

RASSEGNA

Anatomia e fisiopatologia del sistema di eccitoconduzione cardiaco

I Parte: Il nodo seno atriale e la conduzione internodale*

Corrado Tomasi, Fabio Quartieri

G Ital Aritmol Cardioslim 2003;2:72-79

U.O. di Cardiologia Interventistica, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

*Testo della relazione presentata al Corso Aritmologia Clinica di base e avanzato dell'AIAC, Roma, 9-12 settembre 2002.

Anatomia

Il nodo seno atriale (NSA) è localizzato in atrio destro superiore, alla giunzione fra crista terminalis e vena cava superiore, e orientato longitudinalmente all'asse cava-cava; sulla superficie epicardica tale giunzione corrisponde al solco terminale. Di forma allungata, nell'uomo presenta larghezza media di 5-7 millimetri, e lunghezza media di 15-20 mm, ma le dimensioni sono molto variabili anche fra individui, oltre che fra specie: nell'uomo il NSA non sembra di solito coprire il segmento cava-cava, si situa in sede sottoepicardica ed è rivestito sul versante endocardico da uno strato di miofibre atriali; abbondante è il tessuto connettivo, con fibroblasti e collagene, che, in alcune specie ma non nell'uomo, sembra costituire una barriera anatomica fra la periferia del NSA e il miocardio atriale. Nell'uomo le cellule sono distribuite al centro in maniera concentrica intorno all'arteria per il nodo del seno, con ampie sovrapposizioni, mentre alla periferia sembrano orientate in modo radiale. Sono presenti numerose fibre nervose, ma non cellule gangliari, che invece sono situate all'interno di uno strato di tessuto adiposo situato vicino alla giunzione fra vene polmonari destre e atrio sinistro.

La caratterizzazione del tessuto del NSA dal punto di vista morfofunzionale è molto più difficoltosa e incerta della definizione macroscopica. Vari sono i motivi: il NSA, assieme al NAV, rappresenta il tessuto più complesso del cuore; molte osservazioni derivano dall'impiego di preparati da animale, in presenza di cospicue differenze istocitologiche specie-specifiche; il tipo di allestimento sperimentale introduce altre e più sfuggenti variabilità negli esiti dell'indagine.

Da un punto di vista strettamente istologico, i criteri per l'identificazione di un tessuto specifico di conduzione sono ancora oggi quelli stabiliti da Aschoff nel 1910:

- 1) istologia delle cellule costituenti discreta e distinguibile;
- 2) isolamento del tessuto dal miocardio circostante;
- 3) identità anatomoistologica riconoscibile in sezioni successive.

Il NSA (e per inciso anche il nodo atrioventricolare) soddisfa solo i criteri 1 e 3 di riconoscimento, ma ciò viene ritenuto sufficiente per poter usare la definizione.

Le cellule del NSA in generale sono di dimensioni

minori rispetto alle cellule atriali, da un quarto fino alla metà, e mostrano nuclei abbondanti e modesto citoplasma. Nell'uomo sono descritti due tipi cellulari, di cui in realtà solo uno è ben definibile, le cellule P, associate alla funzione pacemaker principale e presenti per lo più nel centro del NSA. L'altro tipo è invece identificato in modo indiretto, poiché possiede caratteristiche intermedie rispetto alle cellule P e a quelle del miocardio atriale, con gradi diversi di similitudine alle une o alle altre: si tratta delle cellule transizionali, che nell'uomo sono localizzate nella porzione periferica del nodo verso il tessuto atriale, e che dimostrano una transizione di caratteristiche ultrastrutturali da quelle più simili alle cellule P, paracentrali, a quelle poco diverse dalle cellule atriali, periferiche.

Le cellule P sono irregolari, di forma fusata con nucleo più addensato per la minore dimensione del citoplasma, mononucleate, con citoplasma "povero" e poco organizzato: pochi e irregolari sono i mitocondri, il reticolo sarcoplasmatico e i filamenti di miofibrille, non vi sono tubuli T e vi sono delle cavitazioni prossime alla membrana di significato incerto.

