

Reverse remodeling in bradycardia induced volume overload : the role of optimizing the pacing site

Citation for published version (APA):

Heutink-Peschar, M. (2003). Reverse remodeling in bradycardia induced volume overload : the role of optimizing the pacing site. Maastricht: Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2003

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.

Download date: 04 Dec. 2019

SUMMARY

Like any other muscle, the heart adapts its structure and function to changes in workload. While various remodeling processes are initially beneficial, on the long run they may become detrimental because adaptation is not only confined to muscle growth (structural remodeling), but also to disturbances in repolarization (electrical remodeling) and contractility (contractile remodeling). As a consequence ventricular remodeling may lead to increased incidence of arrhythmias, heart failure and sudden cardiac death. From clinical and experimental studies, much is known about the consequences of pressure overload but less about those of volume overload. Information on the reversibility of the various remodeling processes upon normalization of load is even more scarce.

In the present thesis remodeling is investigated in the dog with chronic volume overload due to complete atrio-ventricular (AV) block and reverse remodeling upon normalization of load by pacing at physiological heart rate. For this purpose, adult mongrel dogs are operated and their AV node is irreversibly damaged. This results in a heart rate of ~40 beats per minute (bradycardia).

Chapter 1 contains the introduction to the thesis. The background of the different types of remodeling (structural, contractile, electrical and metabolic remodeling) is discussed as well as their reversibility. In addition, the normal electrical activation of the heart is explained and the alterations in electrical activation during AV-block and during ventricular pacing are discussed. Finally, the goals of the thesis are formulated.

In **chapter 2** an overview is given on the importance of the sequence of electrical activation during ventricular pacing and its effect on left ventricular performance. Pacing at the right ventricular apex, the conventional pacing site is associated with considerable depression of left ventricular function. This decrease is smaller when pacing from alternative sites, like left ventricular or multiple sites. However, pacing at all ventricular sites used until now, except the His-bundle, leads to an abnormal sequence of activation. Therefore, it seems worthwhile to search for pacing sites that mimic the physiological ventricular activation sequence and that result in an optimal left ventricular pump function.

Chapter 3 describes a study of structural and contractile remodeling during 16 weeks of bradycardia induced volume overload. Two phases were identified: up to 6 weeks and from 6 to 16 weeks of AV-block. In the first phase left ventricular wall mass and cavity volume increase quickly and left ventricular function is supranormal, as evidenced by increased contractility. This increase in contractility is much larger at the lower heart rates than at the higher heart rates, resulting in a negative slope of the

force-frequency relation. In the second phase left ventricular performance decreases. This is demonstrated by the reduction in left ventricular contractility and the decreased y-axis intercept of the force-frequency relation, while the slope remains negative. The decrease in contractility between 6 and 16 weeks of AV-block is associated with a decreased ratio of the sarcoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCA) and the sodium calcium exchanger (NCX), two proteins involved in calcium handling, and with progression of left ventricular cavity dilatation. Therefore, during 16 weeks of AV-block structural remodeling develops progressively while contractile remodeling has a biphasic character.

In **chapter 4** the metabolic remodeling in global and regional hypertrophy of the canine heart is described. Global volume overload hypertrophy due to AV-block is compared to global pressure overload hypertrophy due to aortic banding and regional hypertrophy due to left ventricular pacing. As compared to control hearts, enzyme activities are generally increased in volume overload induced hypertrophy and decreased in pacing and pressure overload induced hypertrophy. In the asymmetrically hypertrophied left ventricle the distribution of the activities of metabolic enzymes is uniform. This suggests that systemic factors may play a role in the metabolic adaptation of hypertrophied myocardium. The data on the activity of the various enzymes do not support a shift from fatty acid to carbohydrate metabolism in these three models of hypertrophy.

