

Dynamics of propagation patterns and anti-arrhythmic mechanisms during atrial fibrillation

Citation for published version (APA):

van Hunnik, A. (2019). *Dynamics of propagation patterns and anti-arrhythmic mechanisms during atrial fibrillation*. ProefschriftMaken Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20190110ah>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190110ah](https://doi.org/10.26481/dis.20190110ah)

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 cardiac arrhythmia that leads to fast and irregular heart rhythms. AF occurs in about 3% of the adult population in the western world. The arrhythmia often appears in episodes in the early phase of the disease. However, episodes may become longer and AF may eventually become a chronic condition. The presence of AF increases the risk of a stroke and prevents the normal regulation of the heart rate during e.g. physical activity. It may therefore be desirable to terminate AF and restore normal sinus rhythm. AF can be terminated with an electrical shock, by ablation or antiarrhythmic drugs.

Vernakalant is a new antiarrhythmic drug available in the European clinical practice. Vernakalant can be distinguished from other antiarrhythmic drugs because it targets multiple ion currents, instead of one, without substantial extracardiac side effects. An interesting property of vernakalant is that, among others, it inhibits ion currents that are only expressed in the atrial wall. This property is thought to contribute to a safer use of the drug because targeting an atrial-specific current reduces the risk of drug-induced lethal ventricular arrhythmias. The chapters 2 to 4 investigate the possible effects and antiarrhythmic mechanisms of vernakalant.

In chapter 2 we evaluated the inotropic potential of vernakalant. We hypothesized that vernakalant could increase the membrane potential during the early phase of the action potential and thereby increase atrial contractility. This hypothesis was based on the observed inhibition of the atrial-specific I_{Kur} current by vernakalant. Previous studies in goats and dogs revealed that I_{Kur} inhibition could increase atrial contractility. We studied the effect of vernakalant on atrial contractility in an awake goat model. The goats were implanted with piezoelectric crystals to measure atrial dimensions, an atrial pressure catheter and electrodes. With these sensors we were able to measure contractile and electrophysiological parameters in healthy hearts and after two days of AF. Vernakalant did not increase atrial contractility. Despite the increase of atrial contractility by the selective I_{Kur} inhibitor AVE0118. Yet, vernakalant did substantially increase atrial refractory periods. More detailed analysis of the action potential morphology revealed that the early phase of the action was not affected by vernakalant. This finding suggests that I_{Kur} inhibition has a limited relevance for the effect of vernakalant.

In chapter 3 we explored the relative class I and III effects of vernakalant. The fast sodium current is responsible for excitability of the myocardium and the conduction velocity of a propagating wavefront. Potassium channels are responsible for the repolarization of the action potential and during normal conditions determines the refractory period. Vernakalant inhibits both the fast sodium current (class I) and several potassium currents (class III). We performed experiments in an awake goat model. We investigated how the relative class I and class III effects contribute to the antiarrhythmic action of vernakalant. Goats were implanted with grids of electrodes on the atria to measure refractory periods and conduction velocity and other AF properties. We concluded that vernakalant indeed reduces conduction velocity and increases refractory period in healthy hearts. Moreover, these effects were unaffected by 2 days or after 11 days of AF.

However, the refractory period prolongation was not dependent on a change in repolarization but on a loss of excitability. Indeed, the comparison to a typical class I drug revealed that vernakalant had a similar electrophysiological effect. We therefore concluded that the antiarrhythmic property of vernakalant is mainly based on a class I effect.

In chapter 4 we zoomed in on how vernakalant affects fibrillation waves. The continuous presence of fibrillation waves is a requirement for AF persistence. It is therefore relevant to understand how propagating fibrillation waves are affected by vernakalant. Based on the class I effect of vernakalant one would expect that turning of wavefronts will be inhibited and fewer (breakthrough) waves and re-entrant circuits will occur. We performed a study in anesthetized goats with 3 or 22 weeks of AF. High density mapping of the atrial electrical activity allowed the identification of waves and the discrimination between type of waves and re-entrant circuits. Moreover, the wavefront turning was assessed at different levels of spatiotemporal domains. Vernakalant increased the AF cycle length strongly and led to the frequent termination of AF on both groups. Termination was associated with a reduction in complexity of propagation patterns which was illustrated by fewer waves, breakthroughs and re-entrant circuits. The strong decrease in turning events may have contributed to the overall reduction in complexity.

Mapping of AF has been a cornerstone in the understanding of AF maintaining mechanisms. Since the early days of cardiac electrophysiological research, it was used to identify phenomena like re-entry, focal activity or just simply to describe a wavefront. Currently different mapping modalities have been developed to aid ablation procedures in clinical practice. Some technical aspects of mapping of AF are considered in chapter 5 and 6.

