Maastricht University

In-vivo observations on stimulus-T interval, repolarization, and refractoriness

Citation for published version (APA):

Leerssen, H. (2000). *In-vivo observations on stimulus-T interval, repolarization, and refractoriness: clinical implications for antitachycardia pacing*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. https://doi.org/10.26481/dis.20001103hl

Document status and date:
Published: 01/01/2000

DOI:
10.26481/dis.20001103hl

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

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 18 Apr. 2024

Summary

Chapter 1 provides the framework in which this research has to be placed. A brief overview of the historical landmarks within cardiac electrophysiology is given. One of these landmarks was the introduction of intracardiac electrical recordings and stimulation. Using this technique it could be demonstrated that ventricular tachycardia in the setting of an old myocardial infarction could be initiated and terminated by programmed electrical stimulation. The success of tachycardia termination or antitachycardia pacing was strongly dependent on the site and moment of stimulation in relation to the tachycardia cycle length. If antitachycardia pacing is applied by an implanted pacemaker with a lead in the right ventricle, the chance of successful termination is high when premature stimuli are timed immediately after the refractory period at the site of stimulation. Since the actual duration of refractoriness during antitachycardia pacing is unknown the refractory period has to be estimated.

Almost twenty years ago an implantable pacemaker was developed that could register the electrical response of the heart via the pacemaker electrode immediately after the moment of stimulation. To do so, the pacemaker had to be equipped with a low polarizing electrode and a special stimulus configuration. The stimulus-T interval is a portion of the endocardially evoked signal, that starts at the moment of stimulation and ends in the T-wave. As a consequence, the stimulus-T interval will provide information on the duration of refractoriness. Furthermore it is of importance that the stimulus-T interval can be determined automatically and on a beat-to-beat basis by the implantable pacemaker.

This principle can be used for a new and automatic antitachycardia pacing mode in which coupling intervals of premature stimuli are guided by real time stimulus-T interval information. However, developing such a method for antitachycardia pacing can only be considered if the relation between the stimulus-T interval and the refractory period is consistent for the various circumstances during which antitachycardia pacing will be applied. To study the relation between the stimulus-T interval and the refractory period, a dog model with atrioventricular block has been used. Since the ventricular rate in this model is low, ventricular tachycardia can be simulated by an abrupt and substantial decrease in pacing cycle length. Initial experiments to study the relation between the stimulus-T interval and the refractory period are described in **Chapter 2**. The results show that the simulated ventricular tachycardia induces significant stimulus-T interval and refractory-period shortening, with a high uniformity in shortening dynamics. The absolute value of the stimulus-T interval is always longer than the absolute value of the refractory period. Based on these results, the stimulus-T interval could be used to predict the refractory period.

16. Roy D, Waxman HL, Buxton AE, et al. Termination of ventricular tachycardia: role of tachycardia cycle length. Am J Cardiol 1982; 50:1346-1350.
17. Mason JW, Winkle RA. Electrode-catheter arrhythmia induction in the selection and assessment of antiarrhythmic drug therapy. Circulation 1978; 58:971-985.
18. Naccarelli GV, Zipes DP, Rahilly GT, et al. Influence of tachycardia cycle length and antiarrhythmic drugs on pacing termination and acceleration of ventricular tachycardia. Am Heart J 1983; 105:1-5.
19. Fisher JD, Mehra R, Furman S. Termination of ventricular tachycardia with bursts of rapid ventricular pacing. Am J Cardiol 1978; 41:94-102.
20. Wellens HJJ. Value and limitations of programmed electrical stimulation of the heart in the study and treatment of tachycardias. Circulation 1978; 57:845-853.
21. Fisher JD, Ostrow E, Kim SG. Ultrarapid single-capture train stimulation for termination of ventricular tachycardia. Am J Cardiol 1983; 51:1334-1338.
22. Fisher JD, Kim SG, Waspe LE, et al. Mechanisms for the success and failure of pacing for termination of ventricular tachycardia: clinical and hypothetical considerations. PACE 1983; 6:1094-1105.
23. Wellens HJJ, Schuilenburg RM, Durrer D. Electrical stimulation of the heart in patients with ventricular tachycardia. Circulation 1972; 46:216-226.
24. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. Circulation 1993; 88:1647-1670.
25. Wellens HJJ, Bär FW, Gorgels AP, et al. Electrical management of arrhythmias with emphasis on the tachycardias. Am J Cardiol 1978; 57:1025-1034.
26. Leerssen HM, Vos MA, den Dulk K, et al. Is the ventricular effective refractory period different when determined by incremental versus decremental scanning?: the effect of pacing cycle length, d-sotalol, and levcromakalim. PACE 1994; 17(Pt. II):2084-2089.
27. Leerssen HM, Vos MA, den Dulk K, et al. Inter- and intraindividual variations in shortening of ventricular effective refractory period after an abrupt decrease in pacing cycle length. PACE 1994; 17(Pt. II):2079-2083.
28. Thamasett S, Grossmann G, Kochs M, et al. Only seven antitachycardia pacing attempts with an implantable cardioverter defibrillator are necessary to terminate a ventricular tachycardia. (abstract) PACE 1999; 22:A139.