Le cellule transizionali assumono aspetti sempre più di tipo atriale andando in senso centrifugo, con un progressivo aumento delle dimensioni, una maggiore presenza e organizzazione del citoplasma, e con la comparsa e quindi l'incremento numerico dei filamenti. Non vi è accordo definitivo sulla presenza di cellule atriali al centro del NSA, considerata trascurabile da alcuni e invece significativa secondo altri studi: questo dato potrebbe avere importanti implicazioni sull'organizzazione funzionale.

Vi sono giunzioni intercellulari entro il NSA di tutte le specie, ma esse appaiono generalmente più piccole e più rarefatte rispetto a quelle rinvenibili nel tessuto atriale circostante. Esse sono molto povere nel centro del NSA e aumentano in numero andando verso la periferia. Anche l'espressione delle proteine costituenti le giunzioni sembra variare nelle diverse zone del NSA: da tale variabilità potrebbero dipendere alcune delle differenze di conduzione dell'impulso rilevate all'interno del NSA. La composizione/disposizione delle giunzioni intercellulari alla periferia sembra poter creare strati paralleli di interdigitazione funzionale con il tessuto atriale, dato che la connessione NSA-atrio risulta diretta e "aperta" da tutti i lati, in assenza di una bar-

riera anatomica vera e propria fra i due tessuti. Nel loro insieme le caratteristiche istocitologiche del NSA sono ben diverse rispetto a quelle del tessuto atriale, e parrebbero strettamente correlate a una modulazione di ruoli funzionali, come vedremo poco oltre.

Il problema morfofunzionale più intrigante è sicuramente rappresentato dalla capacità pacemaker primaria svolta dal NSA in toto, e dalla prevalenza in questo di una piccola zona centrale del NSA: a questo si rivolge la maggior parte della ricerca.

Funzione pacemaker e genesi dell'impulso

Genesi e propagazione dell'impulso

La funzione principale del NSA è la capacità di depolarizzarsi spontaneamente con frequenza e con modalità che gli consentono di guidare l'attività elettrica dell'intero cuore. Secondo una recente revisione di Boyett et al., tale complessità è strettamente correlata alla funzione, per valutare la quale occorre affrontare tre problemi elettrofisiologici basilari:

- 1) come una struttura piccola possa condurre l'attività elettrica di una massa di tessuto, l'atrio, molto maggiore, senza essere da questa soppressa;
- 2) come il NSA sia protetto dal rientro e dall'invasione dei potenziali d'azione provenienti dall'esterno;
- 3) come l'attività di pacemaker possa continuare in diverse circostanze funzionali e patologiche.

I dati disponibili sono in larga parte ottenuti dal preparato isolato di coniglio, e ci riferiremo a questi senza altre indicazioni, specificando invece quelli ricavati dall'uomo.

Come già riportato, l'attivazione in tempo reale del NSA e quindi dell'intero cuore è governata solo da una minima parte del centro del nodo, prossima alla crista terminalis, in un'area di piccole cellule fittamente stipate. È noto peraltro che embriologicamente tutte le cellule derivate dal seno venoso primitivo possiedono la capacità di depolarizzazione spontanea, persa in condizioni normali dalle cellule del miocardio contrattile e conservata dalle cellule del sistema specifico di conduzione, con un'entità che decresce andando da possi-

bilità. Spostandosi radialmente verso la periferia del NSA nelle altre direzioni possibili, si osserva un'altra variazione delle caratteristiche del PA: progressivamente vi è sia un incremento della velocità della fase 0, del valore di overshoot, e del potenziale diastolico, sia un decremento della durata del PA.

Nel NSA la complessità morfologica, ad ogni livello di organizzazione citologica e tissutale, sembra corrispondere a una funzione contraddistinta dalla molteplicità e dalla non uniformità. Il problema è correlare gli aspetti di tale estrema varietà in modelli unitari. Secondo l'ipotesi prevalente, detta del "gradiente", la multiformità morfologica e la variabilità funzionale assumerebbero un orientamento preciso e distinguibile, conferendo alle proprietà elettrofisiologiche maggiori del NSA una direzione spaziale dal centro alla periferia del nodo e di qui all'atrio. Questo modello è stato proposto come meccanismo basilare della struttura e della funzione del NSA. Ne considereremo alcuni esempi. Circa le caratteristiche ultrastrutturali delle cellule del NSA (dimensioni, organizzazione subcellulare, tipo e composizione delle giunzioni intercellulari), è stato proposto che la loro distribuzione secondo un gradiente spaziale riduca la possibilità di penetrazione entro il nodo dell'attività elettrica sovrachante prodotta dalla massa del tessuto atriale, preservando il governo elettrico del NSA e dell'intero atrio svolto da un gruppo relativamente minuscolo di cellule.

