

neuropathie is deels wel reversibel en goede instelling is daarbij dan ook een na te streven doel.

Atherogeniciteit van insuline. De theorie dat insuline als een 'groeifactor' de vaatwand stimuleert tot het vormen van atheromen en dat een relatief hoog perifeer insulinegehalte, zoals bestaat bij exogene insulinetoediening, atherosclerose bevordert, is afkomstig van Stout.¹⁷ Er zijn echter zoveel bijkomende en storende omstandigheden, zoals afwijkingen in lipidengehalte van het bloed en samenstelling en vetgehalte van de voeding en van het inspanningspatroon, en er is zoveel onzekerheid over de vraag of het insulinegehalte bij diabetes mellitus type II in absolute zin verhoogd is, dat meer proefondervindelijke bewijzen nodig zijn, voordat insulinetoediening als een factor beschouwd kan worden die de macro-angiopathie bevordert.¹⁸

Hypoglykemieën. Het risico van hypoglykemieën is bij een op goede gronden vastgesteld regime van tweemaal daags insuline-injecties gering; bij eenmaal daags toegediende langwerkende insuline komen nog wel eens onvermoede nachtelijke hypoglykemieën voor.⁸ Doch ook bij het gebruik van orale bloedsuiker verlagende middelen is hypoglykemie niet denkbeeldig.¹⁹ Dit geldt met name voor oudere patiënten met verminderde lever- of nierfunctie en voor patiënten die alcohol gebruiken.

Geconcludeerd kan worden dat het streven naar een normaal bloedglucosegehalte ook bij oudere patiënten met diabetes mellitus aan te bevelen is.²⁰ Wanneer daarvoor de eigen insulineproductie, ook na stimulering door orale bloedsuiker verlagende middelen, niet meer voldoende is, is exogene insulinetoediening zinvol, veilig en tegenwoordig gemakkelijk te verwezenlijken.

LITERATUUR

- 1 Groop LC, Botazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986; 35: 237-41.
- 2 Gale EAM, Dornau TL, Tattersall RB. Severely uncontrolled diabetes in the over-fifties. *Diabetologia* 1981; 21: 25-8.

- 3 Hoekstra JBL, Rijn HJM van, Thijssen JHH, Erkelens DW. C-peptide reactivity as a measurement of insuline dependency in obese patients treated with insulin. *Diabetes Care* 1982; 5: 585-91.
- 4 Erkelens DW. Choix d'une modalité thérapeutique pour un diabète de type II. In: Rathery M, ed. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris: Flammarion, 1988: 63-71.
- 5 Clark A, Cooper GJS, Lewis CE, et al. Islet amyloid formed from diabetes-associated peptide may be pathogenic in type-2 diabetes. *Lancet* 1987; ii: 213-4.
- 6 Peacock I, Tattersall RB. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity onset diabetes: tablets or insulin? *Br Med J* 1984; 288: 1956-9.
- 7 Jonker JJC, Rozendaal A. Twee jaars resultaten van het Diabetes Centrum Rotterdam (DCR). *Tijdschrift voor Therapie, Geneesmiddel en Onderzoek* 1988; 13: 209-20.
- 8 Tattersall RB. Diabetes in the elderly - a neglected area? *Diabetologia* 1984; 27: 167-73.
- 9 Spijker AJ, Hoekstra JBL, Erkelens DW. Klinisch onderzoek van een insuline-pen voor veelvuldig dagelijks gebruik door de patiënt. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 104-8.
- 10 Erkelens DW. Bloedsuikerverlagende middelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 748-51.
- 11 Hollenbeck CB, Reaven GM. Treatment of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: diabetic control and insulin secretion and action after different treatment modalities. *Diabetic Med* 1987; 4: 311-6.
- 12 Reaven GM. Beneficial effect of moderate weight loss in older patients with NIDDM poorly controlled with insulin. *J Am Geriatric Soc* 1985; 33: 93-5.
- 13 U.K. Prospective diabetes study. II. Reduction in HbA_{1c} with basal insulin supplement, sulphonylurea, or biguanide therapy in maturity onset diabetes. *Diabetes* 1985; 34: 793-8.
- 14 Berger M. Oral agents in the treatment of diabetes mellitus. In: Davidson JK, ed. *Clinical diabetes mellitus*. New York: Thieme, 1986: 262-73.
- 15 Tchobroutsky G. Relation of diabetic control to development of microvascular complications. *Diabetologia* 1987; 15: 143-52.
- 16 Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The Achilles heel of the University Group Diabetes Program. *JAMA* 1980; 243: 450-7.
- 17 Stout RW. Insuline and atheroma - an update. *Lancet* 1987; i: 1077-9.
- 18 Jarrett RJ. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988; 31: 71-5.
- 19 Ferner RE, Neil HAW. Sulphonylureas and hypoglycaemia. *Br Med J* 1988; 41: 224-5.
- 20 Taylor R. Insulin for the non-insulin dependent? *Br Med J* 1988; 41: 226.

Aanvaard op 13 maart 1989

Capita selecta

Geleidt de atrioventriculaire knoop?

