

The sinus node and atrial fibrillation

Citation for published version (APA):

Kirchhof, C. J. H. J. (1989). *The sinus node and atrial fibrillation*. Rijksuniversiteit Limburg.
<https://doi.org/10.26481/dis.19890928ck>

Document status and date:

Published: 01/01/1989

DOI:

[10.26481/dis.19890928ck](https://doi.org/10.26481/dis.19890928ck)

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 isolated rabbit heart we studied the passive electrical influences of the atrial myocardium on sinus function (chapter II). It was found that the atrial myocardium causes an electrotonic depression of spontaneous diastolic depolarization in fibers in the border zone of the sinus node. This explains the origination of the sinus impulse from fibers in the center of the sinus node, although fibers in the sino-atrial border zone possess equivalent intrinsic pacemaker properties. From the nodal center the impulse is transmitted through the border zone of the sinus node towards the atrial myocardium. Using a new model we studied the basic conduction characteristics of the sinus node and the effects of several environmental changes (chapter III). It was found that impulse conduction accelerates and refractoriness shortens from the center of the sinus node towards the crista terminalis. During slow heart rates the conduction velocity and effective refractory period in the border zone were 7–11 cm/s and 105 ms, and in the center of the sinus node 2–5 cm/s and 165 ms respectively. The conduction properties of the sinus node were markedly depressed by hypothermia, moderate hypoxia and acetylcholine administration. Norepinephrine increased the conduction velocity and shortened the refractory period in the sinus node. The present model was also used to study the effects of four antiarrhythmic drugs on sinus function (chapters IV and V). Bepridil and verapamil predominantly depressed conduction and refractoriness in the sinus node, prior to any effect on sinus automaticity or atrial conduction properties. Diltiazem on the other hand, depressed sino-atrial conduction and sinus rate to a similar extent. Disopyramide mainly depressed the atrial conduction properties although with higher drug concentrations conduction through the sinus node deteriorated as well.

Sinus function during atrial fibrillation was studied by means of extracellular mapping of the atrium and intracellular recordings from the sinus node. We found that during atrial fibrillation the sinus node was invaded by multiple fibrillatory wavelets coming from different directions and with an average interval of about 80 ms (chapter VI). However, impulses also emerged from the sinus node (about once per second) and participated in the fibrillatory process. This phenomenon increased the average number of atrial wavelets during fibrillation. Intracellular recordings revealed a progressive sino-atrial entrance block protecting the pacemaker fibers in the center of the sinus node against the high rate of penetrating atrial impulses (chapter VII). As a result, the pacemaker fibers showed an activation rate far below their maximal response rate during regular pacing and only slightly faster than normal sinus rhythm. Spontaneous diastolic depolarization still developed and incidentally led to spontaneous impulse formation during atrial fibrillation. However, the high activation rate in the sino-atrial border zone prevented these spontaneous impulses to exit

from the sinus node. On the other hand, the frequent occurrence of local sino-atrial conduction block favoured sinus reciprocation (sinus echo beats) and strongly suggested this mechanism to underly the origination of activation waves from the sinus node during fibrillation. Additional evidence for the occurrence of sinus echo beats was provided by the bimodal distribution of the first post-fibrillatory escape interval (chapter VIII). This bimodality suggested that the first sinus escape beat after spontaneous termination of atrial fibrillation could be based on two different mechanisms. Relatively late escape beats represented spontaneous impulses from the sinus node; early escape beats (25%) were probably based on sinus reciprocation of one of the last fibrillatory wavelets. It was concluded that the sinus node might facilitate the perpetuation of atrial fibrillation and easily restart this arrhythmia by the frequent occurrence of sinus echo beats. The limited degree of sinus overdrive suppression caused a prompt sinus recovery after spontaneous termination of atrial fibrillation.

SAMENVATTING

Aan het begin van elke hartslag staat de vorming van een elektrische prikkel in de sinusknoop, een structuur gelegen in de wand van de rechter boezem van het hart. Deze prikkel wordt vervolgens snel voortgeleid door de wand van beide boezems en kamers van het hart met als gevolg dat deze compartimenten gecoördineerd samentrekken en het bloed door de kleine en grote lichaamscirculatie pompen. In het huidige proefschrift zijn de resultaten beschreven van een aantal experimentele studies waarin de vorming en voortgeleiding van de elektrische prikkel in de sinusknoop zelf centraal staan, en waarin het gedrag van de sinusknoop tijdens boezemfibrilleren uitgebreid is onderzocht.

