Maastricht University

New observations to identify abnormal impulse formation in the intact heart

Citation for published version (APA):

Vos, M. A. (1989). *New observations to identify abnormal impulse formation in the intact heart*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. https://doi.org/10.26481/dis.19891027mv

Document status and date:
Published: 01/01/1989

DOI:
10.26481/dis.19891027mv

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: 19 Apr. 2024

Summary

Cardiac arrhythmias are one of the main causes of morbidity and mortality in many parts of the world. Experimental evidence has been provided that these tachycardias can result from different arrhythmogenic mechanisms, like 1) reentry, 2) triggered activity, and/or 3) abnormal automaticity. Clinically, the contribution of each mechanism for the initiation and perpetuation of arrhythmias is unknown. Identification of the responsible mechanism may lead to a more rational treatment for patients suffering from cardiac arrhythmias. To assess their respective clinical relevance, it is necessary that specific diagnostic tools are developed which allow identification of the underlying mechanism.
In this thesis, conscious dogs with permanent atrio-ventricular block were used to study two mechanisms: 1) triggered activity resulting from delayed afterdepolarizations, and 2) abnormal automaticity. Using programmed electrical stimulation and the drug flunarizine, an attempt was made to find characteristics which could possibly be used as methods to identify these mechanisms.

In chapter 2, the literature concerning the different arrhythmogenic mechanisms is reviewed starting with a short introduction on the normal electrical activation of the heart.
The results presented in chapter 3 demonstrated that initiation of ventricular tachycardias resulting from triggered activity is positively related to the rate and the duration of the preceding (paced) rhythm.
Transient entrainment of a tachycardia is an increase in rate of all tissue responsible for sustaining the tachycardia to the faster pacing rate, with resumption of the intrinsic rate of the tachycardia upon either abrupt cessation or slowing of the pacing rate below the intrinsic rate of the tachycardia. This phenomenon is exclusively described in reentrant arrhythmias and is considered to be specific for this mechanism. In chapter 4, we investigated whether a tachycardia resulting from triggered activity could show phenomena which fulfill any of the electrocardiographic criteria for entrainment. It was found that overdrive stimulation of these tachycardias did not result in ECG-findings compatible with entrainment. In addition, we noticed that these triggered arrhythmias could not be terminated; instead acceleration of the rate of the tachycardias was seen.
Using more extensive pacing protocols, we further investigated these findings (chapter 5). The results were similar: 1) no termination, and 2) acceleration of the tachycardia were observed. The acceleration was positively related to the duration of stimulation.

Normally, overdrive pacing of the idioventricular rhythm in dogs with complete AV-block will result in overdrive suppression. Using fast and short stimulation-trains, we frequently observed another response to overdrive: QRS-complex(es) with an unexpectedly short first postpacing interval followed by normal overdrive suppression. We have termed these QRS-complexes premature escape beats (PEB's). In chapter 6, the results are presented from experiments using programmed electrical stimulation solely or in combination with different drugs, suggesting that these PEB's are based on triggered activity. These observations suggest that this model can be used to study triggered activity in the untreated, intact heart.
On the effect of overdrive stimulation of ventricular tachycardias resulting from abnormal automaticity is reported in chapter 7. The majority (60%) of these tachycardias could be terminated by pacing. Termination was dependent on rate of the tachycardia and the stimulation mode. These results suggest that these arrhythmias originate from different diastolic membrane potentials.
In chapters 8 and 9, the effect of flunarizine on: 1) sinus node automaticity, 2) normal automaticity originating in the ventricle, 3) triggered activity, and 4) abnormal automaticity is discussed. Flunarizine slowed and terminated triggered arrhythmias, but accelerated rhythms based upon normal and abnormal automaticity. Therefore, flunarizine can be used to identify triggered activity in the intact heart. Using our findings and the results from the literature, guidelines are given in chapter 10, which may be of help to identify the specific underlying mechanism of arrhythmias in the human heart.