In chapter 5 we evaluated the spatial distribution of AF properties and their relation to the stability of conduction patterns. It is often thought that a site with a certain signal property may identify areas (or sources) that are of critical importance for AF. More specifically, some parameters are thought to reflect rotor activities, e.g. high dominant frequency. This and other parameters are typically sequentially sampled with a limited duration of the sample. This approach implies the assumption of stationarity of AF properties in time and space. We investigated stationarity of AF properties and dynamic propagation patterns between ten 1-minute recordings of AF in the goats with 3 weeks of maintained and stable AF. Our results show that AF properties are highly stable in the temporal and spatial domain. However, the patterns of AF parameters could strongly change when two different episodes of AF, that interrupted for 1 hour, were considered. Analysis of the dynamics of propagation patterns demonstrated that the overall propagation patterns could range from a dominant recurrent pattern to a continuously changing process. We concluded that indeed AF properties are stationary within a single episode but that this stability was independent of a stable propagation pattern.

In chapter 6 we investigated pitfalls for the identification of phase singularities, putative identifiers of rotor activity. The Focal Impulse and Rotor Mapping technique (FIRM) has been designed to identify these specific propagation patterns, instead of an indirect

measure from a single electrogram. The method is based on a specific catheter that acquires a large coverage but has a low density. The signals from the catheter are transferred into the phase domain to identify rotors and focal impulses. Concerns about this approach were raised because the density of electrodes may not correspond to the scale of fibrillation waves. Furthermore, the use of phase (more specifically phase singularities) abandons the idea that a wave should propagate within the range of physiological conduction velocities. These two concerns may affect the degree of false positive rotor detections. We developed an algorithm based the same principles used by FIRM to address these concerns. The development of a new algorithm was required because the FIRM algorithm is not available to the public domain. Our results demonstrated that low electrode density or chaotic fibrillation process contribute to multiple false positive rotors detections. To reduce false positive detections, we conclude that the detection of a rotor with this method should be confirmed by activation time mapping. The use of a double ring of electrodes to confirm rotation helped to significantly reduce false positive detections.

Samenvatting

Boezemfibrilleren (BF) is een hartritmestoornis. Patiënten met BF hebben een snelle en onregelmatige hartslag. BF begint meestal met korte periodes en in de meeste patiënten ontwikkelt het zich tot een vorm van fibrilleren die niet meer vanzelf stopt. Deze hartritmestoornis leidt niet direct tot een plotse hartdood, maar kan wel grote gevolgen hebben voor de fysieke en mentale gezondheid van een patiënt. Patiënten met BF hebben een grotere kans op hartziekten, een beroerte en veel patiënten kunnen een minder grote fysieke inspanning leveren. Dit laatste wordt veroorzaakt omdat de pompkracht van de boezem afneemt en omdat het hartritme zich niet meer kan aanpassen aan de vraag van het lichaam.

In dit proefschrift wordt het medicijn vernakalant onderzocht. Dit is een nieuw medicijn voor een behandeling van BF. Vernakalant kan het snelle en onregelmatige ritme van BF beëindigen. Er zijn meer medicijnen die BF in een vroeg stadium tegengaan. Echter, de meeste courante medicijnen voor het stoppen van BF zijn zeer gevaarlijk voor bepaalde type patiënten. Deze medicijnen veroorzaken ritmestoornissen in de hartkamers, wat tot de dood kan leiden. Dit gebeurt doordat deze medicijnen een effect hebben op eiwitten die zowel in de kamers als de boezem aanwezig zijn. Uniek aan vernakalant is dat het de functie van een eiwit remt die alleen in de boezem aanwezig is. Dit eiwit is verantwoordelijk voor de elektrische stroom die de *ultra-rapid delayed rectifier current* wordt genoemd. In diersmodellen zorgt de remming van de *ultra-rapid delayed rectifier current* voor een vergroting van de pompkracht van de boezem.

In hoofdstuk twee is in een geitenmodel de hypothese dat vernakalant de pompkracht in de boezems verhoogd onderzocht. Helaas bleek uit verschillende metingen dat vernakalant niet leidt tot een verbetering van de pompkracht. Waarschijnlijk komt dit doordat de remming van de *ultra-rapid delayed rectifier current* te beperkt is voor de effectieve werking van vernakalant.

De werking van vernakalant is namelijk complexer dan dat het enkel op één eiwit inwerkt. Vernakalant werkt zowel in op de activerende natrium als op de herstellende kaliumstroom. Dit komt door een remming van minimaal zes verschillende eiwitten. In hoofdstuk 3 is de vraag gesteld welk mechanisme, de activerende natriumstroom of de herstellende kaliumstroom, het belangrijkste is voor de werking van vernakalant. Het bleek dat vernakalant vooral eigenschappen beïnvloedt die afhankelijk zijn van de activerende natriumstroom en niet van de herstellende kalium stroom, zoals de *ultra-rapid delayed rectifier current*. Dit betekent dat vernakalant inwerkt op een elektrische stroom die ook in de hartkamer aanwezig is en mogelijk een dodelijke hartritmestoornis kan opwekken. Dit resultaat is een belangrijke waarschuwing voor het gebruik van vernakalant bij bepaalde type patiënten.