Hoofdstuk I geeft een algemene inleiding in de sinusknoop electrofysiologie en aanverwante ritmestoornissen van het hart. Hoofdstuk II beschrijft hoe de impulsvorming in de sinusknoop beïnvloed wordt door de koppeling aan het omringende boezemweefsel. In het geïsoleerde sinusknoop preparaat van het konijnhart resulteerde chirurgische scheiding van boezem- en sinusknoop weefsel in een plotse-linge versnelling van het spontane sinusritme (+ 20%). Reconstructie van het elektrisch activatiepatroon in de sinusknoop liet zien dat deze versnelling gepaard ging met een verschuiving van de plaats van oorsprong van de impuls van het centrum naar de rand van de sinusknoop. Kwantificering van de actie potentiaal karakteristieken in het sinusknoop gebied wees uit dat onder normale omstandigheden de spontane impulsvorming in de randcellen electrotoon wordt onderdrukt door het aangrenzende boezemweefsel. Het gevolg van deze onderdrukking is dat de sinus impuls normaliter in het centrum van de geïsoleerde sinusknoop ontstaat, buiten de invloedssfeer van het boezemweefsel. Op grond van deze bevindingen concludeerden wij dat de cellen in de rand en het centrum van de sinusknoop gelijkwaardige intrinsieke pacemaker eigenschappen bezitten.

In hoofdstuk III komt de voortgeleiding van de impuls binnen de sinusknoop aan de orde. De basale geleidings eigenschappen in het centrum en de rand zone van sinusknoop werden bestudeerd met behulp van een nieuw onderzoeksmodel. Hierbij werd het geïsoleerde preparaat zodanig gemodificeerd dat twee delen boezemweefsel enkel en alleen verbonden waren door de sinusknoop. Aldus kon de geleidingstijd van gestimuleerde atriale impulsen door de sinusknoop eenvoudig gemeten worden. Uit deze experimenten bleek dat vanaf het centrum van de sinus knoop naar het boezemweefsel de geleidingssnelheid van de elektrische impuls toeneemt en de refractaire periode korter wordt. Bij trage hartritmes bedroeg de geleidingssnelheid en de effectieve refractaire periode in de rand van de sinusknoop respectievelijk 7-11 cm/s en 105 ms, en in het centrum respectievelijk 2-5 cm/s en

165 ms. De geleidings eigenschappen in de sinusknop werden aanzienlijk onderdrukt door hypothermie, hypoxie en acetylcholine. De geleidingssnelheid nam af terwijl de refractaire periode langer werd. Alleen noradrenaline veroorzaakte een verhoging van de geleidingssnelheid en een verkorting van de refractaire periode. Het huidige onderzoeksmodel werd toegepast om de effecten van een viertal geneesmiddelen op het functioneren van de sinusknop te onderzoeken. De resultaten van deze studies zijn beschreven in hoofdstuk IV en V. Zowel bepridil als verapamil onderdrukten met name de geleidings eigenschappen van de sinusknop zonder noemenswaardige invloeden uit te oefenen op de frequentie van prikkelvorming (sinusritme). Diltiazem veroorzaakte zowel een vertraging van het sinusritme als een verlaging van de voortgeleidingssnelheid en verlenging van de refractaire periode in de sinusknop. Deze effecten waren vrijwel even sterk. Disopyramide daarentegen onderdrukte met name de geleidings eigenschappen van het boezemweefsel. Hogere concentraties van dit farmacon veroorzaakten echter ook een vertraging van de impulsgeleiding in de sinusknop. Deze experimenten demonstreerden dat antiaritmica, ook van dezelfde klasse, op velerlei wijzen het functioneren van de sinusknop kunnen beïnvloeden. Het effect van een farmacon op het sinusritme bleek geen representatieve maat voor het totale effect op het functioneren van de sinusknop.

