

Supply-demand balance in the atrium

Citation for published version (APA):

van Bragt, K. A. W. M. (2015). *Supply-demand balance in the atrium*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20150703kb>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150703kb](https://doi.org/10.26481/dis.20150703kb)

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

Atrial fibrillation (AF) is a self-perpetuating arrhythmia characterized by fast and irregular activation of the atria. Structural, electrophysiological, contractile and metabolic remodeling takes place in the atrial tissue as a result of AF. The exact trigger for these atrial changes is unknown, but indirect evidence suggests a role for energy shortage in the perpetuation of AF. The ultrastructural changes seen in the atria during AF resemble hibernating ventricular myocardium due to low flow ischemia. In addition, markers of hypoxia and angiogenesis are increased in animal models of AF and in AF patients.

To prevent a supply-demand mismatch during AF, atrial supply should be increased or atrial demand should be decreased. This thesis aims to describe the different aspects of supply-demand balance in the atrium during sinus rhythm and acute and chronic AF. The atrial vascular anatomy of the pig was investigated in CHAPTER 3 and an extensive atrial vascular network was observed. Through this vascular network, the atria receive about 5% of total coronary blood flow during sinus rhythm. Very limited overlap in atrial perfusion territories was observed, which makes the atrium susceptible to ischemia. Both atrial coronary blood flow and atrial oxygen extraction can be recruited to match changes in atrial oxygen demand and maintain supply-demand balance. In CHAPTER 5, we show that an increased atrial rate resulted in an increased atrial workload. Atrial pacing and the induction of AF in healthy pigs resulted in an immediate increase in atrial coronary blood supply. After the cessation of AF, atrial flow did not immediately return to baseline values, which is a first indication for a shortage of oxygen during AF. An increase in atrial oxygen extraction was also observed during acute AF (CHAPTER 4). Despite recruitment of both flow reserve and extraction reserve in the atrium during AF, lactate was produced, showing that a supply-demand mismatch occurred.

In a goat model of AF, the increase in gene expression of hypoxia marker HIF_{1α} was temporary and returned to baseline values after 1 week of AF. Also phosphocreatine, a tell-tale sign for supply-demand ischemia, was only increased in the first week of AF

in goats. In addition, angiogenesis marker VEGF was only increased in patients with paroxysmal AF, but restored in permanent AF patients. To further determine the effect of chronic AF, a pig model of 5 weeks (chronic) AF was developed and supply-demand balance was investigated (CHAPTER 6). In the pig model of chronic AF, electrical and structural remodeling was observed and AF stability was increased compared to healthy controls. Coronary flow reserve and extraction reserve were comparable to healthy controls. In addition, flow and extraction increased in similar amounts during AF. As opposed to acute AF in controls, chronic AF did not result in increased lactate production, indicating that the AF-induced remodeling processes are to some extent able to restore the supply-demand balance. The most likely mechanism for this adaptation is probably a decrease in demand during AF resulting from loss of contractility and myocyte hibernation. The capillary density was markedly decreased after 5 weeks of AF. This process of atrial ‘vascular remodeling’ may maintain atrial susceptibility to ischemia, limiting the capacity of the atrial myocardium to respond to fluctuations in demand.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Boezemfibrilleren of atriumfibrilleren (AF) is een hartritmestoornis die gekarakteriseerd wordt door een snelle en onregelmatige activatie van de boezems. Structurele, elektrofysiologische, contractiele en metabolische veranderingen in de atria worden geobserveerd in de atria van AF patiënten. De exacte oorzaak voor deze veranderingen is onbekend, maar er is indirect bewijs voor een energie tekort in de atria tijdens AF. De ultrastructurele veranderingen in atriale cellen tijdens AF zijn vergelijkbaar met hibernerende cellen tijdens lage-perfusie ischemie in de ventrikels. Ook zijn er aanwijzingen van hypoxie en angiogenese in diermodellen van AF en in AF patiënten.

De disbalans tussen zuurstof vraag en zuurstof aanbod wordt supply-demand mismatch of supply-demand ischemie genoemd. Om supply-demand ischemie te voorkomen tijdens AF, moet het aanbod stijgen of de vraag dalen. In deze thesis werden de verschillende aspecten van de supply-demand balans in het atrium besproken tijdens sinus ritme en acuut en chronisch AF. De anatomie van de atriale vaat-boom werd beschreven in HOOFDSTUK 3 en een dicht netwerk van vaten werd geobserveerd. Ongeveer 5% van de totale bloedstroom naar het hart gaat via dit dichte netwerk naar de atria. Aangezien er weinig overlap is tussen de perfusie gebieden van de atriale vaten, zijn de atria erg gevoelig voor ischemie. Zowel de atriale bloedstroom als de atriale zuurstof extractie kunnen worden aangesproken indien de vraag naar zuurstof stijgt in de atria. In HOOFDSTUK 5 toonden we aan dat de atriale arbeid toeneemt als het ritme in de atria stijgt. Een verhoging van het atriale ritme en de inductie van AF doormiddel van een pacemaker in de atria resulteerde in een directe toename van de atriale bloedstroom. Zodra het atriaal ritme omsloeg van AF naar sinus ritme, had dit niet direct een daling in de bloedstroom tot gevolg. Dat was een eerste indicatie voor een zuurstof tekort tijdens AF (HOOFDSTUK 4). Ondanks de toename in bloedstroom en zuurstof extractie tijdens AF, werd een toename in melkzuur (lactaat) aangetoond in de atria tijdens AF. Dit is een directe indicatie voor supply-demand ischemie tijdens AF.

In het geitenmodel van AF werd een tijdelijke toename in $HIF_{1\alpha}$ gezien, die terugkeerde naar de originele waarden na 1 week AF. Ook werd er een toename in phosphocreatine aangetoond in het geitenmodel na 1 week AF. Een toename in de angiogenese marker VEGF werd gezien in paroxysmaal AF en niet in persistent (chronisch) AF patiënten. Om het chronische effect van AF verder te onderzoeken, hebben we een model van 5 weken chronisch AF in varkens ontwikkeld (HOOFDSTUK 6). In dit varkensmodel werden structurele en elektrische veranderingen gevonden en AF was meer stabiel dan in controle dieren. De bloedstroom reserve en extractie reserve waren vergelijkbaar in beide modellen. Daarnaast was de toename in bloedstroom en extractie tijdens AF even groot. In tegenstelling tot acuut AF in controle dieren, zagen we geen toename in lactaat in het 5-weken AF model tijdens AF. Dit toont aan dat de veranderingen in het atriaal weefsel die optreden tijdens AF tot op zekere hoogte de supply-demand balans in het atrium kunnen herstellen, waarschijnlijk doordat de vraag naar zuurstof afneemt bij bijvoorbeeld cellulaire hibernatie of een daling in de contractiliteit. De capillaire dichtheid was sterk verlaagd na 5 weken AF. Door de veranderingen in de vaatboom is het atriale weefsel juist extra vatbaar voor een zuurstoftekort en is er in het atrium een beperkte capaciteit om te reageren op fluctuaties in zuurstofvraag.