Dit resultaat roept een interessante wetenschappelijke vraag op, namelijk hoe kan vernakalant BF stoppen zonder dat het de golflengte beïnvloedt? Echter, voordat we deze vraag beantwoorden, is het interessant om een eerst paar elektrische principes van BF nader te bekijken. In tegenstelling tot een normaal hartritme, waarbij één golf aanwezig is, wordt tijdens BF een groot aantal golven waargenomen. Volgens de *multiple wavelet*

theorie wordt de stabiliteit van BF bepaald door het aantal golven. Als er meer golven in de boezems aanwezig zijn is BF stabiel. Het maximaal aantal golven dat theoretisch binnen de boezems past, is afhankelijk van de beschikbare oppervlakte van de boezems en de totale oppervlakte die een golf inneemt. Bij een medicijn zoals vernakalant neemt, zoals in hoofdstuk 3 is beschreven, de lengte van de golf dus niet toe. De wetenschappelijke vragen in hoofdstuk 4 zijn: Neemt het aantal golven in de boezems af? En waardoor wordt dit veroorzaakt? Vernakalant leidt inderdaad tot minder golven en hierdoor stopt BF. De afname van het aantal golven hangt samen met een verminderde draaiing van de golven. Een verminderde draaiing zal waarschijnlijk tot minder nieuwe golven leiden en de kans vergroten dat een golf uitdooft.

Voor het bestuderen van golven is gebruik gemaakt van een techniek die *mapping* heet. Bij *mapping* wordt met een groot aantal elektroden de elektrische activiteit van de boezems gemeten, zodat individuele golven onderscheiden kunnen worden. Van de elektrische activiteit kan dan een film gemaakt worden. Als deze films bestudeerd worden, dan wordt een zeer chaotisch proces zichtbaar, vele golven. In hoofdstuk 5 is de stabiliteit van de eigenschappen van BF in relatie tot geleidingspatronen onderzocht. De conclusie is dat de eigenschappen van BF zeer stabiel (*stationarity*) zijn. Echter, dit is onafhankelijk van het geleidingspatroon. Verder blijkt dat de eigenschappen van BF veranderen tussen verschillende episodes van BF. Deze informatie kan belangrijk voor de cardiologische behandeling van BF zijn, omdat dit laat zien dat binnen één patiënt de kritische gebieden voor BF kunnen variëren. Met andere woorden de behandeling van vandaag kan toereikend zijn maar de boezems kunnen morgen in die mate veranderd zijn dat de patiënt morgen een andere behandeling nodig heeft. Het is belangrijk om op te merken dat deze gegevens in geiten zijn gevonden en dat nu eerst bewezen moet worden een dergelijk proces ook in de mens plaatsvindt.

In hoofdstuk 6 wordt een specifiek type *mapping* analyse onderzocht. Deze analyse is gebaseerd op de *rotor* theorie, een andere dan de *multiple wavelet* theorie, die verklaard waarom BF niet vanzelf stopt. De rotor heeft een spiraalvormig golffront en draait om een oneindig klein punt heen. De *rotor* blijft continu om zichzelf draaien. Tenzij het centrum van de *rotor* een obstakel tegenkomt. Voor de klinische praktijk is de FIRM-techniek ontwikkeld. Dit is een techniek die *rotor* fenomenen traceert. Op de plaats in het hart waar de FIRM-techniek *rotoren* herkent, wordt boezemweefsel gedood. Dit dode weefsel vervangt het lichaam door littekenweefsel. Er heerst controverse over deze behandeling met behulp van de *rotor* theorie. Sommige onderzoekers vinden een zeer positief effect in de behandeling van BF, terwijl andere onderzoekers deze resultaten niet kunnen herhalen. Om *rotoren* te vinden worden signalen bewerkt en geanalyseerd. Echter, hoe dit precies wordt toegepast is niet openbaar gemaakt. Alleen een paar basisprincipes zijn openbaar. Aan de hand van die basisprincipes zijn er zorgen over het optreden van onterechte herkenningen van *rotoren*. Daarom hebben wij een vergelijkbare methode ontwikkeld. We hebben de gevoeligheid voor onterechte *rotor* herkenningen onderzocht. De uitkomst van dit onderzoek is dat er inderdaad veelvuldig een onterechte herkenning van

rotoren plaatsvindt. Dit wordt veroorzaakt doordat de afstanden tussen de elektrodes van het meetinstrument te groot zijn voor de kleine BF golven. De golven geleiden als het ware tussen de mazen van de elektrode door. Als de onterechte *rotor* herkenning toch wordt behandeld, dan worden er willekeurige littekens in het hart aangebracht. Het is heel raadzaam om het aantal onterechte herkenningen zoveel mogelijk te beperken. Wij hebben daarom een methode voorgesteld waarbij de *rotor* tweemaal bevestigd moet worden. Deze methode verminderde het aantal onterechte herkenningen aanzienlijk.