F. L. MEIJLER EN F. H. M. WITTKAMPF

INLEIDING

Algemeen wordt aangenomen dat de atriumimpuls, als gevolg van de excitatie van het atrium, via het atrioventri-

culaire (AV-)geleidingssysteem van boezems naar kamers wordt geleid. Onder geleiding verstaat Van Dale: 'dat wat geleidt, m.n. metalen draad waarlangs elektriciteit kan worden overgebracht'. Uit deze definitie, maar ook uit de definities van de grote Webster, blijkt dat continuïteit, de ononderbroken verplaatsing van materie of energie, een kenmerk is van geleiding. In geval van geleiding kan de AV-knoop worden opgevat als een spoorwegstation, waarbij de trein die het station binnenvaart dezelfde is die het station ook weer verlaat. De

Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland, Postbus 19258, 3501 DG Utrecht.

Prof. dr. F. L. Meijler, cardioloog.

Academisch Ziekenhuis, afd. Cardiologie, Utrecht.

Drs. F. H. M. Wittkampf, fysicus.

Correspondentie-adres: prof. dr. F. L. Meijler.

reizigers hoeven niet over te stappen. Er is oponthoud aan het station, vertraging, maar het blijft een ononderbroken proces, want het is dezelfde trein die de reis voortzet.

De wijze van transport van de boezemimpuls naar de kamers via de AV-knoop en het His-Purkinjesysteem is echter door de complexe structuur van de AV-knoop niet nauwkeurig bekend. Gegeven de samenhang in tijd tussen boezem- en kamercontracties, die aan het eind van de vorige eeuw door de Utrechtse fysioloog Engelmann werd vastgesteld,¹ lag het voor de hand dat men zich ging afvragen hoe die samenhang dan wel tot stand kwam. Engelmann sprak over 'Ueber die Leitung der Bewegungsreihe im Herzen'. Engelmann moet zich gerealiseerd hebben dat er een weg was waarlangs de impuls die de boezem tot contractie had gevoerd, ook de kamer bereikte, maar we kunnen slechts gissen of Engelmann met 'Leitung' verbinding of geleiding heeft bedoeld.

Het is evenmin duidelijk wie de term geleiding ('conduction') voor het eerst van toepassing achtte op de transmissie van de atriumimpuls naar de ventrikels. Fye geeft een fraai overzicht van 'the origin of the heart beat', maar verschaft geen zekerheid over het ontstaan of introductie van de term geleiding met betrekking tot de functie van de AV-knoop.² De term AV-geleiding en datgene wat men zich daarbij voorstelt, zijn weliswaar stevig geworteld in de pathofysiologie van het hart, echter zonder dat de aard of herkomst van het begrip geheel duidelijk is.

DE FUNCTIES VAN DE AV-KNOOP

De AV-knoop coördineert de kamer- en boezemcontracties. De boezems moeten zich kunnen samentrekken en ledigen juist vóór het begin van de systole van de kamers. De tijd die verloopt tussen boezem- en kamercontractie wordt weerspiegeld in het ECG, in de vorm van het PR- of PQ-interval. Dat PR-interval, overeenkomend met de AV-tijd, is niet constant, maar hangt af van de hartfrequentie, en van het juist aan een bepaald PR-interval voorafgaande RP-interval. Het PR-interval wordt nauwkeurig geregeld, omdat een juist tijdstip van de boezemcontractie een optimale en zo efficiënt mogelijke kamerwerking ('cardiac output') bevordert. Het PR-interval bij de mens bedraagt in rust ongeveer 150 ms, maar kan bij maximale inspanning dalen tot zo'n 50 ms. Bij kleine zoogdieren, bijv. rat, muis of vleermuis, gaat het bij de afstemming van het PR-interval om nauwkeurigheden van enkele milliseconden. Hoe kleiner het zoogdier, hoe fijner de afstemming van de kamercontracties ten opzichte van de boezemcontractie moet zijn. Er treedt dus gedurende het transport of de overdracht van de elektrische impulsen vanuit de boezem naar de kamers een nauwkeurig geregelde vertraging op. Deze regelbare vertraging (coördinatie) vindt in de AV-knoop plaats en wordt gezien als de belangrijkste fysiologische functie van de AV-knoop.

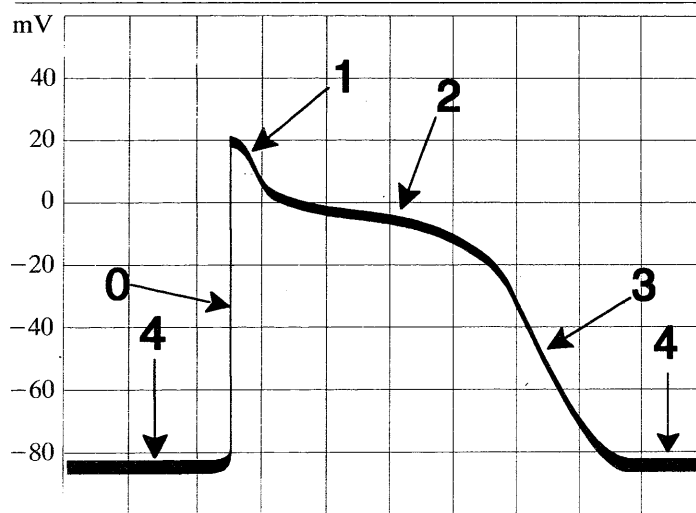
De AV-knoop beschermt de kamers tegen hoogfrequente atrium-ritmestoornissen. Bij hoge frequenties van het atrium tijdens inspanning of emoties neemt de vertraging van de impulsgeleiding in de AV-knoop af.