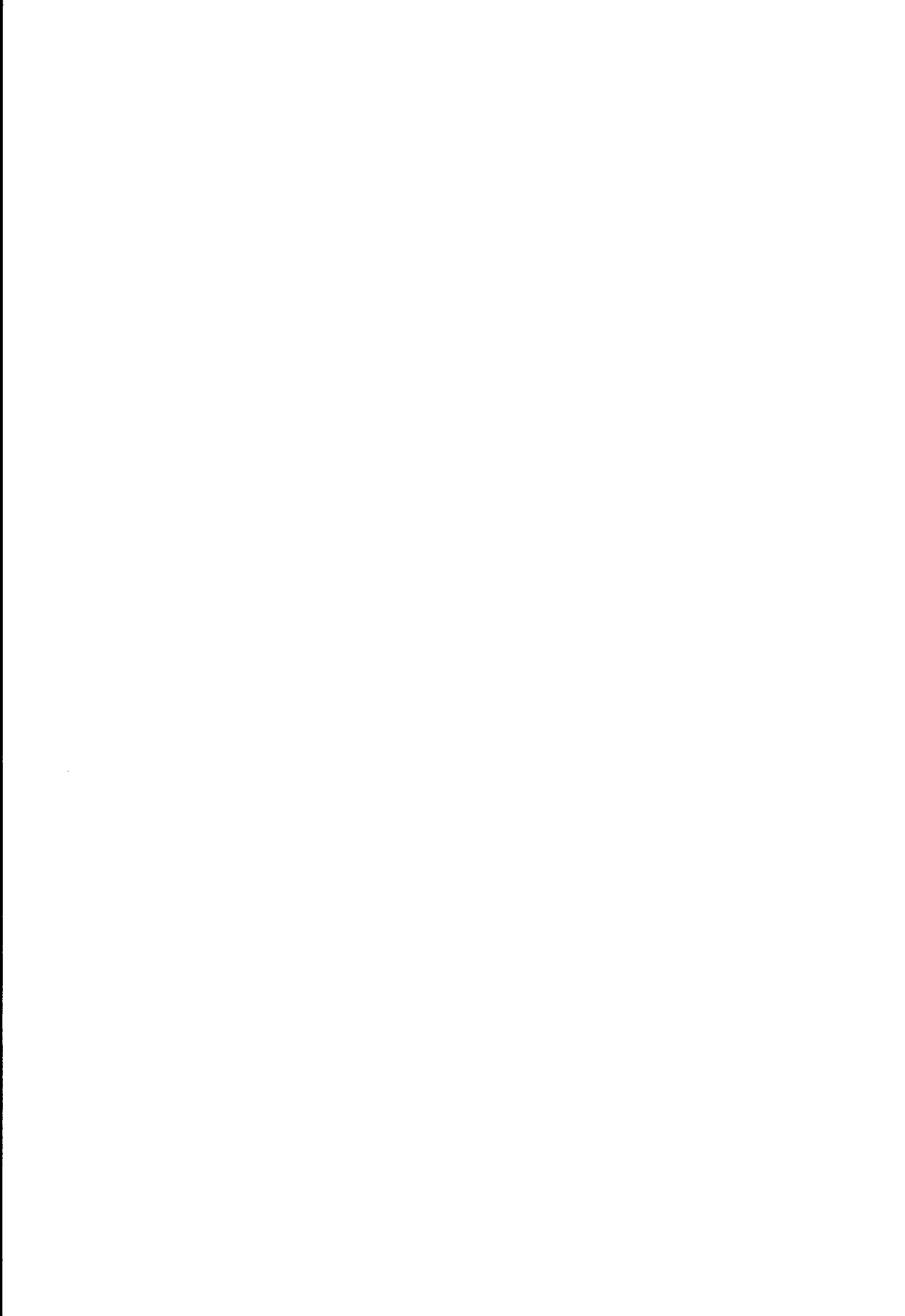
In **chapter 5** the effect of normalization of heart rate on reverse structural and reverse electrical remodeling is reported in dogs with chronic AV-block. After 8 weeks of AV-block the left ventricle is hypertrophied and dilated and repolarization is prolonged. In these animals physiological heart rate is now restored by pacing at the right ventricular apex for 8 weeks. This leads to initiation of regression of hypertrophy within 2 weeks of pacing and is almost complete after 8 weeks of pacing. However, electrical remodeling is not reversed: repolarization remains prolonged up to 8 weeks of pacing. Therefore structural and electrical remodeling appear closely associated after the increase in workload but they are dissociated upon normalization of workload.