In het Langendorff geperfundeerde konijnhart werd de rol van de sinusknop tijdens boezemfibrilleren uitgebreid onderzocht. De resultaten van deze studie zijn beschreven in de hoofdstuk VI, VII en VIII. Met behulp van een probe, ingebracht in de rechter boezemholte en voorzien van 248 unipolaire oppervlakte-electrodes, werd het elektrisch activatie patroon in de wand van de rechter boezem tijdens boezemfibrilleren gereconstrueerd (hoofdstuk VI). Uit deze experimenten bleek dat de sinusknop tijdens boezemfibrilleren voortdurend (gemiddeld interval 80 ms) en van alle kanten wordt bestookt door activatiegolven. Daarnaast echter werden ook regelmatig (gemiddeld ongeveer 1 maal per seconde) activatiegolven geïdentificeerd die ontsprongen aan de rand van de sinusknop. Deze sinus impulsen namen deel aan het fibrillatie-proces en vergrootten zo wellicht het gemiddeld aantal onafhankelijke activatiegolven tijdens boezemfibrilleren. Met behulp van intracellulaire afleidingen werd de lokale elektrische activiteit in de sinusknop zelf bestudeerd. Registraties op verschillende plaatsen in de sinusknop lieten zien dat in de rand van de sinusknop een toenemende graad van geleidingsblok bestond tijdens boezemfibrilleren (hoofdstuk VII). De gemiddelde activatie-frequentie van de randcellen bedroeg slechts de helft van de fibrillatie-frequentie in het boezemweefsel. Door dit sino-atriaal geleidingsblok vertoonden de cellen in het centrum van de sinusknop zelfs een gemiddeld activatieritme dat nauwelijks sneller was dan het normale sinusritme en veel trager dan het maximale activatieritme van deze cellen. Dientengevolge

ontwikkelde de pacemaker cellen in het centrum van de sinusknop nog steeds spontane diastolische depolarizatie, hetgeen regelmatig leidde tot spontane impulsvorming in de sinusknop tijdens boezemfibrilleren. Deze spontane impulsen konden het ontstaan van golfvronten aan de rand van de sinusknop tijdens boezemfibrilleren echter niet verklaren. De hoge graad van geleidingsblok in de rand van de sinusknop belette de spontane impulsen immers het centrum van de sinusknop te verlaten.

Een meer voor de hand liggende verklaring voor het ontstaan van activatiefronten aan de rand van de sinusknop was het optreden van sinusknop echo slagen ten gevolge van een unidirectioneel geleidingsblok tussen boezem en sinusknop. Intracellulaire afleidingen op de overgang van boezem naar sinusknop bevestigden het frequente optreden van lokaal sino-atriaal geleidingsblok. Het herstel van het sinusritme na spontaan termineren van boezemfibrilleren wees eveneens sterk op het optreden van sinusknop echo's tijdens boezemfibrilleren (hoofdstuk VIII). Een spontaan gestopte episode van boezemfibrillatie werd dikwijls gevolgd door een relatief vroege spontane prikkel uit de sinusknop. Kwantificering van het post-fibrillatoir sinusritme in een groot aantal gevallen leverde een bimodale verdeling op van het tijdsinterval tussen de laatste fibrillatieslag en de eerste sinusknop impuls. In 25% van de gevallen bleek deze eerste sinusknop activatie veel (-55%) vroeger te komen dan verwacht op grond van het sinusritme voorafgaand aan het fibrilleren. Deze bimodale verdeling wees sterk op het bestaan van twee verschillende mechanismen voor het ontstaan van de eerste post-fibrillatoire sinusknop impuls. Daar de relatief lange 'escape'-intervallen gebaseerd waren op normale spontane impulsvorming in de sinusknop, was het zeer waarschijnlijk dat de korte 'escape'-intervallen gebaseerd waren op een sinusknop echo slag die voortvloeide uit een van de laatste fibrillatiegolven. Uit deze experimenten bleek tevens dat boezemfibrilleren slechts een geringe 'overdrive suppressie' uitoefend op de sinusknop. Op grond van de huidige resultaten concluderen wij dat de sinusknop naar aller waarschijnlijkheid bijdraagt aan de in-stand-houding van boezemfibrilleren door het frequente optreden van sinusknop echo's. Deze echo's kunnen tevens het spontaan getermineerde fibrillatie-proces gemakkelijk herstarten. De geringe mate van sinusknop 'overdrive suppressie' en het optreden van verborgen impulsvorming tijdens fibrilleren maken dat het sinusritme zich na het spontaan stoppen van boezemfibrilleren vrijwel onmiddellijk hersteld.