

# Ventricular impulse formation and the influence of digitalis intoxication

## Citation for published version (APA):

Gorgels, A. P. M. (1985). Ventricular impulse formation and the influence of digitalis intoxication. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg.

## Document status and date:

Published: 01/01/1985

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Summary

---

This thesis reports on the effect of programmed electrical stimulation of the heart on ventricular rhythm in conscious dogs with chronic complete atrioventricular block with and without digitalis intoxication.

Already before the Christian era the foxglove was known for its beneficial medicinal qualities. In 1542 the botanist and physician Leonhard Fuchs gave this plant its scientific name "digitalis"<sup>39</sup>.

Since Withering<sup>158</sup> in 1785 indicated, by way of systematic clinical investigation, that digitalis drugs have a diuretic and pulse slowing effect, these drugs have gained a widespread use in patients, who suffer from what we now know to be pump failure of the heart. It is also known for a long time that overdosing the drug frequently leads to toxic side effects.

This was shown first by Salerne in 1748<sup>104</sup>, who overfed turkeys with digitalis leaves. Digitalis intoxication leads frequently to the occurrence of cardiac arrhythmias. In the isolated tissue preparation triggered activity has been found to be an important mechanism for digitalis induced arrhythmias. When triggered activity also plays a role in arrhythmias induced by digitalis in the intact heart, this has important diagnostic and therapeutic consequences.

Therefore, the aim of this study was to determine the role of triggered activity in the digitalis intoxicated intact heart.

Chapter 1 reviews briefly the clinical problem of digitalis-induced cardiac arrhythmias and discusses new insights in cellular mechanisms underlying these arrhythmias.

Chapter 2 summarizes the most important mechanisms involved in normal and abnormal impulse formation in cardiac tissues, and the electrophysiologic basis for the present study.

Chapter 3 reports on the effect of different modes of pacing on interval and configuration of the first postpacing QRS-complex during digitalis induced ventricular tachycardia. It was found that electrical stimulation induced one or more QRS-complexes of a different morphology after which the spontaneously occurring tachycardia regained control. A direct linear relation was found between the interstimulus interval and the first postpacing QRS-interval. The interval was 150-200% of the duration of the interstimulus interval. This relation was largely independent from the number of stimuli given. Analysis of the QRS-configuration revealed that the first postpacing QRS-complex originated close to the site of stimulation. Comparison of the first postpacing QRS-morphology and the stimulated QRS-complexes, suggested that the former originated within the specialized conduction system.

Chapter 4 reports on further observations on the first postpacing QRS-interval during digitalis intoxication.

The effect of programmed electrical stimulation was determined during and after sustained ventricular tachycardia. During ventricular tachycardia similar results were obtained as described in chapter 3. After spontaneous termination of sustained ventricular tachycardia ectopic impulse formation could be reinduced by pacing. Interstimulus intervals of more than 400 ms induced a first postpacing interval equal to the interstimulus interval, whereas shorter interstimulus intervals led to a first postpacing interval

being twice this interval duration.

When toxicity had almost subsided, ectopic activity could only be induced following short interstimulus intervals (200-320 ms) and the interval duration was again twice the interstimulus interval. It is concluded that, at different levels of digitalis intoxication, triggered activity is the most likely mechanism leading to the first postpacing QRS-complex.

Chapter 5 deals with the morphology of the first postpacing QRS-complex during digitalis-induced ventricular tachycardia. It was found that the first postpacing QRS-configuration is determined by the configuration of the spontaneous ventricular tachycardia and of the stimulated QRS-complexes. The faster and longer the stimulation train the more similar the first postpacing QRS-configuration became to the paced QRS-configuration. Changing only the last paced interval had a great influence on this behaviour.

These findings are explained by simultaneous induction of triggered activity at the site of stimulation and at the site of impulse formation of the sustained ventricular tachycardia. In this chapter also the group beating behaviour of a spontaneous tachycardia is explained by triggered activity, through analysis of QRS-configuration and interval following programmed electrical stimulation.

Chapter 6 reports on the effect of programmed electrical stimulation on the ventricular rhythm without digitalis intoxication. It was found that overdrive stimulation not only resulted in pacing rate dependent overdrive suppression, but also in a group of first postpacing QRS-complexes which behaved differently to programmed electrical stimulation.

These latter QRS-complexes were termed "premature escape beats". Premature escape beats: 1) were readily induced by short and fast drives (98% following pacing with 10 stimuli and 200 ms interstimulus intervals); 2) had an interval duration which shortened on increasing the pacing rate; 3) had an interval duration which was not influenced by increasing the number of stimuli until suppression occurred at a critical number of stimuli; 4) were followed by a longer (overdrive suppressed) second postpacing interval; 5) could also be induced by single extrastimuli following regular pacing. It is suggested that triggered activity is the underlying mechanism for premature escape beats.

