

The three-dimensional substrate of atrial fibrillation in the goat : a simultaneous endo-epicardial mapping study

Citation for published version (APA):

Eckstein, J. (2012). *The three-dimensional substrate of atrial fibrillation in the goat : a simultaneous endo-epicardial mapping study*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20120118je>

Document status and date:

Published: 01/01/2012

DOI:

[10.26481/dis.20120118je](https://doi.org/10.26481/dis.20120118je)

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

The present study was conducted to elucidate specific characteristics of endocardial and epicardial atrial activation during atrial fibrillation (AF). We developed a novel tool for synchronous high-density endo-epicardial *in-vivo* mapping and conducted mapping experiments in goats with acute AF and in goats with 3 weeks or 6 months AF. Aim of the study was to analyze differences between the endocardial and the epicardial atrial activation and possible changes occurring during structural remodeling in long term (persistent) AF. While changes in the early phase of this disease have been analyzed and described in great detail, chronic changes and mechanisms responsible for the increasing stability over time still are analyzed for their impact on the process of AF stabilization. Important mechanisms putatively responsible for the maintenance of AF are discussed in **Chapter 2** of this thesis. Among these arrhythmogenic mechanisms are fibrillation waves appearing within the mapping area. In general these waves are referred to as foci or breakthroughs depending on the underlying mechanism suspected. The origin and relevance of these particular fibrillation waves was a major focus of this thesis. In this chapter we introduced the endo-epicardial mapping technique and presented first results.

We could show that endocardial and epicardial electrophysiological characteristics are not identical in normal atria and demonstrate that dissociation of endo-epicardial electrical activity during atrial fibrillation already occurs in normal atria and increases significantly after 3 weeks and 6 months of AF (**Chapter 3**). This mechanism very likely contributes to the increased stability of AF over time as it increases the surface available for the fibrillation waves to coexist and provides the *conditio sine qua non*

for the occurrence of breakthrough events. In this chapter, we developed and validated different algorithms to quantify endo-epicardial dissociation. Independent from the approach used an increase of dissociation after 3 weeks and 6 months was found. In **Chapter 4** we developed a wave-based algorithm to quantify endo-epicardial dissociation according to the number of dissociated fibrillation waves and the total surface activated out of phase. In this Chapter we focused on the correlation between endo-epicardial dissociation and the possible transmural origin of breakthrough events. We could demonstrate for the first time contralateral activation maps at the site of breakthrough and test the hypothesis that breakthrough events are a result of transmural conduction originating from contralateral activation appearing at the site of breakthrough. We identified transmural conduction as the leading mechanism of breakthrough leaving only a minor fraction of events unlikely to result from contralateral activity. We concluded that the events not explainable by transmural conduction are more likely to originate from ectopic focal discharge or concealed intramural bundles. Projects to further test this hypothesis are ongoing and will complement our data in the near future.

Class 1C antiarrhythmic Drugs are recommended for cardioversion of AF in the present guidelines for the treatment of AF. Although extensively studied over the past years the exact mechanism how these drugs cardiovert are not known. Some effects, for example slowing of conduction, should even have a proarrhythmic rather than an antiarrhythmic effect. Attracted by this open question we tested the class IC compound flecainide in our goat model in **Chapter 5** and found that flecainide significantly reduces endo-epicardial dissociation. It even more significantly reduces the incidence of breakthrough events. Interestingly, we could demonstrate that the

effect of flecainide on breakthrough events putatively originating from focal ectopic discharge is more pronounced than the effect on breakthroughs putatively originating from contralateral activity. The suppression of breakthrough and reduction of endo-epicardial dissociation are likely to contribute to the antiarrhythmic properties of this compound.

To further understand the changes occurring in the atrial wall during persistent AF, more mapping studies in patients are conducted at present. While standard clinical mapping techniques are designed to provide “snapshots” of the electric activity correlated with the individual anatomy of the patient, our ongoing studies implement high-density contact mapping in surgical patients. The different mapping techniques are reviewed in **Chapter 6**.

Samenvatting

De studie die wordt voorgesteld in dit proefschrift is uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in de specifieke eigenschappen van de elektrische activiteit tijdens atriumfibrilleren (AF) aan de endocardiale en de epicardiale zijde van de atriale wand. Voor dit doel hebben we een nieuw meetinstrument ontworpen, namelijk een elektrode die ons toeliet om met hoge resolutie en tegelijkertijd endo- en epicardiaal de elektrische activatie te mappen in vivo. Vervolgens hebben we deze nieuwe elektrode gebruikt om mapping experimenten uit te voeren in geiten met acuut AF en in geiten die reeds gedurende 3 weken en gedurende 6 maanden in AF waren. Het doel van dit proefschrift was tweevoudig: vooreerst het bestuderen van de verschillen tussen het endocardiale en het epicardiale activatiepatroon. Daarnaast het opsporen van mogelijke verandering tijdens de structurele hermodellering in langdurig bestaand AF (persistent AF). Hoewel de veranderingen die plaatsvinden tijdens de vroege fase van de ziekte reeds uitgebreid bestudeerd en in detail beschreven zijn, is dat niet het geval voor de langetermijn (chronische) veranderingen. Immers, de impact van chronische veranderingen en mechanismen op het stabiliseren van AF door de tijd heen wordt nog steeds in kaart gebracht. In **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift worden belangrijke mechanismen besproken die vermoedelijk verantwoordelijk zijn voor de instandhouding van AF. Een voorbeeld van deze aritmogene mechanismen zijn de golven die opduiken in het meetgebied. Over het algemeen worden deze golven benoemd als 'focale' golven of als 'doorbraak' golven, afhankelijk van het veronderstelde onderliggende mechanisme. Zowel de oorsprong als de betekenis van deze aparte golven was een belangrijk