High-precision refractory-period measurements are crucial for this research. In **Chapter 3** two protocols that guarantee precise and reproducible values for the refractory period are compared. Although the stimulation protocols of the two methods are different, the results show that the refractory periods determined with these two methods are not different. Using the "decremental-scanning" protocol, multiple and abrupt changes in cycle length will occur during the scanning process. Using the "incremental-scanning" protocol these cycle length changes can be avoided. Therefore incremental scanning might be a better method to measure refractory periods if induction of arrhythmias is to be avoided.

In **Chapter 4** the variability of the refractory period for identical circumstances in the same dog at different points in time and the variability for different dogs under identical circumstances was tested. The variability of the refractory periods found in both situations was high. These results demonstrate that refractory periods determined at one point in time have little predictive value for refractory periods at comparable conditions later in time. Once again this emphasizes the need of real-time refractory-period information at the moment of antitachycardia pacing.

In **Chapter 5** the behavior of the action-potential duration, stimulus-T interval, and refractory period during a simulated tachycardia is studied. This is done during control conditions and after the administration of d-sotalol. The results show that the uniformity of action-potential duration, refractory period, and stimulus-T interval shortening is very high during control and after d-sotalol administration. Shortening dynamics can be described accurately with a biexponential model with pronounced shortening in a very short initial phase and a more gradual shortening with an asymptotic approach to the new steady-state value, in the much longer second phase.

Under normal circumstances the refractory period is shorter than action-potential duration. During ischemic conditions or high rates in combination with Class IA drugs, postrepolarization refractoriness can occur: due to a decrease in excitability the refractory period prolongs and will outlast action-potential duration. In **Chapter 6** the possible consequences of postrepolarization refractoriness for antitachycardia pacing based on stimulus-T interval information were studied. Therefore the decrease in excitability during postrepolarization refractoriness was quantified. It was found that although the relative decrease in excitability was significant the absolute decease in excitability was very limited. Therefore it is very unlikely that these changes will play a role during antitachycardia pacing based on stimulus-T interval information.

The pacing electrode that will be used by the implantable pacemaker during antitachycardia pacing is located in the apex of the right ventricle. The reentry tachycardia however often originates in the left ventricle under ischemic circumstances. These conditions were studied in **Chapter 7**, with a tachycardia simulated during the occlusion of the left anterior descending coronary artery. As a result of ischemia, action-potential duration in the left ventricle will shorten,

whereas action-potential duration in the right ventricle remains unchanged. Nevertheless, the additional amount of action-potential duration shortening and the shortening dynamics induced by the tachycardia are the same for both ventricles. The consequences of this situation for the applicability of antitachycardia pacing based on stimulus-T measurements still need to be addressed.

The first clinical application of antitachycardia pacing using stimulus-T interval information is documented in **Chapter 8**. The results show that this method of antitachycardia pacing is feasible and safe. Furthermore it is clear that coupling intervals of premature stimuli automatically adapt to the actual refractory period. Coupling intervals, expressed as relative portion of the tachycardia cycle length are longer if the cycle lengths of the tachycardias are shorter.

In **Chapter 9** the rational for this new antitachycardia pacing mode is addressed. Especially during fast tachycardias there is need for improvement since conventional antitachycardia pacing modes are not always very successful. Furthermore, there is an increasing need for automatic functions in implantable defibrillators. Antitachycardia pacing based on stimulus-T interval information works automatically and makes complex programming obsolete. The goal of research currently ongoing at the Department of Cardiology of the University Hospital Maastricht is to show that antitachycardia pacing based on stimulus-T interval information is more effective than existing methods.

