten Repolarisation der Herzkammern unumstößlich fest. Diese wird hauptsächlich verursacht durch eine Downregulation von Kaliumkanälen und einen veränderten Kalziumhaushalt in der Zelle.

Bevor weitere Studien zur Mechanotransduktion dargestellt werden, werden in **Kapitel 3** zunächst die mechanischen Veränderungen im Herzmuskelgewebe des linken Ventrikels beschrieben, die im AVB-Modell eine Rolle spielen. In seriellen akut-chronischen Experimenten am intakten, kontrahierenden Herzen konnte gezeigt werden, dass end-diastolischer Stress und Strain sowie Ejektions-Strain signifikant erhöht sind. Systolischer Stress war nicht erhöht. Diese frühzeitige Zunahme mechanischer Kräfte, vom akuten Moment an bis ungefähr 2 Wochen nach AVB, wurde begleitet von einem Maximum des hypertrophen Wachstums des Herzmuskels. Dies unterstützt die Annahme, dass Stress und Strain eine wichtige Rolle als primäre Reize der Mechanotransduktion spielen. Unser Ansatz, bei dem wir die Echokardiographie und invasive Blutdruckmessungen mit mathematischen Modellen der kardialen mechanischen Kräfte kombinieren, ergibt quantitative Stress- und Strain-Werte, die vergleichbar sind mit experimentellen Daten aus isoliertem Herzmuskelgewebe. Somit ist das Extrapolieren von in-vivo Daten zu in-vitro Daten und vice versa möglich, und gehören translationelle Bestimmungen der Mechanotransduktion damit zu den neuen Möglichkeiten.

In **Kapitel 4** wird eine neue minimal-invasive transthorakale Methode beschrieben mit der Myokardbiopsien in serieller Weise aus der linksventrikulären Wand entnommen werden können. So kann eine molekulare Analyse der myokardialen Remodellierung in Relation gesetzt werden zu seriellen mechanischen Phänotypisierungen, entsprechend der Beschreibung in **Kapitel 3**. Diese Methode ermöglicht es, bei denselben Individuen wiederholt Biopsien zu entnehmen, die im Vergleich zu früheren Methoden ein relativ großes Volumen haben. Die Gewebeproben hatten damit eine ausgezeichnete Qualität und waren somit brauchbar für diverse zellbiologische, molekulare und elektrophysiologische Bestimmungen. Im Weiteren wurde deutlich, dass diese Biopsiemethode nach kleinen Anpassungen ausreichend sicher war und außerdem keinerlei Einfluss auf die funktionellen und strukturellen Aspekte des AVB-Herzens hatte. Im Übrigen kann die Methode auch bei anderen Tiermodellen angewendet werden.

In **Kapitel 5** werden zeitabhängige Aspekte der elektrischen Remodellierung im AVB-Modell beschrieben. Diese Studie wurde durchgeführt, weil allgemein unzureichende Informationen im Hinblick auf zeitabhängige elektro-molekulare Veränderungen in diesem und in anderen arrhythmologischen Modellen vorhanden sind. Es wurde der Verlauf der Downregulation der Untereinheiten KCNQ1 und KCNE1 des  $I_{Ks}$  Ionenkanals (slowly-activating delayed rectifier  $K^+$  current) und dessen  $\beta$ -adrenerge Sensibilität analysiert. In seriellen Biopsien aus der apiko-lateralen Wand des linken Ventrikels waren innerhalb einiger Tage nach AVB-Induktion mRNA und Eiweiß der Ionenkanaluntereinheit KCNQ1 signifikant vermindert. Im weiteren Verlauf folgte eine gleichmäßige Abnahme von mRNA und Eiweiß des  $\beta$ -adrenergen Rezeptors. Im selben Zeitintervall wurden im Blutplasma zeitweise erhöhte Konzentrationen von Noradrenalin festgestellt. In-vivo Studien zeigen eine Repolarisationsinstabilität, die genauer betrachtet den Verlust der Kapazität zur Repolarisationsverkürzung bei  $\beta$ -adrenerger Stimulation darstellt, wie auch eine Abnahme der Schlag-Schlag Variabilität der Repolarisation. Zum Teil konnte dies durch eine Abnahme der  $\beta$ -adrenergen Aktivität von  $I_{Ks}$  erklärt werden. Diese Veränderungen fördern das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien im Rahmen dieser erworbenen Form der Ionenkanalpathologie.

In **Kapitel 6** wird näher eingegangen auf die Mechanismen der Mechanotransduktion beim AVB-Modell durch quantitative Bestimmung der kardialen mechanischen Kräfte (**Kapitel 3**) und der Expression von myokardialen Schlüsseleiweißen, die eine Rolle bei der Mechanotransduktion spielen. Während der Phase der frühen Zunahme der mechanischen Belastung, die durch eine Zunahme des end-diastolischen Stresses, des Ejektions Strains und der Erhöhung von brain natriuretic peptide (BNP) gekennzeichnet wird, zeigt sich eine zeitweise verminderte Integrität des Zytoskeletts, die zumindest zum Teil ihre Ursache in der Downregulation der Transkription von spezifischen Eiweißen findet. Eine weitere Destruktion des myofibrillären Apparates und des Desmin-Netzwerks trat nicht auf, jedoch wurde eine Reorganisation des Zytoskeletts festgestellt, die von einer Zunahme sogenannter kompensierender Eiweiße, wie Melusin, P-Akt (Protein-Kinase B), P-Glykogen-Synthase Kinase (GSK) und Muskel-LIM-Protein (MLP), begleitet wird. Diese Veränderungen deuten auf eine starke Neigung zu einer kompensierten Form der myokardialen Hypertrophie hin.



Um diese neuen Erkenntnisse umzusetzen in die klinische Situation, in der Patienten an kardialer Überbelastung leiden, beschreiben wir in **Kapitel 7** einen Ansatz, der es uns ermöglicht die mechanischen Kräfte, die für myokardiale Remodellierung relevant sind, direkt am Bett des Patienten zu quantifizieren. Wir berichten über die ersten Erfahrungen mit diesem vollständig nicht-invasiven Modell ventrikulärer Hämodynamik und mechanischer kardialer Kräfte, angewandt bei Patienten mit verschiedenen Formen kardialer Überbelastung. Durch die Verwendung des CircAdapt Computer Modells (entwickelt in der Abteilung für Biophysik des kardiovaskulären Forschungsinstituts CARIM in Maastricht) in Kombination mit transthorakaler Echokardiographie und nicht-invasiver Blutdruckmessung, konnte gezeigt werden, dass die CircAdapt Simulation die Hämodynamik des linken Ventrikels auf eine sehr genaue Art und Weise, vergleichbar mit invasiven Messungen, wiedergibt. Zusammenfassend ist es praktisch möglich, vollständig nicht-invasiv die jeweils patientenspezifische intrakardiale Hämodynamik und ebenfalls die mechanischen Kräfte die auf die Herzmuskelfasern einwirken, modellhaft darzustellen. Dieser Ansatz bietet wichtige klinische Möglichkeiten, um direkt am Bett des Patienten systolische sowie diastolische Parameter, die bei der Überbelastung des Herzens eine Rolle spielen, zu bestimmen. Hierbei geht es vor allem um Druck-Volumen und Stress-Strain Beziehungen, die als wichtige Faktoren der Remodellierung und prognostischen Einschätzung angesehen werden.