To confirm this hypothesis the behaviour of premature escape beats was investigated in combination with drugs suppressing triggered activity (lidocaine, verapamil), and inducing it (isoprenaline, ouabain). It was found that lidocaine and verapamil decreased the number of premature escape beats and lengthened their interval duration, whereas isoprenaline and ouabain had the opposite effect.

Higher levels of ouabain increased the number of premature escape beats also in the subsequent intervals following stimulation and decreased their interval duration until sustained ventricular tachycardia occurred.

It is concluded that premature escape beats are based on triggered activity. This means that triggered activity can also be induced by electrical stimulation in the absence of digitalis intoxication. Under these circumstances this mechanism of impulse formation is only observed in the first postpacing QRS-complex because simultaneously overdrive suppression is induced. Because digitalis inhibits the sodium-potassium pump (which is the most important mechanism for overdrive suppression), during digitalis intoxication triggered activity can persist in the subsequent postpacing intervals.

# Samenvatting

---

## Impulsvorming in de hartkamers en de invloed van digitalis intoxicatie

Dit proefschrift gaat over ritmestoornissen van het hart, die veroorzaakt worden door digitalis intoxicatie.

Het vingerhoedskruid was al voor onze jaartelling bekend om zijn geneeskrachtige werking. In 1542 verkreeg het de wetenschappelijke benaming "digitalis" van de botanist en arts Leonhard Fuchs<sup>39</sup>.

Sinds Withering<sup>158</sup> in 1785 door systematisch klinisch onderzoek aangaf dat digitalis preparaten een diuretische en polsvertragende werking hebben zijn deze middelen voorkeurspreparaten geweest bij patienten waarvan wij nu weten dat zij een verminderde pompfunctie van het hart hebben. Het is echter ook al lang bekend dat overdosering snel leidt tot toxische effecten. Dit is voor het eerst experimenteel aangetoond door Salerne in 1748<sup>104</sup>. Hij verrichtte dit onderzoek bij kalkoenen.

Een van de uitingen van digitalis intoxicatie is het optreden van ritmestoornissen van het hart. Wanneer een patient een ritmestoornis vertoont en tevens een digitalis preparaat gebruikt wordt vaak de diagnose digitalis intoxicatie overwogen. Ondanks de klinische verschijnselen, het electrocardiogram en de bepaling van plasmaspiegels van het digitalispreparaat, kan het moeilijk zijn deze diagnose met zekerheid te stellen.

Door onderzoek van geïsoleerde hartweefselpreparaten is de laatste decennia veel inzicht ontstaan in de cellulaire mechanismen die aan deze ritmestoornissen ten grondslag liggen. Een van de belangrijkste mechanismen dat hierbij naar voren kwam is triggered activity. Ten gevolge van triggered activity wordt abnormale impulsvorming opgewekt door het tevoren aanwezig hartritme. Tijdens digitalis intoxicatie blijkt na beëindiging van het hartritme de membraanpotentiaal oscillaties te vertonen (delayed afterdepolarizations) (hoofdstuk 2, figuur 7A). Wanneer de amplitudo van deze nadepolarisaties voldoende hoog is, kan de prikkeldrempel worden overschreden en een volledige depolarisatie optreden (hoofdstuk 2, figuur 5). Deze wordt ook gevolgd door een nadepolarisatie die opnieuw aanleiding kan zijn tot een volledige depolarisatie enzovoorts.

Wanneer triggered activity ook in het intacte hart een rol speelt bij ritmestoornissen ten gevolge van digitalis intoxicatie, heeft dit belangrijke diagnostische en therapeutische consequenties.

Dit onderzoek was er dan ook op gericht om na te gaan of triggered activity ook aantoonbaar is in het intacte hart gedurende digitalis intoxicatie.

Hoofdstuk 1 geeft in het kort een overzicht van het klinisch probleem van digitalis intoxicatie, de ritmestoornissen die het gevolg ervan zijn en van mechanismen van ontstaan van deze ritmestoornissen.

Hoofdstuk 2 geeft een samenvatting van de literatuur betreffende de belangrijkste mechanismen die aan normale en abnormale impulsvorming ten grondslag liggen.

In hoofdstuk 3 wordt verslag gedaan van het effect van geprogrammeerde elektrische

stimulatie op het eerste QRS-interval en vorm tijdens door digoxine geïnduceerde kamertachycardiën. Het resultaat van dit onderzoek was dat na stimulatie van het hart een kortdurende nieuwe tachycardie ontstaat, die zijn oorsprong vindt dicht bij de plaats van stimulatie dan het spontane ritme. Er was een rechtstreekse relatie tussen het interstimulus interval en het eerste QRS-interval na stimulatie. De duur van het eerste interval na stimulatie was 150-200% van het interstimulus interval. Deze relatie was grotendeels onafhankelijk van het aantal stimuli.

Analyse van het QRS-complex ten gevolge van stimulatie en het eerste QRS-complex na stimulatie suggereert dat het laatste ontstaat in het specifieke geleidingssysteem van de ventrikels. Deze resultaten passen bij de bevindingen gedaan bij geïsoleerde Purkinjevezels.