A proposito della propagazione dell'impulso, il modello del gradiente prevederebbe che il fronte d'onda arrivi alla crista terminalis e quindi al tessuto atriale come un fronte ampio, riducendo la possibilità di una soppressione da parte dell'atrio, e che la zona di blocco possa prevenire fenomeni di rientro dei potenziali di azione esterni al NSA. Il risultato di tutte le modulazioni regionali del potenziale d'azione sarebbe un gradiente di depolarizzazione dal centro alla periferia, e della ripolarizzazione in senso inverso. Similmente ad altre sedi del cuore, quali fibre del Purkinje nei confronti del miocardio ventricolare, crista terminalis verso auricola, questo meccanismo di gradiente del potenziale d'azione, che assume nell'organo intero una chiara direzione spaziale dall'alto in basso, sembra poter proteggere contro fenomeni di rientro.

All'ipotesi del gradiente si contrappone l'ipotesi del "mosaico", peraltro limitata all'attività pacemaker. Se-

condo questa le variazioni dell'attività pacemaker e della morfologia del PA nelle varie zone non sarebbero basate sulle differenze strutturali fra le cellule del NSA, ma piuttosto sulla quantità di cellule atriali interpolate che determinerebbe la minore o maggiore similitudine delle proprietà regionali con quelle del tessuto atriale.

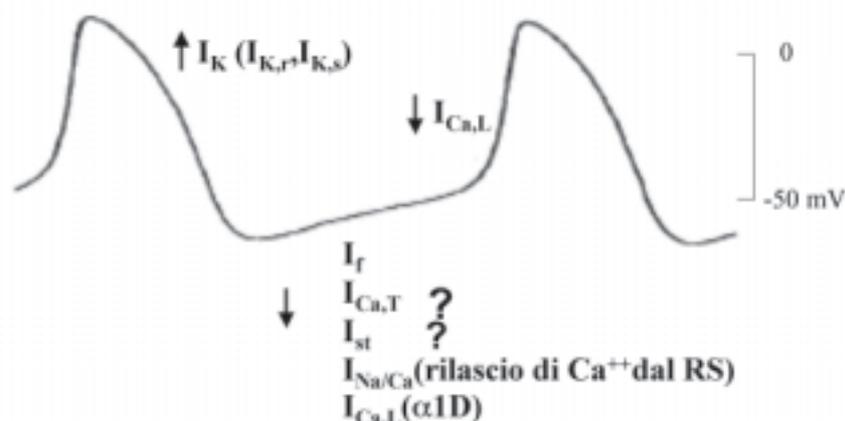
Correnti ioniche transmembrana

La stessa ipotesi del gradiente è stata proposta anche per quanto riguarda l'organizzazione delle correnti ioniche.

È accettato da tempo che la capacità di depolarizzazione spontanea sia relata a un'instabilità del potenziale di riposo, a sua volta causata dall'attività delle correnti ioniche transmembrana. Peraltro, pur in presenza di molte evidenze sperimentali, e quasi parallelamente all'incremento delle conoscenze specifiche, si riscontra una crescente difficoltà di integrazione dei dati entro un modello unitario delle attività transmembrana – fatto per il quale si è parlato recentemente di un "Labirinto del meccanismo pacemaker del NSA". Al di là della documentazione sul singolo movimento ionico, per cui si rimanda alle trattazioni specialistiche, è utile schematizzare le problematiche elettrofisiologiche di base che sono sul campo.