Chapter 6 shows that beside structural remodeling, contractile remodeling is also reversible upon normalization of heart rate by ventricular pacing, not only left ventricular contractility, but also the slope of the force-frequency relation is normalized. Heart rate is normalized using either right ventricular or biventricular pacing, the latter leading to more synchronous activation of the left ventricle. Biventricular pacing leads to a slightly quicker and more uniform regression of hypertrophy than the former kind of pacing. Nevertheless, even after biventricular pacing repolarization remains prolonged. The findings of these studies in the AV-block model show a dissociation of reverse electrical and reverse structural and contractile remodeling upon normalization of load.

Chapter 7 describes the pacing site for optimal pump function in canine hearts with normal ventricular conduction. Left ventricular function is maintained at sinus rhythm level when pacing from the left ventricular apex or left ventricular septum. Pacing at the right ventricular apex and right ventricular septum reduce left ventricular function sig-

nificantly. The right ventricular pacing site, which leads to the best left ventricular function, is not predicted by anatomical position or by QRS duration, but can only be found by hemodynamic monitoring. The hemodynamic superiority of left ventricular apex and left ventricular septum pacing may be explained by a relatively physiological sequence of electrical activation when pacing from these sites.

Finally, in **chapter 8** the results of these studies are discussed in broader perspective.



SAMENVATTING

Het hart is een holle spier die werkt als een pomp en alle organen in het lichaam van bloed voorziet. Net als iedere andere spier past het hart zich aan veranderde belasting aan. Extra belasting kan worden veroorzaakt doordat de bloeddruk hoog is (druk-overbelasting) of doordat een groter volume aan bloed rondgepompt moet worden (volume-overbelasting). In eerste instantie hebben aanpassingsprocessen tijdens overbelasting een gunstig effect, maar onder bepaalde omstandigheden kunnen zij nadelige gevolgen hebben, zoals hartritme stoornissen, hartfalen en plotse hartdood. Vanuit eerdere studies is relatief veel bekend over druk-overbelasting en veel minder over volume-overbelasting. Bovendien is er weinig bekend of het wegnemen van de overbelasting leidt tot herstel van de normale structuur en pompfunctie (terugaanpassing).

Het hart bestaat uit vier holtes: twee boezems (atria) en twee kamers (ventrikels). In rust pompt het hart pompt zo'n 80 keer per minuut. Hiervoor moet het hart eerst elektrisch geprikkeld worden. Deze elektrische prikkel ontstaat automatisch in de rechterboezem en wordt via een geleidingssysteem aan de kamers doorgegeven. Wanneer er een onderbreking in dit geleidingssysteem tussen de boezems en de kamers ontstaat, spreekt men over een atrio-ventrikulair (**AV**) blok. De elektrische prikkel vanuit de rechterboezem komt dan niet in de kamers aan. Gelukkig kan het hart toch nog pompen omdat de kamers zelf een elektrische prikkel op kunnen wekken. Dit gebeurt dan bij een hartritme van ongeveer 40 slagen per minuut (**bradycardie**). Dit kan tot gevolg hebben dat iemand zich gauw moe voelt, duizelingen heeft of flauw valt.

