

# Triggered ventricular arrhythmias in the hypertrophied heart : the role of electrophysiological and functional adaptations

## Citation for published version (APA):

de Groot, S. H. M. A. (1997). *Triggered ventricular arrhythmias in the hypertrophied heart : the role of electrophysiological and functional adaptations*. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19980123sg>

## Document status and date:

Published: 01/01/1997

## DOI:

[10.26481/dis.19980123sg](https://doi.org/10.26481/dis.19980123sg)

## 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

Cardiac hypertrophy is the adaptive mechanism of the heart to mechanical overload of any cause, including hypertension, myocardial infarction and valvular heart disease. The prevalence of left ventricular hypertrophy in the total adult population is 10-20% and increases with age. Left ventricular hypertrophy has been associated with an increased susceptibility to ventricular arrhythmias and sudden arrhythmic death. This risk seems to exceed the risk attributable to coexisting arrhythmia-promoting factors, like ischemia or congestive failure. However, the exact relation between ventricular arrhythmias, sudden death and functional status of the heart has not been studied properly. Insight in the different disease stages (compensated or decompensated hypertrophy) together with a better understanding of the arrhythmogenic mechanisms involved, could be important to develop appropriate therapies and to determine the timing of the interventions. To unravel the complex nature of the disease process, animal models of hypertrophy, with or without subsequent development of heart failure could provide useful alternatives to clinical studies. In this thesis, the susceptibility of the hypertrophied canine heart to *triggered* ventricular arrhythmias based on early or delayed afterdepolarizations is studied and related to histological and functional adaptations which accompany the hypertrophy process.

For this purpose, cardiac hypertrophy is induced in adult mongrel dogs through the creation of chronic complete atrioventricular-block. By the injection of a small amount of formaldehyde in the atrioventricular-node area, the conduction between the atria and the ventricles is interrupted permanently. This results in a pronounced slowing of the heart rate, which is accompanied by increased volume loading of the ventricles. Most likely, this volume overloading of the ventricles triggers the development of *biventricular* hypertrophy.

In **chapter 1** a review of the literature is given. This review describes the clinical background of the thesis and the possible arrhythmogenic mechanisms that could be involved in (de)compensated hypertrophy. In addition, the different canine models of hypertrophy and/or heart failure are reviewed. Until now, the majority of these models have not been developed to study arrhythmogenesis in hypertrophy. Therefore, no studies are available to relate arrhythmogenesis to functional (de)adaptations.

To be able to identify and quantify delayed afterdepolarizations as the mechanism underlying both the initiation and the perpetuation of ventricular arrhythmias in the intact heart, we evaluated the use of the monophasic action potential (**chapters 2, 3 and 4**). In

circumstances suspect for the development of delayed afterdepolarizations (ouabain intoxication), it was demonstrated that the diastolic slope of the monophasic action potential recording during ventricular pacing can be used as a marker for the ability to induce delayed afterdepolarizations and related ventricular arrhythmias (**chapters 2 and 3**). Using different durations of pacing, it was found that the diastolic slope of the monophasic action potential recording varies during pacing, which relates to the arrhythmogenic outcome post-pacing: induction of (multiple) ectopic beats when the slope is high and overdrive suppression when it is low. Similarly, during ouabain induced ventricular tachycardia, a decline in the diastolic slope of the monophasic action potential recording was indicative for termination of the arrhythmia (**chapters 3 and 4**).

After the validation of the monophasic action potential catheter to register afterdepolarizations, this technique was applied in the hypertrophied heart to evaluate its susceptibility to triggered arrhythmias (**chapters 5 and 6**). In addition, the electrophysiological, histological and functional adaptation processes that occur after the creation of atrioventricular-block were studied (**chapters 5, 6 and 7**). Using group comparisons, the results of this thesis confirm that chronic (more than 2 weeks) complete atrioventricular-block results in biventricular hypertrophy. The type of hypertrophy that occurs is characterized by normal interstitial fibrosis and normal capillary fiber ratios, which suggests a balanced hypertrophy process with parallel increases in muscle, connective tissue and vessels (**chapter 5**). In contrast to other canine models of cardiac hypertrophy, the dogs with complete atrioventricular-block showed no physical signs of congestive heart failure. This is in agreement with a transient increase in plasma neurohormones and the absence of mRNA ANF expression in both the hypertrophied left and right ventricle. During steady state, idioventricular or paced rhythms, cardiac function improved when acute atrioventricular-block was compared with 6 weeks of chronic complete block. (**chapter 7**). Also the dynamic function of the hypertrophied left ventricle, tested by post-extrasystolic potentiation or post-stimulation potentiation, remained normal after 6 weeks of complete atrioventricular-block (**chapters 5 and 6**).

Although the histological, neurohumoral and functional adaptations indicate adequate cardiac function, the heart with chronic complete atrioventricular-block is predisposed for acquired Torsade de Pointes arrhythmias (**chapter 5**) and delayed afterdepolarization-dependent triggered arrhythmias (**chapter 6**). The increased susceptibility to acquired Torsade de Pointes arrhythmias seems related to a non-uniform prolongation of the action potential duration and changed sensitivity for *d*-sotalol, while the occurrence

of delayed afterdepolarization-dependent triggered arrhythmias is related to an increased contractile state of the heart.

Finally, our findings and relevant information from the literature are discussed in **chapter 8**.