Le proprietà del potenziale pacemaker del NSA sono legate all'attività di più correnti ioniche, tempo- e voltaggio-dipendenti, che si correlano tra loro su una base di correnti di fondo, e che vengono espresse in modo differenziato nelle diverse zone del NSA (Figura 2). Le più conosciute sono:

- 1) la corrente di rettifica ritardata iK^+r , e in particolare quella definita rapida, che è corrente in uscita e ripolarizzante, la cui riduzione alla fine della fase 3 e nella fase 4 del potenziale d'azione rende possibile la depolarizzazione diastolica, di cui sembra la principale responsabile; è più rappresentata alla periferia del NSA, ma il suo blocco determina anche nel centro del nodo l'abolizione della genesi del PA;
- 2) corrente in entrata iCa^{++L} , lenta, importante nella genesi e nella fase di ascesa del potenziale d'azione dell'area centrale del NSA; la sua abolizione blocca la fase 0 nella zona centrale del NSA, ma non nelle aree periferiche; è caratterizzata da un tempo di riattivazione prolungato, ed è presumibilmente respon-



Rappresentazione di due PA delle cellule pacemaker del NSA. Correnti ioniche transmembrana e loro fase temporale di intervento nel meccanismo della depolarizzazione diastolica. La freccia ↓ indica correnti in ingresso (depolarizzanti), la freccia ↑ indica correnti in uscita (ripolarizzanti). La depolarizzazione del PM necessita della disattivazione delle correnti in uscita e dell'attivazione delle correnti in ingresso. Il punto interrogativo indica l'incertezza sul ruolo svolto (si veda il testo per le abbreviazioni). (Modificata da Kodama I.⁸)

FIGURA 2

sabile dei minori valori di potenziale soglia e di velocità di fase 0 al centro del NSA; il suo ruolo nella depolarizzazione spontanea, considerato trascurabile fino a poco tempo fa per la bassa negatività del potenziale di membrana cui la corrente si attiva, è stato rivalutato dopo l'identificazione di una frazione del canale, cosiddetta *voltage-gated-L type Ca⁺⁺ channel*, caratterizzata da un'attivazione a maggiore negatività e da una più lenta inattivazione: tale subcorrente potrebbe avere un ruolo nella depolarizzazione diastolica delle cellule pacemaker, soprattutto in condizioni particolari;

- 3) corrente *iNa⁺⁺*, di sodio in entrata, omologa della corrente *iCa⁺⁺L* nella periferia del NSA, è responsabile dei maggiori valori di potenziale soglia e di velocità di ascesa del potenziale d'azione qui rilevabili; il suo blocco non abolisce il potenziale d'azione nel centro del NSA, e neppure alla periferia, presumibilmente per un'azione vicariante qui svolta dalla corrente *iCa⁺⁺L* in assenza di *iNa⁺⁺*;
- 4) corrente *ito*, importante nella ripolarizzazione precoce delle cellule contrattili del miocardio atriale e ventricolare, è presente nel NSA in prevalenza alla periferia e nella zona inferiore; il suo blocco deter-

mina un prolungamento della durata del potenziale d'azione;

- 5) corrente *if*, di sodio in entrata, di significato ancora controverso: secondo alcuni interverrebbe con un ruolo secondario nel potenziale pacemaker, a un livello tardivo nella pendenza di depolarizzazione diastolica nelle zone periferiche del NSA; poiché viene attivata dall'iperpolarizzazione, maggiore sarebbe la sua importanza nell'agire come protezione sulle zone centrali verso l'influenza iperpolarizzante del muscolo atriale; è stato anche supposto che medi il controllo della frequenza di depolarizzazione da parte del sistema nervoso autonomo.

Altre due correnti sono state più recentemente ipotizzate, di significato ancora da definire:

- 6) la corrente *ist*, in entrata di sodio, attivata da valori intermedi di potenziale a riposo fra il massimo e la soglia: secondo alcuni è solo una frazione di un'altra corrente di Ca⁺⁺, secondo altri è importante nella genesi dell'attività pacemaker;
- 7) corrente di Ca⁺⁺ rilasciato dal sarcolemma; secondo alcuni studi potrebbe avere un ruolo importante nella determinazione dello spostamento del potenziale