Bij iemand met AV-blok kan het normale hartritme hersteld worden met een **pacemaker**, een apparaatje dat een elektrische prikkel aan het hart geeft. Een moderne pacemaker is klein (de helft van een luciferdoosje) en wordt onder de huid ingebracht. De pacemaker is met elektroden aan het hart verbonden. Door te pacen kunnen de klachten door het trage ritme van het AV-blok opgeheven worden, maar de geleiding van de elektrische prikkel binnen de kamers is hierdoor wel abnormaal, wat weer leidt tot abnormale samentrekking van het hart. Het is nog niet duidelijk wat de lange termijn effecten van pacen zijn, en wat de beste plaats is om de pace-elektroden op het hart te bevestigen.

In dit proefschrift zijn **aanpassingen** ('**remodeling**') van de hartspier onderzocht die optreden als gevolg van een traag hartritme. Omdat het hart minder vaak pompt, moet het hart per slag meer bloed rondpompen, een vorm van **volume-overbelasting**. Het onderzoek is verricht in honden waarbij operatief AV-blok is gemaakt. Vervolgens is onderzocht of en hoe **terugaanpassingen** ('**reverse remodeling**') verlopen als na 8

weken AV-blok het hartritme weer genormaliseerd wordt d.m.v. een pacemaker, ook weer voor een periode van 8 weken.

Hoofdstuk 1 bevat de inleiding van dit proefschrift, waarin de verschillende typen aanpassingen worden besproken en wat hierover bekend is in de literatuur. **Structurele aanpassingen** hebben betrekking op zowel de holte van de linkerkamer als op de massa van de hartspier. Deze aanpassingen kunnen gemeten worden met echocardiografie. Als de massa van de hartspier toeneemt (**hypertrofie**), betekent dit dat de hartspiercel groter moet worden. De verhouding tussen eiwitten in de hartspiercel kan tevens veranderen. Dit geldt voor eiwitten in de calciumhuishouding (nodig voor het samentrekken (contractie) van het hart), in de energiehuishouding en in de geleiding van elektrische prikkels. Voor meting van de elektrische prikkels wordt een hartfilmpje (ECG) gemaakt en wordt een catheter tegen de binnenkant van de hartkamer aangelegd zodat de elektrische signalen hiervan opgevangen kunnen worden (**elektrische aanpassingen**). Aanpassingen op het gebied van de pompfunctie van het hart (**contractiele aanpassingen**) kunnen gemeten worden met een andere catheter in de holte van de linkerkamer. Als laatste is in kleine stukjes hartweefsel de activiteit van eiwitten (enzymen) bepaald die betrokken zijn in de energiehuishouding van de hartspiercel (**metabole aanpassingen**).

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht van de literatuur gegeven over het belang van de elektrische activatie zoals die tijdens pacen optreedt en de gevolgen hiervan voor de pompfunctie. Pacen op de punt van rechterkamer, de meest gebruikelijke plaats, is geassocieerd met een aanzienlijke achteruitgang van de pompfunctie. Pacen op andere plaatsen, zoals vanuit de linkerkamer of van meerdere plaatsen tegelijk, resulteert in aanzienlijk minder achteruitgang van de pompfunctie. Pacen op vrijwel alle plaatsen levert een abnormale elektrische activatie op. Daarom lijkt het de moeite waard om te onderzoeken welke pace-plaats leidt tot de meest normale elektrische activatie en tot de beste pompfunctie.

Hoofdstuk 3 beschrijft een studie naar de structurele en contractiele aanpassingen gedurende 16 weken AV-blok. Twee fases kunnen onderscheiden worden: tot 6 weken AV-blok en van 6 tot 16 weken AV-blok. In de eerste fase nemen de spiermassa en holte van de linkerkamer snel toe en is pompfunctie beter dan normaal. In de tweede fase nemen de spiermassa en de holte langzaam nog verder toe maar de pompfunctie neemt af tot normale waarden. Dit laatste is gekoppeld aan een verandering in de verhouding tussen twee eiwitten die een grote rol spelen in de calcium-huishouding (SERCA en NCX). De verhouding tussen SERCA en NCX is lager in harten met 16 weken AV-blok dan in normale harten. Deze veranderde verhouding treedt gelijk op met een verdere vergroting van de holte van de linkerkamer. AV-blok leidt dus tot een progressieve structurele aanpassing en een tijdelijke verbetering van de contractiele functie.

