

The effects of chronic atrial dilatation on atrial electrophysiology and contractility

Citation for published version (APA):

Neuberger, H. R. (2006). *The effects of chronic atrial dilatation on atrial electrophysiology and contractility*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20061201hn>

Document status and date:

Published: 01/01/2006

DOI:

[10.26481/dis.20061201hn](https://doi.org/10.26481/dis.20061201hn)

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.

Summary

The goal of the present study was twofold: First, to study the effects of chronic atrial dilatation on atrial electrophysiology, focusing on atrial fibrillation (AF); second, to characterize contractility of enlarged atria.

Chapter 1 provides the clinical and experimental background for the study. **Chapter 2** illustrates the interplay between atrial arrhythmias, cardiac function and dimensions. It describes the case of a patient suffering from focal atrial arrhythmia originating from a pulmonary vein and causing atrial fibrillation, atrial flutter and atrial tachycardia. The resulting rapid ventricular rate induced tachycardiomyopathy. Radiofrequency ablation in a pulmonary vein cured the supraventricular arrhythmia and normalized ventricular function. This is one of the early reports of percutaneous AF therapy.

In **Chapter 3** the interaction between atrial dilatation and atrial fibrillation is systematically reviewed. Epidemiological data show that atrial dilatation is an independent risk factor for the development of atrial fibrillation. On the other hand, atrial dilatation can be a consequence of atrial fibrillation. This implies a mechano-electric vicious circle.

Chapter 4 describes the development of a substrate of atrial fibrillation during chronic atrial dilatation. For this purpose a goat model of atrial enlargement without clinical signs of heart failure was developed. Ablation of the His bundle (complete AV block) caused a slow idioventricular rhythm, leading to cardiac volume overload. Measurement of atrial size by endocardially implanted ultrasound crystals showed slowly progressive atrial enlargement during 4 weeks. As the atria became larger, stability of induced AF episodes increased. This was not due to a shortening of atrial refractoriness (AERP). Rather, local conduction disturbances and the increased atrial surface itself seemed to stabilize the arrhythmia.

In **Chapter 5** the mutual effects of chronic atrial dilatation and electrical remodeling on the characteristics of AF were investigated. In 7 goats AF was induced during 48h by burst pacing, both at baseline and after 4 weeks of slow idioventricular rhythm. At baseline, AF-induced electrical remodeling shortened AERP and AF cycle length (AFCL) to the same extent. After 4 weeks of AV-block the right atrial diameter had increased. Surprisingly, in dilated atria electrical remodeling still shortened AERP, but failed to shorten the AFCL. Mapping revealed a higher incidence of intra-atrial conduction delays during AF. Histological analysis showed no atrial fibrosis, but a positive correlation between the size of atrial myocytes and the incidence of intra-atrial conduction block. Since in dilated atria AFCL no longer shortened during electrical remodeling, a wider excitable gap exists during AF, probably caused by intra-atrial conduction defects and a higher contribution of anatomically defined reentrant circuits.

Chapter 6 focuses on the effects of chronic atrial dilatation on atrial contractility. Atrial dilatation is an independent risk factor for thromboembolic disease in patients with and without AF. However, the mechanisms underlying thromboembolism in dilated atria are not yet clear. The aim of this study was to investigate, whether in the goat model of chronic atrial enlargement atrial contractility is impaired, and to describe the underlying cellular mechanisms. In dilated atria of awake animals, atrial fractional shortening decreased by 30%, whereas AERP remained unchanged. The atrial work index (AWI) was reduced. Furthermore, force of contraction (FC) in isolated muscle bundles from dilated atria was reduced by 50%. Action potential duration was unchanged. Contractile reserve was reduced by one third and the sarcomere content was slightly lower. Furthermore, the calcium load of the sarcoplasmic reticulum assessed by rapid cooling contractures was clearly reduced in bundles from dilated atria. In conclusion, in dilated atria intrinsic contractility was impaired. This could not be explained by changes in action potential duration or shape. The findings rather suggest a reduced Ca^{2+} load of the sarcoplasmic reticulum as a mechanism of reduced contractility. In contrast, reduction of contractile reserve plays a minor role.

Atrial dilatation is an independent predictor of mortality. Thus, the last chapter (**Chapter 7**) reviews causes, consequences, and treatment options of atrial dilatation. Determinants of atrial size are discussed, and the important difference between acute and chronic dilatation is highlighted. After remarks on the measurement of atrial size, consequences of dilated atria like arrhythmias, contractile dysfunction, and thromboembolism are addressed. Finally, established and experimental, pharmacological and surgical treatment options are described.

Samenvatting

Het doel van deze studie was tweeledig. Ten eerste, het bestuderen van de effecten van chronische atriale dilatatie op de atriale electrofysiologie en meer bepaald tijdens atriumfibrilleren (AF) en ten tweede, het karakteriseren van de contractiliteit bij gedilateerde atria.

Hoofdstuk 1 beschrijft de klinische en experimentele achtergrond van de studie. **Hoofdstuk 2** licht het verband toe tussen atriale ritmestoornissen, de hartfunctie en afmetingen van de atria. Hierin wordt een casus beschreven van een patiënt die lijdt aan een focale atriale ritmestornis die zijn oorsprong vindt in de pulmonaal venen en atriumfibrilleren, atriumfladderen en atriumtachycardie veroorzaakte. Het verhoogde kamerritme dat hiermee samenhangt veroorzaakte tachycardiomyopathie. Deze voorkamer ritmestornis kon ongedaan gemaakt worden d.m.v. radiofrequency ablatie in een pulmonaal vene en de kamerfunctie werd bijgevolg hersteld. Dit is een beschrijving van een van de vroege rapporteringen m.b.t. percutane therapie van atriumfibrilleren.