Deze verkorting van het PR-interval blijft echter achterwege indien die hoge atriumfrequenties *niet* het gevolg zijn van fysiologische prikkels. Bij hoge kunstmatig of pathologisch geïnduceerde atriumtachycardiën wordt het PR-interval juist langer. Deze extra 'geleidings'-vertraging kan zo toenemen dat er een AV-block optreedt, waardoor wordt voorkomen dat de kamers dezelfde hoge frequentie bereiken als de boezems. Het mechanisme van die (toegevoegde) vertraging en het eventuele functionele block dat daarvan het gevolg is, worden binnen de AV-knoop gezocht. Staat bij jonge(re) mensen de coördinatie tussen kamer- en boezemcontracties als functie van de AV-knoop centraal, bij oudere individuen garandeert de AV-knoop dank zij een blokkerende werking dat de kamerfrequentie tijdens ritmestoornissen van het atrium, zoals atriumfibrilleren, niet te hoog kan oplopen. De AV-knoop verhindert echter niet alleen het optreden van te hoge kamerfrequenties, hij biedt ook waarborgen tegen een te trage kameractie.

De AV-knoop functioneert als een 'pacemaker'. Bij een AV-block waarbij de oorzaak van het block proximaal van, of hoog in de AV-knoop is gelokaliseerd, kan het distale deel van de AV-knoop als pacemaker voor de ventrikels gaan functioneren. Een onderbreking van de prikkeloverdracht van boezem naar kamers zou tot kamerstilstand kunnen leiden en zo de dood tot gevolg hebben. Dit 'escape'-mechanisme treedt ook in werking bij uitval van de sino-auriculaire (SA-)knoop en bij atriumstilstand. Deze stoornis kan bijv. optreden tijdens het 'sick sinus syndrome'.³

ELEKTROFYSIOLOGIE VAN DE AV-KNOOP

De coördinatie in de AV-knoop. We moeten hierbij uitgaan van de z.g. transmembraan-potentiaal (figuur 1), die een gevolg is van de de- en repolarisatie van de cel.



FIGUUR 1. Schematische voorstelling van een transmembraan-potentiaal van een myocardcel. Het verloop van de spanning over de celwand verloopt in fasen. Eén hokje is 50 ms. (0 = fase van snelle depolarisatie van de cel; 1 = vroege fase van snelle repolarisatie; 2 = trage plateau fase; 3 = late fase van relatief snelle repolarisatie; 4 = rust- of diastolische membraan-potentiaal).

Indien in een keten van gerepolariseerde (dus in rust verkerende) cellen één cel tot ontleding wordt gebracht, zal in het algemeen de daarbij vrijkomende energie de opeenvolgende cellen tot ontleding brengen. De cel-eigenschappen en (of) de weerstand tussen de cellen bepalen de vorm van iedere transmembraan-potentiaal en daarmee de aard en snelheid van de impulsgeleiding.^{4,5} Billette en medewerkers hebben echter aanmerkelijk gemaakt dat een toenemende AV-vertraging bij een sneller atriumritme een gevolg zou kunnen zijn van elektrotonische (dus in zekere zin passieve) eigenschappen van een bepaald gedeelte van de AV-knoop.^{6,7}

De variabele geleidingsvertraging in de AV-knoop kan aan een aantal eigenschappen worden toegeschreven:

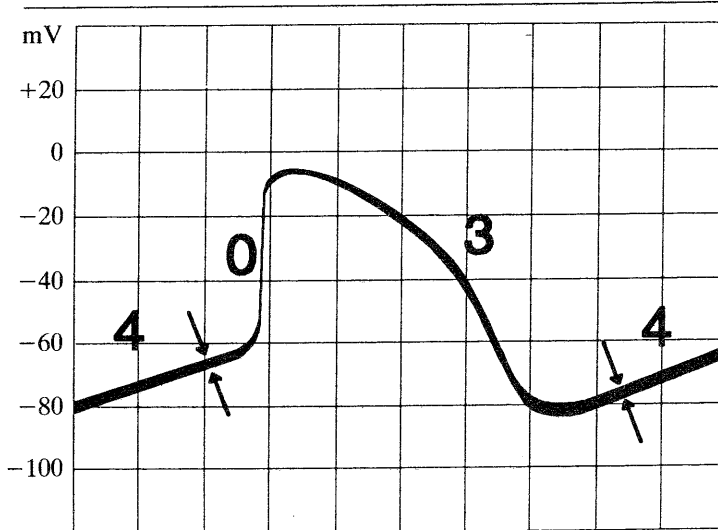
- De vezeldiameter. Deze is mede bepalend voor de voortplantingssnelheid van een elektrische impuls.^{8,9} In het algemeen geldt dat de voortplantingssnelheid evenredig is met de tweedemachtswortel uit de vezeldoorsnede. De diameter van Purkinjevezels is in de orde van 50 µm en die van een cel in de AV-knoop bedraagt ca. 7 µm. Hier zit dus een factor 2,7 tussen. Echter, de voortplantingssnelheid in het His-Purkinjesysteem bedraagt 2-4 m/s en in de AV-knoop ongeveer 5 cm/s; dat is dus een factor 40 tot 80. Verschillen in vezel/celdiameter kunnen dus de vertraging in de AV-knoop maar zeer gedeeltelijk verklaren.