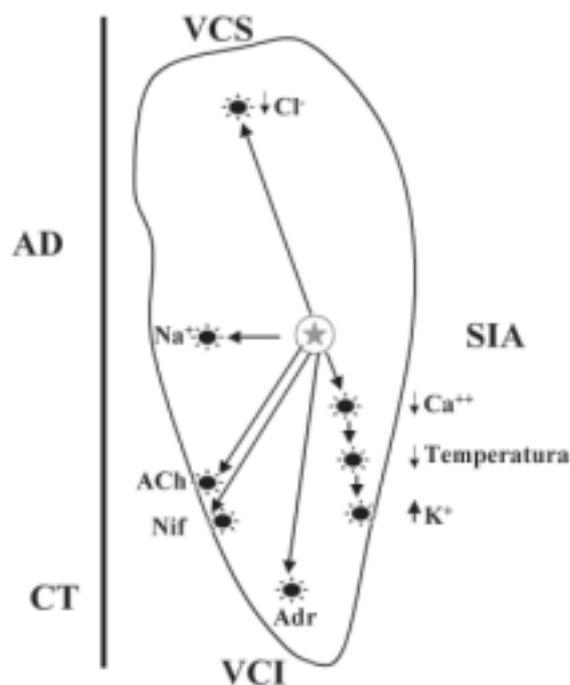
verso la soglia di eccitazione, probabilmente attraverso la stimolazione di un altro canale, $iNa^{++}-Ca^{++}$, nonché nel mediare gli effetti della stimolazione adrenergica sul potenziale d'azione.

È importante sottolineare che l'insieme di queste correnti non sembra rappresentato uniformemente in tutte le zone del NSA. Secondo l'ipotesi del gradiente, esse sarebbero organizzate a livello regionale in modo da differenziare, far prevalere e supportare il pacemaker principale del NSA, mantenendo di pari passo la possibilità di un'adeguata attività pacemaker in diverse condizioni fisiologiche e patologiche.

Pacemaker shift

Anche a prescindere dall'ipotesi del gradiente, l'organizzazione funzionale del NSA trova una sua espres-

sione tipica nel fenomeno del *pacemaker shift* o spostamento della capacità pacemaker primaria all'interno del NSA. Questo fenomeno interviene a spiegare come l'attività di pacemaker possa continuare in diverse circostanze funzionali e patologiche. L'origine del potenziale d'azione prevalente all'interno del NSA è dinamica e variabile momento per momento. È noto che l'onda P sull'ECG di superficie nell'uomo vari spontaneamente e in molte condizioni fisiologiche, esprimendo probabilmente una diversa origine dell'attivazione dell'atrio, cioè una diversa localizzazione del punto di uscita prevalente dal NSA. È stato ipotizzato che la modificazione del punto di uscita principale dal NSA corrisponda a un cambiamento del pacemaker principale al suo interno. Il *pacemaker shift* è stato dimostrato sperimentalmente in seguito a un ampio spettro di stimoli: vagale e simpatico, farmaci calcio-antagonisti, modificazioni di temperatura, modificazioni della concentrazione locale di elettroliti; è stata costruita anche una



Schema riassuntivo dello spostamento del pacemaker principale (*pacemaker shift*) all'interno del NSA in seguito a modificazioni dei transienti ionici, a stimolazione colinergica ed adrenergica e ad azione di farmaci. VCS, vena cava superiore; VCI, vena cava inferiore; AD, atrio destro; CT, cresta terminale; SIA, setto interatriale; Adr, adrenalina; ACh, acetilcolina; Nif, nifedipina. (Modificata da Boyett MR.⁴)

FIGURA 3

mappa degli spostamenti in rapporto al tipo di stimolo adottato (Figura 3). I meccanismi che ne stanno alla base sembrano essere di tipo ionico, legati alla presenza di correnti differenziate in termini quantitativi e qualitativi fra le diverse zone del NSA: il modello della non-uniformità si ripropone dunque come modello sistematico unitario alla base delle funzioni del NSA. Comunque determinato, vi è ampio accordo sul significato finalistico del *pacemaker shift*: esso rappresenta un sistema di *back-up* mirato alla preservazione della funzione pacemaker in molte situazioni possibili.

Sistema nervoso autonomo e NSA

L'azione del sistema nervoso autonomo (SNA) sembra presentare variazioni regionali riconducibili, secondo l'ipotesi prevalente, al modello del gradiente. Il SNA eserciterebbe il proprio controllo sulla funzione del NSA soprattutto attraverso una modulazione delle correnti ioniche, traducendosi, a livello dell'elettrofisiologia di membrana, schematicamente in variazioni di tre fasi del PA: la velocità-frequenza della depolarizzazione diastolica, la polarizzazione diastolica e l'innesco del PA.

