

Mechanisms of atrial paralysis due to atrial fibrillation : an integrative study in man and goat

Citation for published version (APA):

Schotten, U. (2003). *Mechanisms of atrial paralysis due to atrial fibrillation : an integrative study in man and goat*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20030925us>

Document status and date:

Published: 01/01/2003

DOI:

[10.26481/dis.20030925us](https://doi.org/10.26481/dis.20030925us)

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

In the present study we investigated some of the mechanisms underlying atrial contractile dysfunction induced by atrial fibrillation. It was also studied whether loss of atrial contractility during AF results in dilatation of fibrillating atria.

Chapter 2 to 4 focus on the mechanisms of atrial contractile dysfunction in patients with chronic AF. In AF patients contractile force of isolated right atrial trabeculae was reduced by ~75% (chapter 2 and 3). The most relevant result of the first study was, that against our expectations contractile reserve of the isolated atrial myocardium from patients with chronic AF was only slightly reduced (-15%) (**chapter 2**). Light microscopy of the same muscle preparations revealed that indeed the degree of myolysis attributable to AF was very limited and that there was a strong correlation between contractile reserve and sarcomere content of the muscle bundles. Thus, besides moderate myolysis there must be other mechanisms contributing to atrial contractile dysfunction. The L-type Ca^{2+} channel agonist BayK8644 could not restore contraction suggesting that downregulation and/or functional alterations of the L-type Ca^{2+} channel might contribute to atrial dysfunction in AF patients.

In the second study (**chapter 3**) we tested the hypothesis that atrial contractile dysfunction may be regarded as the atrial version of classical ventricular tachycardia-induced cardiomyopathy. We found that the positive inotropic response to isoprenaline was reduced, but β -adrenoceptor density and expression of G proteins involved in β -adrenergic signalling were unchanged. Baseline and isoprenaline-stimulated adenylyl cyclase activity were also not altered indicating that the β -adrenergic signal transduction pathway per se is not affected in atrial myocardium of AF patients. Also, we found no impairment of relaxation properties, force-frequency relation, or post-rest potentiation of isolated myocardium of AF patients. The expression of the most relevant Ca^{2+} transport proteins of the sarcoplasmic reticulum was not altered. Thus, two key alterations present in classical ventricular tachycardiomyopathy - β -adrenergic desensitisation and dysfunction of the sarcoplasmic reticulum - are missing in AF-induced atrial contractile dysfunction indicating that adaptation processes to the same stimulus (e.g. tachycardia) may be different in atria and ventricles.

Downregulation of the L-type Ca^{2+} -inward current (I_{CaL}) was reported to underlie electrical remodeling but might also contribute to AF-induced atrial contractile dysfunction. Studies on gene expression of the L-type Ca^{2+} channel reported that $\alpha_{1\text{C}}$ subunit mRNA was reduced in animal models and human AF. We quantified the protein expression of the L-type Ca^{2+} channel subunits $\alpha_{1\text{C}}$ and β_2 in atrial myocardium of AF patients (Western blot) and compared them to the density of dihydropyridine binding sites in the same tissue (**chapter 4**). Much to our surprise, we found that neither $\alpha_{1\text{C}}$ or β_2 protein expression nor the density of dihydropyridine binding sites was reduced in AF patients. Thus, reduced I_{CaL} in human AF might be due to downregulation of other accessory subunits ($\alpha_2\delta$), changes in channel trafficking or alterations in channel function.

The following two chapters focus on atrial paralysis induced by several days of AF in the goat. First, we determined the time course of atrial contractile dysfunction (**chapter 5**). We found that already after two to three days of AF atrial contractile function was completely abolished. Interestingly, contractile remodeling followed exactly the same

time course as the shortening of the refractory period (electrical remodeling) suggesting and electrical and contractile remodeling during the first days of AF are due to the same cellular mechanisms. Since electrical remodeling is due to a reduction of I_{CaL} , it is reasonable to believe that during the first days of AF atrial contractile dysfunction is also mainly related to downregulation of this current.

In theory, loss of atrial contractile function during AF might contribute to progressive atrial dilatation. In **chapter 6** we describe the effect of atrial contractile remodeling on compliance and size of fibrillating atria. With loss of atrial contractility the atrial compliance curve shifted to the right and compliance increased. Although mean atrial pressure did not change during 5 days of AF the rightward shift and the flattening of the compliance curve resulted in an increase in atrial size. As atrial contractility recovered after cardioversion, baseline atrial diameter was restored. The results indicate that atrial dilatation during the first days of AF is a direct consequence of the loss of atrial contractile function.

In **chapter 7** a new hypothetical positive feedback loop of AF is suggested. According to this 'contractile feedback loop' AF results in loss of atrial contractility which increases atrial compliance thereby facilitating atrial dilatation. Using goats with chronic AV block we demonstrate that atrial dilatation in turn promotes AF. The increased propensity to AF in this model could not be explained by a shortening of refractory period or AF cycle length. Rather, the stability of AF correlated with the increase in atrial size. Thus, AF-induced atrial contractile remodeling might indirectly contribute to the self-perpetuating nature of the arrhythmia.