- Passieve elektrische eigenschappen. Gebleken is dat er een aanzienlijke elektrotonische anisotropie binnen de AV-knoop bestaat¹⁰ en die kan een belangrijke rol spelen bij de impulsvertraging in de AV-knoop, vooral waar die elektrotonische eigenschappen zich onder invloed van prikkels uit het autonome zenuwstelsel kunnen wijzigen.¹¹ Maar ook extracellulair calcium of stoffen met een digitaliserende werking kunnen die eigenschappen beïnvloeden.¹²

- De vorm van de transmembraan-potentiaal van de cellen van de AV-knoop (figuur 2). De transmembraan-potentiaal van een AV-nodale cel vertoont een tragere 'upstroke' (fase 0) dan die van andere cardiale cellen (zie figuur 1). Ook hieraan is de AV-vertraging toegeschreven.^{10,13}

Genoemde eigenschappen van de AV-knoop bieden een redelijke verklaring voor de variabele transmissievertraging die zich binnen de AV-knoop voordoet. Daarnaast is er dan nog de rol van de neurotransmitters, de vaguswerking, het mogelijke effect van een meervoudig, dus niet-synchroon aanbod van de atriumactivatie en het bestaan van 're-entry', dus cirkelvormige impulsbewegingen binnen de AV-knoop.¹⁰

De beschermende werking van de AV-knoop. Atriumfibrilleren is één van de frequentst voorkomende ritmestoornissen bij de mens.^{14,15} Het wordt gekenmerkt door een sterke onregelmatigheid van de kameractie, die op haar beurt wordt toegeschreven aan de erratische boezemactiviteit en de wijze waarop de AV-knoop met die onregelmatige en ongelijkwaardige boezemexcitatie omgaat.¹⁶ De beschermende werking van de AV-knoop werd tot dusver toegeschreven aan de (functioneel) refractaire periode (FRP) van de AV-knoop en het mechanisme van 'concealed conduction', verborgen



FIGUUR 2. Transmembraan-actiepotentiaal van een pacemaker-cel. Door de spontane diastolische depolarisatie (fase 4) ontladend een pacemakercel zichzelf. De snelheid waarmee fase 4 verloopt (steiler of minder steil) bepaalt de ontladingsfrequentie van de pacemakercel. Men lette ook op de andere verschillen tussen beide vormen van transmembraan-actiepotentiaal, zoals het tragere verloop van fase 0 (zie figuur 1).

geleiding.^{17,18} De FRP heeft tot gevolg dat de AV-knoop binnen een bepaalde periode na een voorafgaande doorgelaten impuls niet in staat is een volgende impuls te geleiden. Onder concealed conduction wordt verstaan dat partieel gepenetreerde impulsen erna komende impulsen kunnen vertragen en (of) blokkeren.¹⁹ Op welk niveau van de AV-knoop dat gebeurt en of dit dezelfde plaats is waar de normale impulsgeleidingsvertraging plaatsvindt, zo die al plaatsvindt op de hierboven geschetste wijze, is niet precies bekend. Concealed conduction tijdens atriumfibrilleren is niet veel meer dan een block van snel opeenvolgende, abortieve impulsen, die zouden zijn voortgeleid als ze niet abortief en (of) minder frequent zouden zijn geweest.

De pacemakerfunctie van de AV-knoop. De pacemakerfunctie van een AV-nodale cel is te herkennen aan de aanwezigheid van spontane diastolische depolarisatie (fase 4-depolarisatie) van de transmembraan-potentiaal (zie figuur 2). Hoffman en Cranefield²⁰ en Watanabe en Dreifus,²¹ maar ook anderen,^{22,23} vonden pacemaker-eigenschappen in het distale deel van de AV-knoop.

Tijdens sinusritme of ieder ander atriumritme met een hogere frequentie dan het inherente AV-nodale pacemaker-ritme wordt de eigen pacemakerfunctie van de AV-knoop uitgeschakeld of veranderd. Hiervoor is een aantal elektrofysiologische mechanismen aanwijsbaar. We volstaan met te vermelden:

- De z.g. overdrive suppression,²⁴ hetgeen inhoudt dat de diastolische depolarisatie tot verdwijnen wordt gebracht. De pacemakercel wordt dan een normale cel in een geleidingsketen.

- Een andere pacemaker-eigenschap, die vooral bij bepaalde vormen van tachycardie een rol zou spelen, wordt 'entrainment'^{25,26} genoemd. Hieronder wordt verstaan dat de ontladingsfrequentie van een pacemaker

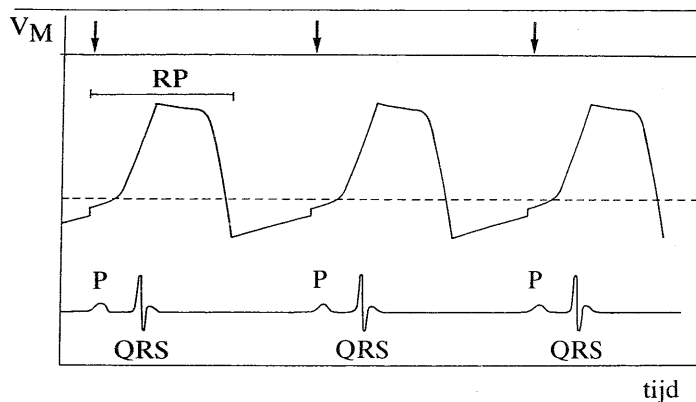
wordt veranderd door elektrotonische beïnvloeding vanuit een ander, meestal sneller ritme.^{27 28} Hierbij wordt de diastolische depolarisatie niet onderdrukt maar juist versneld, waardoor de pacemaker frequenter gaat 'vuren' (figuur 3).²⁹ Vertraging is echter ook mogelijk.