Più noto è l'effetto del vago-parasimpatico che comporterebbe, nel preparato animale isolato: rallentamento della frequenza di depolarizzazione diastolica, da cui deriva l'effetto cronotropo negativo; iperpolarizzazione diastolica; aumento della soglia (cioè innesco del PA a valori più bassi di negatività); accorciamento del PA.

Sebbene genericamente di segno opposto, gli effetti del sistema simpatico sul NSA sono meno noti. Anche il più conosciuto, l'incremento del cronotropismo del NSA ottenuto attraverso l'incremento della velocità-frequenza di depolarizzazione spontanea, appare dipendere da complesse integrazioni fra diverso tipo di effetto adrenergico (stimolazione dalle terminazioni nervose o da catecolamine circolanti), dalla zona del NSA su cui l'effettore agisce e dal tipo di allestimento sperimentale, cui vanno probabilmente aggiunte, nel vivente, la quantità/qualità e la fase temporale della concomitante attività parasimpatica. Fra i due sistemi, infatti, a prevalere sembra essere il parasimpatico. Per spiegare ciò sono state proposte diverse teorie: capacità di reclutare più canali del potassio quiescenti nella zona centrale del NSA; influenza reciproca di effetti diversificati nelle zone del NSA; supporto dell'effetto

colinergico sul pacemaker da parte dell'attivazione parasimpatica nel miocardio atriale, che sosterebbe nel tempo i meccanismi ionici condizionati dal vago.

Il tentativo di estrapolazione clinica dei dati sperimentali sull'essere vivente integro, e in particolare sull'uomo, resta comunque sempre difficile e incerto. Ciò non solo per i limiti intrinseci della ricerca di base, ma anche perché pare che nel vivente entrino in gioco altri meccanismi di controllo e modulazione, quali ad esempio: le influenze di mediatori ormonali con effetto endocrino e paracrino; le interazioni voltaggio-dipendenti fra cellule; le modalità di propagazione dell'impulso entro il NSA; gli effetti dei canali ionici attivati dalle variazioni di pressione intratriale o della pressione entro l'arteria del nodo del seno.

Conclusioni

Dopo questa rapida rassegna sugli aspetti generali della morfologia e della funzione del NSA, in riferimento ai tre problemi basilari dell'elettrofisiologia del NSA riportati all'inizio, possiamo schematicamente riassumere le principali spiegazioni proposte:

- 1) il PM del NSA non è soppresso dall'attività elettrica del circostante muscolo atriale grazie a vari meccanismi: posizione centrale del PM primario nel NSA, basso accoppiamento elettrico intercellulare nelle zone centrali, prevalenza dei canali ionici del sodio alla periferia, ampia interdigitazione alla periferia fra NSA e atrio, zona di blocco della conduzione a ridosso del PM primario, gradiente della durata del PA dal PM primario al NSA circostante e di qui all'atrio, legato alla distribuzione non uniforme delle correnti ioniche;
- 2) il PM del NSA conduce elettricamente il muscolo atriale grazie a vari meccanismi: maggiori accoppiamenti elettrici intercellulari alla periferia, ampia interdigitazione alla periferia fra NSA e atrio, ampio fronte d'onda dal NSA all'atrio, modulazione dei canali ionici con prevalenza delle correnti del sodio alla periferia;
- 3) il PM mantiene il controllo in diverse condizioni fisiologiche e patologiche perché più aree nel NSA, dotate di diverse caratteristiche elettrofisiologiche e diverse posizioni funzionali, possono assumere funzione sussidiaria (*PM shift*).

TRATTI INTERNODALI

I tratti internodali di Thorel, Bachmann e Wenckebach, descritti dapprima nell'animale e quindi ipotizzati nell'uomo, non hanno a tutt'oggi soddisfatto alcuno dei criteri anatomici di Aschoff sul tessuto specializzato.