In **chapter 8** the relation between electrical, contractile, and structural remodeling is discussed. Special attention is paid to the different time domains of the complex remodeling process. During the first minutes of AF changes in cellular ion concentrations and ion pump activities cause a moderate 'metabolic' hypocontractility which recovers within minutes. During the first days of AF I_{CaL} is downregulated which explains the shortening of the refractory period and the pronounced loss of atrial contractility. These changes take a couple of days to recover. After several months of AF, apart from a reduction of I_{CaL} , moderate myolysis, upregulation of the Na^+/Ca^{2+} -exchanger, and possibly an impaired release of Ca^{2+} from the sarcoplasmic reticulum contribute to atrial contractile dysfunction. Delayed reversal of these changes after cardioversion of AF might explain the slow recovery of atrial contractility.

Samenvatting

Boezemfibrilleren is de meest voorkomende vorm van hartritmestormissen bij volwassenen. Na het opheffen van boezemfibrilleren blijkt de contractiekracht van de boezemspier aangetast. Hierdoor wordt de boezem niet goed leeggepompt en de verminderde doorstroom kan leiden tot de vorming van bloedstolsels, die als ze in de bloedbaan terecht komen embolieën kunnen veroorzaken (thromboembolie). Deze studie is bedoeld om te achterhalen welke mechanismen verantwoordelijk zijn voor de verminderde contractiekracht na boezemfibrilleren.

In de hoofdstukken 2 t/m 4 worden de mechanismen van de contractiele disfunctie van de boezems in patiënten met langdurig boezemfibrilleren beschreven. Lange tijd is de hypothese geweest dat in deze patiënten de hypocontractiliteit werd veroorzaakt door myolyse, het verdwijnen of 'lyseren' van spiereiwitten. Inderdaad vonden wij in geïsoleerde spierbundels van de rechter boezem van patiënten met boezemfibrilleren een lagere contractiekracht dan bij patiënten met sinusritme. De maximale door een hoge calciumconcentratie opwekbare contractiekracht was echter nauwelijks verminderd. Daarom is na langdurig boezemfibrilleren de verlaagde contractiliteit van de boezems slechts in beperkte mate toe te schrijven aan myolyse (hoofdstuk 2). Ook de β -adrenerge signaaltransductie en de functie van het sarcoplasmatische reticulum blijken niet aangetast te zijn (hoofdstuk 3). Een alternatieve verklaring voor de verstoorde atriale contractiliteit zou de vermindering van de calcium-instroom in atriale myocyten kunnen zijn, die de laatste jaren door verschillende groepen werd aangetoond. Wij vermoedden daarom dat de hoeveelheid van de kanaaleiwitten in het atriale weefsel van patiënten met boezemfibrilleren verlaagd zou zijn. Tot onze verbazing vonden wij dat de expressie van de Ca^{2+} -kanaal subunits α_{1C} en β_2 in het atriale weefsel van patiënten met boezemfibrilleren niet verminderd is (hoofdstuk 4). Blijkbaar berust de verlaging van de calcium-stroom op een functionele verandering van de calcium kanalen.

De volgende twee hoofdstukken (5 en 6) zijn gewijd aan de vermindering van de atriale contractiekracht in de geit. Met behulp van een atriale fibrillator hebben wij in deze dieren boezemfibrilleren opgewekt. De atriale grootte werd gemeten met geïmplanteerde ultrageluid kristallen. De contractie van de atria werd bepaald met druk-volume lussen opgenomen met een geïmplanteerde druk-catheter. Al na twee dagen boezemfibrilleren was de contractiliteit van de boezem bijna volledig opgeheven. Het tijdsverloop van elektrische remodelering (verkorting van de refractaire periode) en contractiele remodelering (verlaging van de atriale contractiliteit) waren vrijwel identiek wat betekent dat de cellulaire oorzaken van deze twee processen nauw gerelateerd zijn (hoofdstuk 5). De hypocontractiliteit van de boezem heeft ook consequenties voor de grootte van de boezems. De rekbaarheid van de boezem neemt door het verlies van de contractiliteit toe en de boezems dilateren (hoofdstuk 6). Dilatatie van de boezems verhoogt wederom de stabiliteit van boezemfibrilleren zoals wij hebben aangetoond in geiten met een chronische blokkering van de atrio-ventriculaire geleiding. Er is dus sprake van een vicieuze cirkel (hoofdstuk 7).

Afgerond wordt dit proefschrift door een beschrijving van het verband tussen elektrische, contractiele en structurele remodelering in de atria van patiënten met boezemfibrilleren (hoofdstuk 8). Hierbij wordt de nadruk op verschillende tijdsdomeinen gelegd. Kortdurende fibrillatie, tot enkele dagen, leidt tot verminderde instroom van calcium-ionen door de L-type calcium kanalen. De calcium-stroom

herstelt binnen enkele dagen na het stoppen van de boezemfibrillatie. Tegelijkertijd herstelt ook de contractiekracht, wat het aannemelijk maakt dat de veranderde calciumstroom verantwoordelijk is voor de veranderde contractiekracht. Na chronische fibrillatie echter, fibrillatie die maanden tot jaren aanhoudt, duurt het ook maanden voordat de contractiekracht weer hersteld is. Dit wijst erop dat er meer mechanismen aan het werk zijn dan alleen de reductie van de calciumstroom. Mogelijke alternatieve oorzaken van de atriale disfunctie zouden een verhoogde expressie van de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -uitwisselaar, het verstoorde vrijmaken van calcium uit het sarcoplasmatische reticulum of een veranderde functie van de spiereiwitten kunnen zijn.