WAAROM TWIJFEL AAN GELEIDING VAN DE AV-KNOOP?

Het PR-interval bij grote zoogdieren. Als we aannemen dat de AV-knoop geleidt, dan volgt daar vrijwel vanzelfsprekend uit dat de geleidingstijd (PR-interval) zal toenemen als de lengte van de geleidingsweg toeneemt, aangenomen uiteraard dat de geleidingssnelheid min of meer constant is. De morfologische verschillen tussen het geleidingssysteem van harten van kleine en grote zoogdieren zijn niet van dien aard dat met grote verschillen in geleidingssnelheid rekening gehouden zou moeten worden, maar het blijft een onzekere factor.¹⁰ Dit zou betekenen, dat grote harten met grote AV-knopen een PR-tijd zouden hebben min of meer overeenkomstig de afmetingen van de AV-knoop. Dit blijkt niet, althans niet zonder meer, het geval te zijn. Weliswaar heeft een olifant een PR-tijd van 350 ms en een rat een PR-tijd van 35 ms (een factor $10 \times$ zo lang), het verschil in afmeting van het hart van de olifant en de rat is van dien aard dat de PR-tijd van de olifant (aangenomen dat de theorie van de lengte van de geleidingsweg zou opgaan) ten minste 20 maal zo lang als die van een rat zou moeten zijn. Het olifantehart weegt ruim 10.000 maal zo veel als het rattehart. De derdemachtswortel uit 10.000 is ongeveer 21,5. De PR-tijd van de olifant, uitgaande van die van de rat, zou dus ruim 700 ms (20×35) moeten bedragen.³⁰ Er bestaat dus een tot dusver niet verklaarde discrepantie tussen hartgrootte en PR-interval, en dat roept twijfel op aan de algemeen aanvaarde principes van de AV-geleiding.

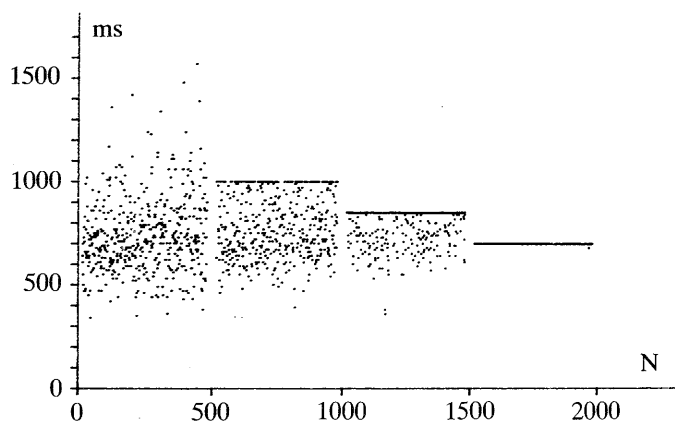
Anterograad block tijdens atriumfibrilleren en stimuleren op de rechter kamer. Wittkampf en medewerkers hebben ontdekt dat bij prikkelen van de rechter kamer met een prikkelinterval van ongeveer tweemaal het kortste RR-interval tijdens atriumfibrilleren, alle anterograde geleiding wordt geblokkeerd (figuur 4).³¹ Tot dusver werd aangenomen dat de AV-knoop tijdens atriumfibrilleren voor een met het leven verenigbare kamerfrequentie zorgt door de eigenschappen van een functioneel refractaire periode en concealed conduction. Uitgaande van de concealed conduction-theorie zou er competitie moeten ontstaan tussen impulsen afkomstig uit de rechter kamer en die voortgeleid door de AV-knoop. Die competitie vindt echter niet plaats. Het feit dat een relatief langzame prikkel frequentie het optreden van korte RR-intervallen kan verhinderen, maakt het minder waarschijnlijk dat de AV-knoop tijdens atriumfibrilleren als een min of meer passief filter functioneert.

DE AV-KNOOP ALS EEN ONBESCHERMDE PACEMAKER
Het PR-interval bij grote zoogdieren. De relatief korte PR-tijd tijdens sinusritme bij grote zoogdieren is zoals gezegd niet eenvoudig te verklaren. Simpele geleiding in



FIGUUR 3. Hypothetisch gedrag van de AV-nodale pacemaker tijdens sinusritme. De atriumexcitatie (pijlen) veroorzaakt een elektrotonische beïnvloeding van fase 4 van de transmembraanactiepotaal (zie figuur 2), waardoor de drempelwaarde (stippellijn) vroeger wordt bereikt. Door dit mechanisme ('entrainment') kan de frequentie van de AV-knoop tot op zekere hoogte de frequentie van de sinusknop volgen. Onder invloed van sympathicusprikkeling neemt zowel de sinusfrequentie als de AV-knoopfrequentie toe, zodat boezems en kamers in fase blijven contraheren. (Met toestemming van de uitgever overgenomen uit: Meijler FL, Fisch C.)²⁹

de traditionele zin kan geen bevredigende verklaring bieden. Uitgaande van de hypothese dat ook tijdens sinusritme (of ieder ander georganiseerd atriumritme) de AV-knoop pacemakereigenschappen bezit, kan de discrepantie tussen PR-interval en grootte van het hart (dus grootte van de AV-knoop) ongedwongen worden ver-



