

Ventricular arrhythmogenesis in the genetically-susceptible heart

Citation for published version (APA):

ter Bekke, R. M. A. (2018). *Ventricular arrhythmogenesis in the genetically-susceptible heart: time to change concepts of mechanisms and management*. <https://doi.org/10.26481/dis.20180622rb>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180622rb](https://doi.org/10.26481/dis.20180622rb)

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/SAMENVATTING

SUMMARY

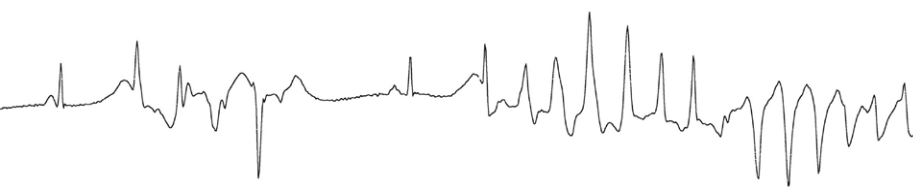
In the healthy heart, coordinated contraction is triggered by electrical impulses that initiate in the sinus node and travel to the atria and ventricles, timely and with synchronous coordination. Perturbations of ventricular electrical activity can lead to life-threatening arrhythmias and, if not treated appropriately, to sudden cardiac death. Such malignant arrhythmias can occur in the presence of a structural or functional arrhythmogenic substrate. Concomitant brisk autonomic-tone variations may facilitate arrhythmogenesis. Besides these and other classical proarrhythmic ingredients, it is increasingly recognized that electromechanical uncoupling and mechano-electric feedback contribute to proarrhythmic instability. The mechanisms and management of ventricular arrhythmias in the genetically-susceptible heart are the main topics of the present PhD thesis.

After a general introduction of the main topic “sudden cardiac arrest” in **Chapter 1**, **Chapter 2** recapitulates important aspects of ventricular arrhythmogenesis, and it provides unique data demonstrating the presence of electromechanical disparity just prior to the onset of TdP in a patient with congenital LQTS.

Within an international consortium, we examined the relation between altered electromechanical coupling and arrhythmia susceptibility in a large cohort of LQTS patients. The results are described in **Chapter 3**. We show, for the first time, that the EMW is a robust arrhythmia risk indicator in these patients, irrespective of their genotype, and superior to QTc. The EMW was found constant during consecutive measurements in the same individual at clinically-stable conditions, but could turn very negative during instances of ventricular ectopy and prior to TdP. In **Chapter 4**, we report novel data collected in a clinically-relevant canine model of drug-induced LQT1. In this model, LSGS has a high arrhythmic propensity, causing TdP and ventricular fibrillation during profound EMW negativity. We surmise that LSGS-induced positive lusitropy during QT prolongation cause this electromechanical disparity, and speculate that co-activation of the sympathetic and vagal nervous system occurs during LSGS (under undecentralized conditions), with both autonomic limbs contributing to arrhythmogenesis.

In **Chapter 5**, our results of the Worm Study are described. By investigating a large founder population with the *SCN5A* mutation p.(Phe1617del), we identified novel *SCN5A*-related phenotypes and arrhythmia patterns in this inherited sudden-cardiac-death syndrome. Heritability estimates provide a road map to downstream genetic analyses, aimed at identifying genetic modifiers genes that influence disease expression.

The “multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions syndrome” that is described in **Chapter 6** underscores the multifaceted phenotypic appearance of cardiac sodium-channel mutations. This syndrome can lead to heart failure. In the case of the young woman described, the additional presence of a *KCNE1* variant also contributed to drug-induced TdP during treatment with amiodarone. By personalized translational arrhythmia management, this patient was successfully treated with flecainide, suppressing ectopy and restoring a poor LV ejection fraction.



Chapter 7 puts the insights obtained in this PhD project in broader perspective. Avenues for future scientific directions are projected. I propose that forthcoming investigations of the prevention of sudden cardiac arrest should encompass the multimodality integration of electrics, mechanics, autonomics, and complex genetics.

Chapter 8 describes the synergy between an artist and a scientist. This unconventional collaboration has elevated scientific processes to a new level, making it also more accessible to the general public.