[144]

Samenvatting

In **Hoofdstuk 1** wordt het kader geschetst waarin dit onderzoek geplaatst kan worden. Er wordt een beknopt overzicht gegeven van de reeks van belangrijke historische ontwikkelingen binnen de cardiale elektrofysiologie. Een van deze ontwikkelingen is de mogelijkheid om in het hart elektrische signalen te registreren en elektrisch te stimuleren. Zo werd er onder meer aangetoond dat de hartritmestoornissen, die kunnen ontstaan na een hartinfarct, met behulp van geprogrammeerde elektrische stimulatie opgewekt en gestopt kunnen worden. De kans dat dit type hartritmestoornis met behulp van antitachycardie stimulatie gestopt wordt, blijkt sterk afhankelijk van de plaats en het moment van stimulatie in relatie tot de cycluslengte van de tachycardie. Wanneer antitachycardie stimulatie door een geïmplanteerde stimulator met een elektrode in de rechter hartkamer wordt uitgevoerd is de kans op succes normaal gesproken het grootst als de stimuli meteen na de lokale refractaire periode worden afgegeven. Omdat de werkelijke duur van de refractaire periode tijdens antitachycardie stimulatie niet bekend is, wordt er een schatting gemaakt.

Bijna twintig jaar geleden is een implanteerbare pacemaker ontwikkeld waarmee het mogelijk is de elektrische respons van het hart via de pacemaker elektrode, onmiddellijk na stimulatie te registreren. Daartoe moest de pacemaker worden uitgerust met een laag polariserende elektrode en een stimulatiepuls met een speciale configuratie. Een onderdeel van het geregistreerde signaal is het stimulus-T interval. Dit interval begint op het moment van stimulatie en eindigt in de T-golf van het endocardiale signaal. Het stimulus-T interval geeft daardoor informatie over de duur van de refractaire periode. Een ander belangrijk aspect is dat het stimulus-T interval automatisch en van slag op slag bepaald kan worden door de implanteerbare pacemaker.

Dit principe kan worden gebruikt voor een nieuwe en automatische methode voor antitachycardie stimulatie, waarbij de koppelintervallen van de premature stimuli worden bepaald door stimulus-T interval informatie. Ontwikkeling van deze nieuwe methode voor antitachycardie stimulatie is echter alleen zinvol als de relatie tussen het stimulus-T interval en de refractaire periode tijdens de zeer uiteenlopende omstandigheden waaronder deze techniek wordt toegepast, blijft bestaan.

Om de relatie tussen het stimulus-T interval en de refractaire periode te onderzoeken is een hondenmodel met atrioventrikulair blok gebruikt. Door de lage frequentie van de hartkamers in dit model is het mogelijk een ventrikulaire tachycardie, door een plotselinge en grote verandering van de stimulatiefrequentie, te simuleren. In **Hoofdstuk 2** is tijdens een gesimuleerde ventrikulaire tachycardie de relatie tussen het stimulus-T interval en de refractaire periode voor het

eerst beschreven. De resultaten laten zien dat het verkortingsgedrag van het stimulus-T interval en de refractaire periode als gevolg van de tachycardie uniform is, waarbij de absolute waarde van het stimulus-T interval steeds iets langer is dan van de refractaire periode. Het is dus mogelijk om tijdens een tachycardie met behulp van stimulus-T interval informatie de duur van de refractaire periode te voorspellen.

Omdat een nauwkeurige bepaling van de refractaire periode tijdens de experimenten cruciaal is, worden in **Hoofdstuk 3** twee methodes vergeleken die een hoge nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid garanderen. De waarden die voor de refractaire periode gevonden worden verschillen niet. Het stimulatie protocol verschilt echter wel. Bij de gebruikelijke methode (decremental scanning) zullen er veelvuldig cycluslengte veranderingen optreden terwijl dat voor de nieuwe methode (incremental scanning) niet geldt. Als het niet gewenst is dat tijdens de bepaling van de refractaire periode ritmestoornissen worden opgewekt is het daarom waarschijnlijk beter om voor incremental scanning te kiezen.