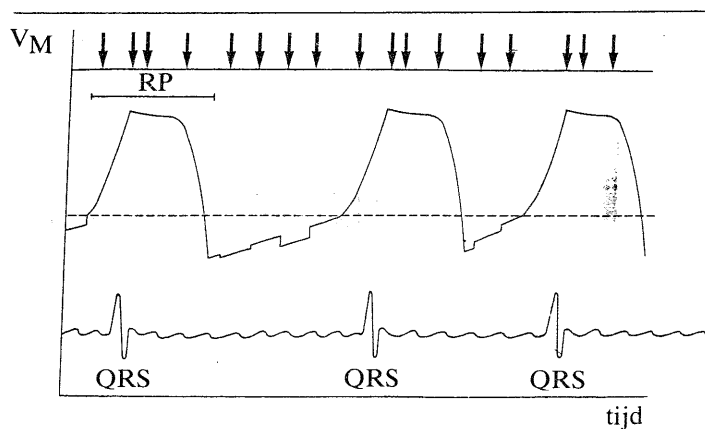
FIGUUR 4. Het effect van stimuleren van de rechter kamer tijdens atriumfibrilleren. De getallen op de Y-as geven de duur van ieder RR-interval weer in ms; iedere stip representeert een RR-interval. De getallen op de X-as geven het aantal gemeten RR-intervallen aan (N). Tijdens de eerste 500 RR-intervallen ($N = 0-500$) werd er niet gestimuleerd, van $N = 500-1000$ werd er gestimuleerd met een frequentie van 60 stimuli per minuut (1000 ms). Hierdoor verdwijnen alle RR-intervallen langer dan 1000 ms, maar men kan waarnemen dat ook het aantal korte RR-intervallen is afgenomen. Bij een interstimulus-interval van 850 ms ($N = 1000-1500$) is het aantal korte intervallen verder afgenomen, en bij 700 ms ($N = 1500-2000$) worden alle spontane RR-intervallen onderdrukt. (Met toestemming van American College of Cardiology overgenomen uit: Wittkampf FHM, Jongste MJL de, Lie KI, Meijler FL.)³¹

klaard door uit te gaan van entrainment van de AV-knoop.

Entrainment is voor het eerst beschreven door de Belg Segers in 1946.²⁵ Entrainment, de fysiologische vertaling van synchronisatie, is het verschijnsel dat een oscillator in contact met een andere oscillator daardoor zodanig kan worden beïnvloed, dat beide oscillatoren dezelfde herhalingsfrequentie krijgen, resp. dat de frequentie van de ene oscillator een hogere harmonische wordt van de frequentie van de andere oscillator.^{27,28} In 1973 toonden Van der Tweel et al. aan, dat de sino-auriculair (SA-) knoop dezelfde eigenschappen heeft als een relaxatie-oscillator, m.a.w. gesynchroniseerd kan worden (entrainment) door een uitwendige stroombron, waardoor de frequentie van de SA-knoop-oscillator verandert onder invloed van die van de uitwendige oscillator.³² Reeds in 1929 beschouwden Van der Pol en Van der Mark op theoretische gronden de hartslag als een relaxatie-oscillator.³³ Dit betekent dus dat een fysiologische pacemaker grote overeenkomsten vertoont met een relaxatie-oscillator. En één van de belangrijkste kenmerken van een relaxatie-oscillator is het verschijnsel dat de frequentie van buitenaf kan worden beïnvloed.³² De AV-knoop-pacemaker/oscillator kan men zich via de atriumexcitatie gekoppeld denken aan de SA-knoop-pacemaker/oscillator, en neemt daardoor dezelfde frequentie of, in geval van een te snel atriumritme, een gedeelde frequentie aan. Er is dan dus geen sprake van AV-geleiding in traditionele zin, maar van een voortdurende koppeling van de AV-knoop aan de SA-knoop of aan een andere atriumpacemaker via de ritmische excitatie van het atrium die (eveneens) elektrotonisch de AV-knoop beïnvloedt en zo fase 4 sneller doet verlopen (zie figuur 3). De AV-knoop is omgeven door atriummyocard, dus fysische beletsels voor dit mechanisme lijken niet aanwezig. Entrainment van de AV-knoop-pacemaker zorgt ervoor dat tijdens sinusritme de AV-knoop de SA-knoop volgt.

Indien onder invloed van het autonome zenuwstelsel de SA-knoop sneller of langzamer gaat vuren, zal onder invloed van datzelfde autonome zenuwstelsel de inherente frequentie van de AV-knoop-pacemaker zich wijzigen, waardoor de AV-knoop snellere en langzamere sinusfrequenties kan blijven volgen.