SAMENVATTING

In het gezonde hart wordt de contractie voorafgegaan door tijdige en gesynchroniseerde elektrische impulsen die vanuit de sinusknop naar de atria en ventrikels worden doorgegeven. Verstoringen van deze elektrische impulsen in de ventrikels kunnen aanleiding geven tot levensbedreigende kamerritmestoornissen en, indien niet adequaat behandeld, tot een acute hartstilstand. Dergelijke gevaarlijke ritmestoornissen kunnen ontstaan door een structureel of functioneel substraat in het kamermyo-card. Gelijktijdige en plotse variaties in de autonome tonus kunnen aritmogene ontaarding voeden. Naast deze klassieke, proaritmische ingrediënten wordt in toenemende mate duidelijk dat elektromechanische koppeling en mechano-elektrische feedback bijdragen aan de proaritmische instabiliteit van het hart. Verschillende genetische factoren kunnen onderliggend zijn aan deze functionele heterogeniteiten. De mechanismen en behandeling van kamerritmestoornissen in het genetisch-gevoelige hart zijn de hoofdonderwerpen van dit proefschrift.

Na een algemene introductie over “plotse hartstilstand” in **Hoofdstuk 1**, worden bovenstaande aspecten in **Hoofdstuk 2** samengevat, en hun individuele bijdragen aan het ontstaan van kamerritmestoornissen in detail bediscussieerd. Tevens bevat dit hoofdstuk unieke data over de elektromechanische dispersie in het hart vlak voor het optreden van TdP in een patiënt met congenitaal LQTS.

Binnen een internationaal consortium onderzochten wij de relatie tussen veranderde elektromechanische koppeling en aritmie-gevoeligheid in een grote populatie van LQTS patiënten. De resultaten worden beschreven in **Hoofdstuk 3**. Wij vonden dat het zogenaamde “elektromechanische venster” (EMW) een robuuste aritmie-risicomarker is voor LQTS patiënten, onafhankelijk van hun genotype, en dat de EMW superieur is ten opzichte van de QTc. Verder toonde de EMW constante waarden tijdens opeenvolgende metingen bij een stabiele patiënt, maar deze kon fors negatief worden tijdens momenten van ventriculaire ectopie en vlak voor TdP. In **Hoofdstuk 4** beschrijven wij onze onderzoeksbevindingen in een klinisch-relevant hondenmodel van het lange-QT1 syndroom. In dit model had linker stellatum-ganglion-stimulatie (LSGS) een hoge aritmische potentie, waarbij TdP en ventrikelfibrilleren werden uitgelokt op momenten dat de EMW fors negatief was. Wij postuleren dat LSGS-geïnduceerde positieve lusitropie tijdens QT-verlenging deze elektromechanische dispersie veroorzaakt, en dat co-activatie van het

sympathische en vagale zenuwstelsel optreedt tijdens LSGS (onder niet-gedecentraliseerde omstandigheden), waarbij beide componenten van het autonome zenuwstelsel bijdragen aan de aritmogenese.

In **Hoofdstuk 5** staan onze resultaten over de Worm-Studie beschreven. We onderzochten een grote founderpopulatie met de *SCN5A* mutatie p.(Phe1617del) en vonden nieuwe *SCN5A*-gerelateerde fenotypes en aritmiepatronen in dit syndroom dat predisponeert voor plotse hartstilstand. Heritabiliteitsschattingen worden gebruikt als richtingaanduiders voor verdere genetische analyse met het doel om aanvullende genen te identificeren die de ziekte-expressie en susceptibiliteit voor plotse hartstilstand beïnvloeden.

Het “multifocale ectopische Purkinje-gerelateerde contractie syndroom” wordt beschreven in **Hoofdstuk 6**. Dit is een andere aandoening die door *SCN5A*-mutaties kan worden veroorzaakt, en tot hartfalen kan leiden. De beschreven casus betreft een jonge patiënte met dit syndroom door een nieuwe *SCN5A*-mutatie, die bovendien amiodarone-geïnduceerde TdP ontwikkelde tijdens beoogde antiaritmische behandeling van haar excessieve ventriculaire ectopie. Additioneel dragerschap van een *KCNE1*-variant lag aan de basis van de TdP-gevoeligheid. Gepersonaliseerd translationeel aritmie-onderzoek leidde tot succesvolle behandeling met flecainide bij deze patiënte, en tot onderdrukking van de ectopie en herstel van het hartfalen.

In **Hoofdstuk 7** worden de resultaten van dit proefschrift in breder perspectief geplaatst. Richtingen voor toekomstige wetenschappelijke onderzoeken worden aangegeven. Daarbij is het naar mijn mening van groot belang dat nieuwe studies naar de preventie van plotse hartstilstand zich richten op de integratie van elektrische, mechanische, autonome en complex-genetische modaliteiten.

Hoofdstuk 8 beschrijft de synergie tussen een kunstenaar en een wetenschapper. Een dergelijk niet-alledaags verbond tilt het wetenschappelijke proces naar een hoger niveau. Daardoor het ook toegankelijker wordt voor het algemene publiek.