In hoofdstuk 3 werd systematisch een overzicht gegeven van de interactie tussen atriale dilatatie en AF. Epidemiologische gegevens tonen aan dat atriale dilatatie een onafhankelijke risico factor vormt voor de ontwikkeling van AF. Anderzijds kan atriale dilatatie een gevolg zijn van AF. Met andere woorden, er bestaat een mechano-electrische vicieuze cirkel.

Hoofdstuk 4 beschrijft de ontwikkeling van een substraat van AF tijdens chronische atriale dilatatie. Hiervoor werd een geitenmodel ontwikkeld met vergrootte atria, maar zonder klinische tekens van hartfalen. Ablatie van de His bundel (volledig AV blok) veroorzaakte een traag idioventriculair ritme met een hartvolume overload tot gevolg. Bepaling van de atriale afmetingen m.b.v. endocardiale geïmplanteerde ultrasound kristallen toonde aan dat er een trage toename was in de vergroting van de atria gedurende 4 weken. Naar mate de atria groter werden nam ook de stabiliteit van de geïnduceerde AF episodes toe. Dit was niet ten gevolge van een verkorting van de refractaire periode van de boezems. Echter, lokale geleidingsstoornissen en het toegenomen oppervlak van de atria bleken verantwoordelijk voor de stabilisatie van de ritmestornis.

In Hoofdstuk 5 werden de gemeenschappelijke effecten van chronische atriale dilatatie en de elektrische remodeling op de eigenschappen van AF onderzocht. AF werd in 7 geiten geïnduceerd d.m.v. burst pacing gedurende 48u, zowel tijdens baseline als na 4 weken traag idioventriculair ritme. Bij de baseline werd de refractaire periode en de fibrillatie cyclus lengte in dezelfde mate verkort door AF-geïnduceerde elektrische remodeling. Na 4 weken AV-blok was de diameter van de rechter boezem toegenomen. De elektrische remodeling verkortte verrassend genoeg de refractaire periode in gedilateerde atria maar er was geen verkorting van de AF cyclus lengte. Mapping toonde aan dat er meer

intra-atriale geleidingsvertragingen voorkwamen tijdens AF. Histologische analyse vertoonde geen fibrose in de boezems maar liet wel een positieve correlatie zien tussen de grootte van de atriale myocyten en de incidentie van intra-atriaal geleidingsblok. Het feit dat de AF cyclus lengte in gedilateerde atria niet verder verkort door elektrische remodeling geeft aan dat er een bredere excitable gap bestaat tijdens AF die waarschijnlijk veroorzaakt wordt door intra-atriale geleidingsdefecten en een toegenomen bijdrage van anatomisch gedefiniëerde reentrants circuits.

Hoofdstuk 6 concentreert zich op de effecten van chronische atriale dilatatie en contractiliteit. Atriale dilatatie is een onafhankelijke risicofactor voor trombo-embolische ziekten in patiënten met en zonder AF. De mechanismen echter die ten grondslag liggen aan trombo-embolische incidenten in gedilateerde atria zijn nog niet helemaal duidelijk. Het doel van deze studie was enerzijds te onderzoeken of de atriale contractiliteit verzwakt was in het geitenmodel van chronische atriale vergroting en anderzijds het beschrijven van de onderliggende mechanismen. In gedilateerde atria van wakkere dieren was de atriale fractionele verkorting gedaald met 30% terwijl de refractaire periode onveranderd bleef. De atriale werk index was verminderd. Evenals was de contractiekracht in geïsoleerde spierbundels van gedilateerde atria gedaald met 50%. De duur van de actiepotentiaal was niet veranderd. De contractiele reserve was verminderd met een derde en de sarcomeer hoeveelheid was licht gedaald. Hierbij komt nog dat de calcium load van het sacroplasmatisch reticulum, vastgesteld m.b.v. rapid cooling contractures, duidelijk verminderd was in de bundels van gedilateerde atria. We kunnen besluiten dat de intrinsieke contractiliteit in gedilateerde atria verzwakt was. Dit kon niet verklaard worden door veranderingen in de duur of de vorm van de actiepotentiaal. Deze bevindingen suggereren eerder een verminderde calcium load van het sacroplasmatisch reticulum als onderliggend mechanisme wat betreft de verzwakking van de contractiliteit. Een vermindering van de contractiele reserve speelt in mindere mate een rol.

Atriale dilatatie is een onafhankelijke voorspeller voor sterfte. Daarom wordt in het laatste hoofdstuk (**Hoofdstuk 7**) een overzicht gegeven van de oorzaken, de gevolgen en de mogelijke behandelingen van atriale dilatatie. Bepalingen van de atriale grootte worden besproken en het belangrijke verschil tussen acute en chronische dilatatie wordt benadrukt. Na opmerkingen over de bepaling van de atriale grootte worden de gevolgen van atriale dilatatie zoals ritmestoornissen, contractiele dysfunctie en trombo-embolisatie toegelicht. Ten slotte worden zowel gevestigde als experimentele farmacologische en chirurgische behandelingen beschreven.