In hoofdstuk 4 worden de metabole aanpassingen onderzocht in een aantal verschillende modellen van hypertrofie: ontstaan door volume-overbelasting (door AV-blok), druk-overbelasting (door hoge bloeddruk) en als gevolg van linkerkamer-

pacen. De eerste twee modellen veroorzaken een algehele hypertrofie van de linkerkamer, het laatste model heeft slechts hypertrofie in één bepaald gebied van de linkerkamer tot gevolg (asymetrische hypertrofie). In het algemeen is de enzym activiteit toegenomen in harten met hypertrofie door volume-overbelasting en afgenomen in de harten met hypertrofie door druk-overbelasting en door linkerkamer pacen. De gelijke enzym activiteit binnen de harten met asymetrische hypertrofie suggereert dat stoffen in het bloed een rol spelen bij de metabole aanpassingen van hypertrofe harten.

Hoofdstuk 5 gaat over de structurele en elektrische aanpassingen gedurende 8 weken AV-blok. Niet alleen de spiermassa is toegenomen (zie ook hoofdstuk 3), maar ook de elektrische prikkelduur is verlengd. Herstel van het normale hartritme door vervolgens 8 weken lang de rechterkamer te pacen leidt tot vrijwel volledige terugkeer van de spiermassa en de holte van de linkerkamer naar normale afmetingen. De elektrische prikkelduur blijft echter verlengd, wat kan leiden tot hartritmestoornissen en plotse hartdood. Terwijl de structurele en elektrische aanpassingen na het begin van de overbelasting ongeveer gelijk opgaan, lopen de terugaanpassingen dus uit elkaar tijdens normalisatie van die belasting.

In hoofdstuk 6 wordt aangetoond dat na het herstel van het normale hartritme door pacen niet alleen structurele terugaanpassing, maar ook contractiele terugaanpassing optreedt. In een vergelijking tussen rechterkamer en tweekamer pacen (rechter- en linkerkamer tegelijkertijd), blijkt dat de laatste methode zorgt voor een iets snellere en gelijkmatiger terugaanpassing van de structuur van het hart. Dit lijkt verband te houden met een betere elektrische activatie, omdat de elektrische prikkel van twee kanten komt. Desondanks treedt de elektrische terugaanpassing ook bij tweekamer pacen niet op.

Uit hoofdstuk 3, 5 en 6 kan geconcludeerd worden dat na AV-blok de structurele, contractiele en elektrische aanpassingen een verschillend tijdsverloop hebben. Pacen na AV-blok resulteert in een terugaanpassing van de structuur en van de contractiele functie, maar niet van de verlengde elektrische prikkelduur. Met andere woorden, ook de terugaanpassingsprocessen hebben een verschillend tijdsverloop.

Hoofdstuk 7 beschrijft een studie waar in normale honden is onderzocht welke pace-plaats resulteert in de beste pompfunctie. De pompfunctie van het hart blijkt gehandhaafd te kunnen worden als vanuit de linkerkamer gepaced wordt, zowel vanuit de punt (apex) als aan de linkerzijde van het kamertussenschot (septum). Pacen op de apex en aan de rechterzijde van het septum resulteert in het algemeen in een verslechtering van pompfunctie. De plaats in de rechterkamer die leidt tot de beste pompfunctie, wordt niet voorspeld door anatomie van het hart of door naar het ECG te kijken, maar kan alleen gevonden worden als de pompfunctie wordt gemeten. Het feit dat de pompfunctie tijdens pacen op de linkerkamer apex en aan de linkerzijde van het septum zo goed is, zou verklaard kunnen worden door de relatief normale elektrische activatie tijdens pacen van deze plaatsen.

Tot slot worden in hoofdstuk 8 de resultaten van al deze studies bediscussieerd in een breder verband.