De AV-knoop tijdens atriumfibrilleren. Hoewel de pacemakereigenschappen van de AV-knoop reeds lang bekend zijn, worden de AV-coördinatie en de protectie van de kamers tegen hoge atriumfrequenties aan andere elektro-fysiologische mechanismen toegeschreven. Om echter het anterograde block tijdens atriumfibrilleren en prikkelen op de rechter kamer te verklaren (zie figuur 4), evenals overigens het optreden van een compensatoire pauze na kamerextrasystolen³⁴ tijdens atriumfibrilleren, zou men rekening kunnen houden met de mogelijkheid dat ook tijdens atriumfibrilleren de AV-knoop functioneert als een (onbeschermd) pacemaker. Zonder prikkelen op de rechter kamer wordt de diastolische depolarisatie van de pacemakercellen vertraagd of versneld, al naar gelang de aard van de elektrotonische beïnvloeding vanuit de fibrillerende atria (figuur 5). Elektrotonische



FIGUUR 5. Hypothetisch gedrag van de AV-nodale pacemaker tijdens atriumfibrilleren. Iedere atriumimpuls is weergegeven als een pijl. De beïnvloeding van de diastolische depolarisatie (fase 4) is afhankelijk van de sterkte en richting van iedere atriumimpuls en de afstand tussen twee (of meer?) atriumimpulsen. Door het erratische elektrische gedrag van de atria tijdens atriumfibrilleren wordt fase 4 onvoorspelbaar beïnvloed. Zo kan men zich het ontstaan denken van een irregulair kamerritme tijdens atriumfibrilleren. (Met toestemming van de uitgever overgenomen uit: Meijler FL, Fisch C.)²⁹

beïnvloeding van een pacemaker is aangetoond door o.a. Antzelevitch, Jalife en Moe bij een parasystolische focus.^{27,35} Wij nemen aan dat tijdens het stimuleren van de ventrikels retrograde geleiding optreedt via het Purkinje-Hissysteem naar de AV-knoop. De pacemakercellen worden nu geactiveerd door de uit de kamer afkomstige excitatie en verliezen daardoor hun pacemakerfunctie. Men denkt hierbij aan overdrive suppression. Overdrive omdat er sneller gestimuleerd wordt dan de inherente frequentie van de pacemaker, en suppression omdat de diastolische depolarisatie wordt onderdrukt. De pacemakercel verliest zijn pacemakereigenschappen.²⁴ Teruggeleiding is niet mogelijk, omdat de atria fibrilleren en daardoor voortdurend refractair zijn.

Door aan te nemen dat tijdens atriumfibrilleren de AV-knoop een elektrotonisch gemoduleerde pacemaker is, kan zowel het sterk irregulaire ('random') kamerritme als het anterograde block tijdens het stimuleren van de kamers ongedwongen worden verklaard. Volgens deze redenering vindt er tijdens atriumfibrilleren geen transport van atriumimpulsen naar de kamers plaats. De erratische atrium-excitatie bewerkstelligt elektrotonische modulatie van de diastolische depolarisatie van de AV-nodale pacemakercellen.^{29,36}

BESCHOUWING

Keren wij terug naar de vergelijking van de AV-knoop met het spoorwegstation, dan betekent de thans geformuleerde hypothese dat tijdens sinusritme de reizigers met de ene trein aankomen en met een andere trein vertrekken. De reizigers moeten overstappen. Er is dan geen sprake meer van continuïteit, maar de aankomst van de ene trein betekent het signaal voor de andere trein om te vertrekken. Het heeft weinig zin deze vergelijking verder door te trekken, ook al kunnen met dit model vele,

zo niet alle functies van de AV-knoop worden gesymboliseerd. Bij atriumfibrilleren bijvoorbeeld, is het vertrek van de treinen van het station afhankelijk van een onvoorspelbaar reizigersaanbod.

Alle AV-knoopfuncties en -eigenschappen kunnen dus onder de noemer van basale pacemaker-eigenschappen worden gebracht. Hoewel tot nu toe het sluitende bewijs ontbreekt, kunnen van deze hypothese wellicht impulsen (!) uitgaan die het AV-knooponderzoek nieuw, althans ander leven inblazen.²⁹ Voor de wel geaccepteerde werkingsmechanismen van de AV-knoop ontbreekt eveneens een sluitende bewijsvoering. Geleiding door de AV-knoop, zoals algemeen wordt aangenomen, is nooit als zodanig aangetoond, zodat twijfel daaraan niet ongerechtvaardigd is.

Conclusie. Als nieuwe hypothese stellen wij dat de AV-knoop als een onbeschermd pacemaker functioneert. Hiermee kunnen de meeste, zo niet alle, fysiologische en pathofysiologische eigenschappen van de AV-knoop ongedwongen worden verklaard, alsmede de relatief korte PR-tijd bij grote zoogdieren. Nader onderzoek is nodig om deze hypothese op haar (on)geldigheid te toetsen.

Dit onderzoek werd verricht met steun van de Wijnand M. Pon Stichting te Leusden.

Met dank aan dr. A.N.E. Zimmerman, Middelburg, voor zijn hulp met de figuren.