## Samenvatting

Het hart is een holle spier die in rust ongeveer 70 keer per minuut samentrekt om bloed door het lichaam te pompen. De functie van het hart kan worden bemoeilijkt door een te hoge bloeddruk, een lekkende of vernauwde hartklep, of door een hartspierbeschadiging na een hartinfarct. Om onder deze omstandigheden toch voldoende bloed door het lichaam te pompen, neemt de spiermassa van het hart toe (hypertrofie). Soms kan het hart hierdoor zijn pompfunctie handhaven en spreken wij van een “gecompenseerde” functie. In andere gevallen is de pompfunctie van het hart, in rust of tijdens inspanning, onvoldoende of gedecompenseerd en is er sprake van hartfalen.

Ongeveer 10 tot 20 % van de totale volwassen bevolking heeft een hypertroof hart. Dit gaat gepaard met een groter risico op het krijgen van kamerritmestoornissen en plotse hartdood. Het mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt, is nog onbekend. Ook is het moment van optreden nog niet duidelijk: als de pompfunctie van het hart goed is, als deze heel slecht is, of in een hiertussen liggende overgangsfase. Om meer inzicht te verkrijgen in dit complexe ziekteproces kunnen diermodellen van cardiale hypertrofie, eventueel gecombineerd met hartfalen, gebruikt worden. In dit proefschrift is de gevoeligheid van het hypertrofe hondenhart voor het ontwikkelen van kamer-ritmestoornissen, gebaseerd op *getriggerde activiteit*, bestudeerd. Getriggerde activiteit kan het gevolg zijn van zowel vroege als late nadepolarizaties op basis van functionele en electrofysiologische veranderingen ten gevolge van de hypertrofie.

Om hypertrofie te induceren, wordt bij volwassen honden een blijvend compleet atrio-ventriculair geleidingsblok gemaakt. Dit resulteert in een vertraging van het hartritme, waardoor de hartkamers per slag een veel groter volume bloed moeten verplaatsen. Deze grotere volumebelasting veroorzaakt hypertrofie van beide hartkamers.

Naast de klinische reden van het proefschrift worden in **hoofdstuk 1** de mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan van ritmestoornissen in het hypertrofe hart besproken. Ook wordt een overzicht gegeven van de verschillende hondenmodellen die in gebruik zijn om kamerhypertrofie en/of hartfalen te induceren. In de meeste van deze modellen worden geen ritmestoornissen bestudeerd, zeker niet in relatie tot functionele (de)adaptaties.

Voor de identificatie van late nadepolarizaties als verantwoordelijk mechanisme voor zowel de initiatie als het in stand houden van ritmestoornissen, is de monofasische

actie-potentiaal catheter gebruikt (**hoofdstukken 2, 3 en 4**). In de geanestheseerde hond werden met behulp van ouabaine (een hartglycoside) en ventriculaire pacen late nadepolarizaties opgewekt. De steilheid van de diastolische helling van het monofasische actie-potentiaal-sigitaal tijdens kortdurende stimulatie protocollen bleek bruikbaar als maat voor de induceerbaarheid van late nadepolarizaties en de daarop gebaseerde ritmestoornissen (**hoofdstukken 2 en 3**). Tijdens de stimulatieprotocollen varieerde de steilheid van de diastolische helling van het monofasische actie-potentiaal-sigitaal. Dit beïnvloedde de induceerbaarheid van de ritmestoornissen: bij een hoge steilheid werd ectopische activiteit geïnduceerd, terwijl er geen ritmestoornissen geïnduceerd werden als de diastolische helling vlak was. Ook tijdens ventriculaire tachycardie bleek een afname van de steilheid van de diastolische helling indicatief voor terminatie van de ritmestoornis (**hoofdstukken 3 en 4**).

Na validatie van de monofasische actie-potentiaal-techniek voor de registratie van late nadepolarizaties tijdens ouabaine toediening, is de techniek gebruikt om de gevoeligheid van het hypertrofe hart voor getriggerde activiteit te bestuderen (**hoofdstukken 5 en 6**). Deze studies zijn gecombineerd met studies naar de veranderingen in electrofysiologie, functie en histologie van het hart ten gevolge van compleet atrioventriculair blok (**hoofdstukken 5, 6 en 7**). Groepsvergelijkingen tussen honden met chronisch compleet AV-blok (met hypertrofie) en honden met een normaal hartritme (zonder hypertrofie) toonden geen veranderingen in fibrose en capillair/myocyt ratio. Dit suggereert een gelijkmatige toename in spiermassa, bindweefsel en bloedvaten (**hoofdstuk 5**). De honden met chronisch compleet atrioventriculair blok tonen geen lichamelijke symptomen van hartfalen. De normalisatie van plasma neurohormonen, de afwezigheid van mRNA ANF expressie op weefselniveau en de verbeterde functie van het hart na 6 weken AV-blok bevestigen deze observatie (**hoofdstukken 5, 6 en 7**).

Ondanks het feit dat de histologische, neurohumorale en functionele data aangeven dat het hypertrofe hart met compleet atrioventriculair blok adequaat is aangepast om de functie van het hart te kunnen handhaven, is dit hart gevoeliger voor 1) het optreden van Torsade de Pointes ritmestoornissen (**hoofdstuk 5**) en 2) op late nadepolarizaties gebaseerde getriggerde ritmestoornissen (**hoofdstuk 6**). De verhoogde gevoeligheid voor Torsade de Pointes lijkt hierbij gerelateerd aan de niet-uniforme verlenging van de actie-potentiaal duur en een toegenomen gevoeligheid voor *d*-sotalol, terwijl het ontstaan van op late nadepolarizaties gebaseerde ritmestoornissen verband lijken te houden met

een verhoogde contractiele staat van het hart. Tenslotte worden in **hoofdstuk 8** de bevindingen uit deze studie besproken in relatie tot bevindingen uit de literatuur.