Samenvatting

In Nederland sterven jaarlijks 25.000 mensen aan een plotse dood ten gevolge van hartritmestoornissen. Uit (dier)experimenteel onderzoek is gebleken dat deze aritmieën kunnen worden veroorzaakt door verschillende mechanismen, zoals 1) reentry, 2) triggered activity of 3) abnormale automaticiteit.
Bij patiënten is het echter nog niet duidelijk welke betekenis aan ieder afzonderlijk mechanisme moet worden toegekend, omdat er voor een aantal mechanismen geen diagnostische methoden beschikbaar zijn die klinische identificatie mogelijk maken. Herkenning van het verantwoordelijke mechanisme zou moeten leiden tot verdere optimalisering van de behandeling van de patiënt met hartritmestoornissen.
In dit proefschrift is geprobeerd methoden te ontwikkelen om twee van deze mechanismen, nl. 1) triggered activity veroorzaakt door vertraagde na-potentialen (delayed afterdepolarizations) en 2) abnormale automaticiteit, te herkennen. Bij honden met AV-blok werden kamerritmestoornissen onderzocht die veroorzaakt worden door deze twee mechanismen. Het onderzoek werd uitgevoerd met behulp van 1) geprogrammeerde electrische prikkeling van het hart en 2) het geven van medicamenten. Door het hart van buitenaf een hogere frequentie op te leggen—via electrische prikkeling (stimuleren)—dan het spontaan bezit, is het mogelijk hartritmestoornissen in een gecontroleerde situatie op te wekken, te bestuderen en te beëindigen. Tevens biedt deze techniek de gelegenheid om het effect van geneesmiddelen op deze tachycardieën te onderzoeken.
In hoofdstuk 2 wordt de bestaande literatuur met betrekking tot de verschillende mechanismen die aan normale en abnormale impulsvorming ten grondslag liggen kort besproken.
De resultaten, gepresenteerd in hoofdstuk 3, hebben betrekking op het ontstaan van ritmestoornissen gebaseerd op triggered activity. Onderzoek heeft aangetoond dat de initiatie van deze aritmieën frequentie afhankelijk is, d.w.z. de kans op het ontstaan van triggered activity wordt groter als het voorafgaande hartritme sneller is. Hoe lang een dergelijke versnelling in hartritme moet duren was in het intacte hart echter onbekend. Deze studie geeft aan dat de duur van grote betekenis is, d.w.z. hoe langer het versnelde ritme bestaat des te groter wordt de kans dat ritmestoornissen gebaseerd op triggered activity kunnen ontstaan.
"Entrainment" is een tijdelijke versnelling van de aritmie die alleen optreedt tijdens stimuleren. Meteen na het beëindigen van de stimulatie, keert de oude frequentie van de aritmie weer terug. Dit fenomeen is uitsluitend beschreven bij ritmestoornissen die berusten op het reentry mechanisme. Om na te gaan of deze eigenschap specifiek is voor reentry, is in hoofdstuk 4 geprobeerd ritmestoornissen gebaseerd op triggered activity te "entrainen". Dat bleek niet

mogelijk. Bovendien viel op dat deze aritmieën na stimulatie in frequentie toenamen (accelereerden), terwijl de beëindiging van de ritmestoornis juist niet optrad. In hoofdstuk 5 is dit fenomeen met uitgebreidere stimulatie-protocollen nader onderzocht. Hierbij werd hetzelfde resultaat verkregen. Ook met dit protocol kon de aritmie niet worden gestopt. De optredende versnelling was direct gerelateerd aan de duur van het stimuleren.
Indien een "pacemaker" sneller wordt gestimuleerd dan zijn eigen frequentie, treedt er na beëindiging van het prikkelen onderdrukking van het oorspronkelijke ritme op ("overdrive suppression"), d.w.z. er is gedurende een bepaalde tijd geen spontane impuls (QRS-complex) op het electrocardiogram zichtbaar. Na dit lange eerste interval, volgen de impulsen elkaar steeds sneller op totdat de normale frequentie, die voor het stimuleren aanwezig was, weer is bereikt. Zeer snelle, kortdurende stimulatie-treinen kunnen echter ook impulsen opwekken met relatief korte intervallen gevolgd door "overdrive suppression". Deze laatste QRS-complexen zijn door ons "premature escape beats" (PEB's) genoemd. In hoofdstuk 6 wordt het gedrag van deze PEB's beschreven in relatie tot geprogrammeerde stimulatie. Tevens wordt het effect van verschillende medicamenten getest. De resultaten van deze experimenten tonen aan dat het ontstaan van deze PEB's waarschijnlijk berust op het mechanisme triggered activity veroorzaakt door delayed afterdepolarizations.
In hoofdstuk 7 staat het mechanisme abnormale automaticiteit centraal. Verschillende experimenten uitgevoerd in geïsoleerde hartcellen hebben aangetoond dat dit soort ritmestoornissen eigenschappen bezitten die veelal gerelateerd zijn aan het niveau van de membraanpotentiaal vanwaar de abnormale impulsen ontstaan. Zo is de snelheid van de aritmie, als ook de mogelijkheid om de ritmestoornis te beëindigen door middel van stimuleren afhankelijk van het niveau van deze membraanpotentiaal. Onbekend is het of ook in het intacte hart aritmieën bestaan die afkomstig zijn van deze verschillende niveaus van membraanpotentiaal. Gegevens gepresenteerd in dit hoofdstuk suggereren dat dit inderdaad het geval is.
In de hoofdstukken 8 en 9 wordt het effect besproken van het medicament flunarizine op: 1) normale automaticiteit afkomstig uit de sinusknoop, 2) normale automaticiteit die ontstaat in de kamer van het hart, 3) triggered activity en 4) abnormale automaticiteit. Flunarizine is onderzocht omdat het mogelijk specifiek werkzaam zou zijn tegen ritmestoornissen gebaseerd op triggered activity. Flunarizine blijkt inderdaad in staat om deze kamertachycardieën te vertragen en te stoppen. De ritmen gebaseerd op normale of abnormale automaticiteit worden daarentegen niet beïnvloed door dit medicament. De specifieke werking van flunarizine is dus van diagnostische waarde om ritmestoornissen gebaseerd op triggered activity te kunnen identificeren.
In hoofdstuk 10 worden tenslotte de verschillende resultaten van dit proefschrift geplaatst tegen de achtergrond van informatie uit de bestaande literatuur.

Samenvattend kan gesteld worden dat dit onderzoek een aantal nieuwe gezichtspunten heeft opgeleverd in de identificatie van mechanismen verantwoordelijk voor hartritmestoornissen in het intacte hart. Met name flunarizine blijkt in staat te zijn om hartritmestoornissen veroorzaakt door triggered activity te herkennen.