In hoofdstuk 4 wordt verslag gedaan van het effect van geprogrammeerde stimulatie op het eerste eropvolgende QRS-interval, zowel tijdens als na spontane beëindiging van ventriculaire tachycardie. Gedurende ventriculaire tachycardiën worden de bevindingen uit het vorige hoofdstuk bevestigd. Na beëindiging van ventriculaire tachycardie werd ectopische impulsvorming opnieuw opgewekt door geprogrammeerde stimulatie. Na drijven met een interstimulus interval van meer dan 400 ms was het eerste QRS-interval gelijk aan het interstimulus interval terwijl stimuleren met een korter interval een tweemaal zo lang eerste QRS-interval na stimulatie veroorzaakte.

In de episode dat digitalis intoxicatie bijna verdwenen was kon ectopische impulsvorming alleen kon worden opgewekt door stimulatie met een kort interval (200-320 ms). Ook nu had het koppelingsinterval van het eerste QRS-complex na stimulatie een 2:1 relatie met het interstimulus interval.

Deze bevindingen wijzen erop dat bij verschillende mate van digitalis intoxicatie triggered activity ten grondslag ligt aan het eerste QRS-complex na stimulatie.

Hoofdstuk 5 behandelt de invloed van elektrische stimulatie op de vorm van het eerste eropvolgende QRS-complex tijdens kamertachycardie. Uit dit onderzoek bleek dat deze vorm bepaald wordt door de vorm van het QRS-complex van de spontane tachycardie en van de gestimuleerde QRS-complexen. Naarmate sneller en langduriger werd gestimuleerd, bleek het QRS-complex erna sterker te lijken op de gestimuleerde QRS-complexen. Het laatste stimulatie-interval alleen bleek hierin opnieuw van grote invloed te zijn. Deze bevindingen worden verklaard door triggered activity bij de plaats van stimulatie en bij de oorsprongsplaats van de spontane tachycardie.

In dit hoofdstuk wordt tenslotte op grond van analyse van QRS-vorm en interval na elektrische stimulatie, een spontane tachycardie geanalyseerd en worden de spontane QRS-intervallen van deze tachycardie verklaard op grond van triggered activity.

In hoofdstuk 6 wordt mededeling gedaan van de resultaten van de controle experimenten. Geprogrammeerde stimulatie werd toegepast zonder de aanwezigheid van digitalis intoxicatie. Het resultaat van dit onderzoek was dat toename van de stimulatiefrequentie niet alleen leidt tot een toenemende verlenging van het eerste QRS-interval erna (overdrive suppression) maar in een aantal gevallen ook tot verkorting van het QRS-interval zoals gezien werd tijdens digitalis intoxicatie. Deze laatste QRS-complexen werden "premature escape beats" genoemd. Premature escape beats: 1) traden vaker op bij snel en kortdurend stimuleren (b.v. in 98% van de stimulatietreinen met 10 stimuli en een interstimulus interval van 200 ms; 2) toonden een rechtstreekse relatie tussen het

interstimulus interval en hun koppelingsinterval; 3) hadden een koppelingsinterval dat onafhankelijk was van het aantal stimuli, maar bij een kritisch aantal stimuli konden premature escape beats niet meer worden opgewekt; 4) werden gevolgd door een langer tweede QRS-interval; 5) konden worden geïnduceerd door een enkele extrastimulus na regelmatig stimuleren.

Gesuggereerd wordt dat triggered activity het onderliggende mechanisme is voor deze QRS-complexen.

Om dit verder te analyseren werden premature escape beats onderzocht in combinatie met farmaca die triggered activity tegengaan (lidocaïne, verapamil) en met farmaca die triggered activity opwekken (isoprenaline, ouabain) (hoofdstuk 7). Het bleek dat bij honden bij wie na een gegeven stimulatieprotocol de betreffende QRS-complexen waren op te wekken, deze door lidocaïne en verapamil onderdrukt worden, terwijl ouabain en isoprenaline het tegenovergestelde effect hadden.

Ouabain bleek bij toenemende toxiciteit het aantal premature escape beats, ook in de volgende intervallen na elektrische stimulatie, te verhogen en hun intervalduur te verkorten. Dit leidde bij toenemende toxiciteit tot aanhoudende tachycardie. Het resultaat van dit onderzoek is dat premature escape beats berusten op triggered activity. Triggered activity is dus ook op te wekken zonder de aanwezigheid van digitalis intoxicatie. Het wordt echter alleen gezien bij het eerste QRS-complex na stimulatie omdat simultaan overdrive suppression wordt opgewekt. Digitalis remt de natrium-kalium pomp die het belangrijkste mechanisme is voor overdrive suppression. Daarom resulteert elektrische stimulatie tijdens digitalis intoxicatie ook in triggered activity in de volgende QRS-complexen.