Vervolgens is deze methode in **Hoofdstuk 4** gebruikt om na te gaan hoe groot de verschillen in refractaire periode zijn op verschillende tijdstippen in dezelfde hond en onder identieke omstandigheden in verschillende honden. De resultaten tonen aan dat de variatie die gevonden wordt in dezelfde hond op verschillende tijdstippen net zo groot is als de variatie tussen verschillende honden. Het is dus niet mogelijk om de duur van de refractaire periode nauwkeurig te voorspellen op basis van metingen in andere honden of op basis van eerdere metingen in dezelfde hond. Dit benadrukt de noodzaak om tijdens antitachycardie stimulatie de duur van de refractaire periode te bepalen.

In **Hoofdstuk 5** wordt het gedrag van het stimulus-T interval, de actie potentiaal duur en de refractaire periode tijdens een gesimuleerde ventrikulaire tachycardie bestudeerd. De metingen worden herhaald na toedienen van d-sotalol. De resultaten laten zien dat de uniformiteit van het verkortingsgedrag van de refractaire periode, de actie potentiaal duur en het stimulus-T interval onder alle omstandigheden zeer hoog is. Verder laten de resultaten zien dat de verkorting volgens een bi-exponentieel patroon verloopt: in een zeer korte eerste fase vindt er veel verkorting plaats, gevolgd door een langere tweede fase waarin de hoeveelheid verkorting per tijdseenheid snel afneemt en tenslotte asymptotisch de nieuwe waarde benadert.

Normaal gesproken is de ventrikulaire refractaire periode korter dan de actie potentiaal duur. Als onder invloed van ischemie of de combinatie van hoge hartfrequenties en klasse IA medicatie de prikkelbaarheid van het weefsel afneemt en daardoor de refractaire periode langer wordt dan de actie potentiaal duur spreekt men van postrepolarization refractoriness. Om de mogelijke gevolgen daarvan voor antitachycardie stimulatie op basis van stimulus-T interval informatie te onderzoeken is in **Hoofdstuk 6** gemeten hoeveel de prikkelbaarheid van het myocard afneemt tijdens postrepolarization refractoriness. Alhoewel de relatieve afname in prikkelbaarheid aanzienlijk is, blijven de veranderingen in

absolute zin zeer beperkt. Het is dan ook zeer onwaarschijnlijk dat deze veranderingen een rol spelen tijdens antitachycardie stimulatie op basis van stimulus-T interval informatie.

De elektrode die door een geïmplanteerde stimulator wordt gebruikt voor antitachycardie stimulatie bevindt zich in de apex van de rechter hartkamer. De reentry tachycardieën ontstaan echter in de linker hartkamer, vaak onder ischemische omstandigheden. In **Hoofdstuk** 7 worden deze omstandigheden bestudeerd. Daartoe wordt een tachycardie gesimuleerd nadat een zijtak van de linker anterior descendens coronair arterie is afgesloten. Door de ischemie neemt de actie potentiaal duur in de linker hartkamer af. De hoeveelheid verkorting en de verkortingsdynamiek van de actie potentiaal duur die vervolgens ontstaat ten gevolge van de tachycardie blijft echter gelijk in de beide hartkamers. De gevolgen hiervan voor de toepasbaarheid van stimulus-T interval metingen voor antitachycardie stimulatie zullen nog verder onderzocht moeten worden.

De eerste klinische toepassing van antitachycardie stimulatie op basis van stimulus-T interval informatie wordt beschreven in **Hoofdstuk** 8. De resultaten tonen aan dat de methode werkt en veilig is. Bovendien blijkt dat de koppelintervallen van de premature stimuli worden bepaald door de werkelijke duur van de refractaire periode: naarmate de cycluslengte van de tachycardie afneemt, neemt het relatieve koppelinterval, uitgedrukt als percentage van de cycluslengte, automatisch toe.

In **Hoofdstuk** 9 wordt nogmaals ingegaan op de beweegredenen om deze nieuwe methode voor antitachycardie stimulatie te ontwikkelen. Vooral tijdens snelle tachycardieën blijken bestaande methodes minder succesvol. Bovendien wordt de behoefte aan automatische functies in implanteerbare defibrillatoren steeds groter. Antitachycardie stimulatie op basis van stimulus-T informatie werkt automatisch en kan ingewikkelde programmering overbodig maken. Het onderzoek dat op dit moment binnen de vakgroep Cardiologie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht wordt uitgevoerd is erop gericht om de effectiviteit van deze nieuwe vorm van antitachycardie stimulatie aan te tonen.

[148]