aandachtspunt in dit proefschrift. In dit eerste hoofdstuk worden de techniek en de eerste resultaten van het endo-epicardiaal mappen besproken.

We hebben kunnen aantonen dat in normale voorkamers de elektrofysiologische eigenschappen aan de endocardiale en de epicardiale zijde van de atriale wand niet gelijk zijn. Tevens laten we zien dat er reeds in normale voorkamers dissociatie optreedt van de endo-epicardiale elektrische activiteit en dat deze dissociatie significant toeneemt na 3 weken en 6 maanden van AF (**Hoofdstuk 3**). Het is zeer waarschijnlijk dat deze dissociatie bijdraagt aan het toenemen van de stabiliteit van AF met de tijd. Immers, het verhoogt de oppervlakte die golven toelaat om naast elkaar te bestaan en het vormt een *conditio sine qua non* voor het optreden van transmurale geleiding in de vorm van 'doorbraak' golven. In het tweede hoofdstuk hebben we algoritmen ontwikkeld en gevalideerd om deze endo-epicardiale dissociatie te kwantificeren. We zagen dat, onafhankelijk van welke benadering we gebruikten, de dissociatie toenam na 3 weken en 6 maanden van AF. In **Hoofdstuk 4** ontwikkelden we een algoritme om de dissociatie te kwantificeren op basis van het aantal gedissocieerde fibrillatiegolven en het totale oppervlak van deze golven dat uit fase werd geactiveerd. Dit hoofdstuk legt zich toe op de verhouding tussen endo-epicardiale dissociatie en de mogelijk transmurale oorsprong van deze golven. We zijn erin geslaagd om voor de eerste keer de contralaterale activatie kaarten te tonen op de plaats waar 'doorbraak' van geleiding plaats vindt. Zo was het mogelijk de hypothese te toetsen of het 'doorbreken' van de geleiding effectief het gevolg is van transmurale geleiding met oorsprong in het gebied aan de andere zijde van de plaats van 'doorbraak'. Onze studie identificeerde transmurale geleiding als hoofdmechanisme in het optreden van 'doorbraak' van geleiding. Enkel in een klein

aantal van dergelijke 'doorbraken' leek het onwaarschijnlijk dat deze het gevolg waren van transmurale geleiding. We kwamen dan ook tot de conclusie dat dergelijke doorbraken die niet verklaarbaar zijn door contralaterale activatie hoogstwaarschijnlijk het gevolg zijn van ectope focale ontlading of geleiding in verdoken intramurale spierbundels. Heden lopen er projecten die deze hypothese verder toetsen. In de nabije toekomst zullen de resultaten hiervan onze stellingen verder onderbouwen.

In de huidige richtlijnen voor de behandeling van AF worden Klasse 1C anti-aritmica aanbevolen voor de cardioversie van AF. Ondanks het feit dat deze medicijnen de laatste jaren erg goed bestudeerd zijn, is het onbekend via welk mechanisme ze in staat zijn om AF te cardioverteren. Sommige effecten, zoals bijvoorbeeld het vertragen van de geleiding, zouden eerder pro-aritmisches dan anti-aritmisches moeten werken. Geïntrigeerd door deze onbeantwoorde vraag, hebben we flecainide, een klasse 1C anti-aritmicum, getest in ons geitenmodel. In **Hoofdstuk 5** tonen we aan dat flecainide endo-epicardiale dissociatie significant doet afnemen en dat het aantal 'doorbraken' van geleiding er nog meer (significant) door vermindert. Het is interessant om te weten dat het effect van flecainide meer invloed heeft op 'doorbraken' die vermoedelijk het gevolg zijn van focale ectope ontladingen dan op diegene die vermoedelijk het gevolg zijn van transmurale geleiding. Het onderdrukken van deze 'doorbraken' en het verminderen van endo-epicardiale dissociatie draagt vermoedelijk ook bij aan de anti-aritmische werking van deze stof. Om de veranderingen die optreden in de atriale wand tijdens persistent AF beter te begrijpen, worden nu ook in patiënten mapping studies uitgevoerd. De technieken die standaard in de kliniek worden gebruikt zijn ontwikkeld om momentopnames van

elektrische activiteit te nemen, gecorreleerd aan de individuele anatomie van een patiënt. Onze studies daarentegen betreffen mapping studies met hoge resolutie in chirurgische patiënten. De verschillende technieken die gebruikt worden om te mappen zijn beschreven in **Hoofdstuk 6**.