Tuttavia la presenza di tali vie di conduzione trova una sua base nello studio dell'elettrofisiologia, laddove è stata descritta una conduzione preferenziale dell'impulso lungo percorsi che, almeno in larga parte, corrispondono ai tratti internodali classici. Nell'uomo è da tempo nota una distribuzione dell'attivazione dell'atrio destro verso il nodo AV che sembrerebbe seguire una via anteriore, che corrisponde per un ampio tratto a quella descritta da Bachmann nel cane, e una posteriore lungo la cresta terminale e attraverso seno coronarico e anello tricuspideale. La proposta anatomica classica per i tre tratti internodali prevede il seguente decorso:

- per quello anteriore: dalla parte superiore NSA verso sinistra e successiva dicotomizzazione: un ramo raggiunge la faccia dorsale della cresta interatriale per ramificarsi sopra l'atrio sx, e corrisponderebbe al fascio di Bachmann; l'altro ramo si curva sul setto interatriale verso la regione del nodo AV;
- per il tratto internodale medio (corrispondente a quello di Wenckebach): dalla parte postero-dorsale del NSA, incrociando il setto interatriale per arrivare al NAV;
- per il tratto internodale posteriore: dall'estremità distale del NSA, decorrendo lungo la cresta terminale, per arrivare al NAV.

L'anatomia tissutale e la caratterizzazione citologica delle cellule dei fasci restano ancora non ben definite, malgrado osservazioni di immunocitochimica che avrebbero individuato cellule con caratteristiche particolari, sparse però e non organizzate in fasci. Diverso è il livello di definizione funzionale. Recentemente, con l'impiego di mappaggio elettroanatomico endocardico mediante cateterismo cardiaco nell'uomo sano vivente in condizioni normali, è stato evidenziato un decorso dell'attivazione fisiologica interatriale da destra verso sinistra tale da seguire anteriormente quella via descritta da Bachmann; attraverso questo percorso si realizzerebbe la maggior parte dell'attivazione dell'atrio sinistro valutata a livello endocardico.

Circa la natura elettrofisiologica di vie tissutali con caratteristiche di conduzione specifiche o simili, l'ipotesi attuale è un aggiornamento dei rilievi di Bachmann: la conduzione preferenziale in questi tratti sarebbe legata all'allineamento delle cellule, originariamente descritto come organizzazione parallela delle miofibre, e oggi spiegata sulla base di un allineamento anisotropo che incanala la trasmissione dell'impulso in maniera più veloce e apparentemente ordinata.

Bibliografia

1. James TN, Sherf L, Fine G, et al. Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog. *Circulation* 1966;34:139-163.
2. Hayashi S. Electron microscopy of the heart conduction system of the dog. *Arch Histol Jpn* 1971;33:67-86.
3. Anderson RH, Ho SY. The architecture of the sinus node, the atrioventricular conduction axis, and the internodal atrial myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1223-1248.
4. Boyett MR, Honjo H, Kodama I. The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure. *Cardiovasc Res* 2000;47:658-687.
5. Verheijck EE, Wessel A, van Ginneken ACG, et al. Distribution of atrial and nodal cells within rabbit sinoatrial node. Models of sinoatrial transition. *Circulation* 1998;97:1623-1631.
6. Masson-Pèvet MA, Bleeker WK, Gros D. The plasma membrane of leading pacemaker cells in the rabbit sinus node: a quantitative ultrastructural analysis. *Circ Res* 1979;45:621-629.
7. Joyner RW, van Capelle FJL. Propagation through electrically coupled cells: how a small SA node drives a large atrium. *Biophys J* 1986;50:1157-1164.
8. Kodama I, Honjo H, Boyett MR. Are we lost in the labyrinth of the sinoatrial node pacemaker mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiology* 2002;13:1303-1305.
9. Rudy Y. Ionic mechanisms of cardiac electrical activity. In: Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology*, 3rd edition. WB Saunders Publ, 2000;257-264.
10. Shuessler RB, Boineau JP, Saffitz JE, et al. Cellular mechanisms of sinoatrial activity. In: Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology*, 3rd edition. WB Saunders Publ, 2000;187-195.
11. Boyett MR, Honjo H, Yamamoto M, et al. A downward gradient in action potential duration along the conduction path in and around the sinoatrial node. *Am J Physiol* 1999;276:H686-H698.
12. De Ponti R, Ho SY, Salerno-Uriarte JA, et al. Electroanatomic analysis of sinus impulse propagation in normal human atria. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1-10.

Indirizzo per la corrispondenza

Corrado Tomasi
U.O. Cardiologia Interventistica
Ospedale Santa Maria Nuova
Viale Risorgimento, 80
42100 Reggio Emilia
Tel.: 0522/296574
Fax: 0522/296288
E-mail: tomasi.corrado@asmn.re.it