LITERATUUR

- Engelmann TW. Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzens. Pflügers Arch Ges Physiol 1894; 56: 149-202.
- Fye WB. The origin of the heart beat: a tale of frogs, jellyfish, and turtles. Circulation 1987; 76: 493-500.
- Werf T van der, Meijler FL. Behandeling van supra-ventriculaire ritmestoornissen met behulp van een artificiële (de kamer prikkelende) gangmaker. Ned Tijdschr Geneesk 1970; 114: 682-8.
- Becker AE, Anderson RH. Morphology of the human atrioventricular junction area. In: Wellens HJJ, Lie KI, Janse MJ, eds. The conduction system of the heart. Leiden: Stenfert Kroese, 1976: 263-8.
- Bigger JT, Goldreyer BN. The mechanism of supraventricular tachycardia. Circulation 1970; 42: 673-88.
- Billette J. Atrioventricular nodal activation during premature stimulation of the atrium. Am J Physiol 1987; 252 (Heart Circ Physiol 21): H163-H77.
- Billette J, Janse MJ, Capelle FJL van, Anderson RH, Touboul P, Durrer D. Cycle-length-dependent properties of AV nodal activation in rabbit hearts. Am J Physiol 1976; 231: 1129-39.
- Jack JJB, Noble D, Tsien RW. Electric current flow in excitable cells. Oxford (UK): Clarendon, 1975: 292-6.
- Mello WC de. Passive electrical properties of the atrio-ventricular node. Pflügers Arch 1977; 371: 135.
- Meijler FL, Janse MJ. Morphology and electrophysiology of the mammalian atrio-ventricular node. Physiol Rev 1988; 68: 608-47.
- West TC, Toda N. Response of the A-V node of the rabbit to stimulation of intracardiac cholinergic nerves. Circ Res 1967; 20: 18-31.
- Ikeda N, Tomaya J, Shimizu T, Kodama I, Yamada K. The role of electrical uncoupling in the genesis of atrioventricular conduction disturbance. J Mol Cell Cardiol 1980; 12: 809-26.
- Hoffman BF, Paes de Carvalho A, Mello WC de. Transmembrane potentials of single fibers of the atrioventricular node. Nature (Lond) 1958; 181: 66-7.
- Meijler FL. Atrial fibrillation: A new look at an old arrhythmia. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 391-3.
- Meijler FL, Tweel I van der. Digitalis en atriumfibrilleren anno 1985. Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 729-35.
- Bootsma BK, Hoelen AJ, Strackee J, Meijler FL. Analysis of R-R intervals in patients with atrial fibrillation at rest and during exercise. Circulation 1970; 41: 783-94.
- Langendorf R, Pick A, Katz LN. Ventricular response in atrial fibrillation: role of concealed conduction in the AV junction. Circulation 1965; 32: 69-75.
- Moore RN. Observations on concealed conduction in atrial fibrillation. Circ Res 1967; 21: 201-8.
- Langendorf R. Concealed A-V conduction: The effect of blocked impulses on the formation and conduction of subsequent impulses. Am Heart J 1948; 35: 543-52.
- Hoffman BF, Cranefield PF. The physiological basis of cardiac arrhythmias. Am J Med 1964; 37: 670-84.
- Watanabe Y, Dreifus LS. Sites of impulse formation within the atrioventricular junction of the rabbit. Circ Res 1968; 22: 717-27.
- Elizari MV, Greenspan K, Fisch C. Exposure of the canine proximal AV conducting system for electrophysiological studies. J Appl Physiol 1973; 34: 538-43.
- James TN, Isobe IH, Urthaler F. Correlative electrophysiological and anatomical studies concerning the site of the origin of escape rhythm during complete atrioventricular block in the dog. Circ Res 1979; 45: 108-19.
- Vassalle M. The relationship among cardiac pacemakers. Overdrive suppression. Circ Res 1977; 41: 269-77.
- Segers M. Les phénomènes de synchronisation au niveau du cœur. Arch Int Physiol 1946; 54: 87-106.
- Segers M, Lequime J, Denolin H. Synchronization of auricular and ventricular beats during complete heart block. Am Heart J 1947; 33: 685-91.
- Jalife J, Michaels DC. Phase-dependent interactions of cardiac pacemakers on mechanisms of control and synchronization in the heart. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac electrophysiology and cardiac arrhythmias. New York (NY): Grune and Stratton, 1985: 109-19.
- Winfree AT. When time breaks down. The three dimensional dynamics of electrochemical waves and cardiac arrhythmias. Princeton (NJ): Princeton University Press, 1987.
- Meijler FL, Fisch C. Does the atrioventricular node conduct? Br Heart J 1989 (ter perse).
- Meijler FL. De functie van de atrioventriculaire knoop versus hartgrootte van muis tot walvis. Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 1329-32.
- Wittkamp FHM, Jongste MJL de, Lie KI, Meijler FL. Effect of right ventricular pacing on ventricular rhythm during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1988; 11: 539-45.
- Tweel LH van der, Meijler FL, Capelle FJL van. Synchronization of the heart. J Appl Physiol 1973; 343: 283-7.
- Pol B van der, Mark J van der. The heart beat considered as a relaxation oscillation and an electrical model of the heart. Arch Neerl Physiol 1929; 14: 418-43.
- Pritchett ELC, Smith WM, Klein SJ, Hammill SC, Gallagher JJ. The 'compensatory pause' of atrial fibrillation. Circulation 1980; 62: 1021-5.
- Antzelevitch C, Jalife J, Moe GK. Electrotonic modulation of pacemaker activity. Further biological and mathematical observations in the behaviour of modulated parasystole. Circulation 1982; 66: 1225-32.
- Cohen RJ, Berger RD, Dushane TE. A quantitative model for the ventricular response during atrial fibrillation. IEEE Trans Biomed Eng 1983; 30: 769-81.

Aanvaard op 13 februari 1989