

RASSEGNA

# Anatomia e fisiopatologia del sistema di eccitoconduzione cardiaco

## Il Parte: Il sistema di conduzione atrioventricolare\*

Corrado Tomasi, Fabio Quartieri

G Ital Aritmol Cardioslim 2003;3:141-151

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

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

Il sistema di conduzione atrioventricolare è rappresentato dalla giunzione atrioventricolare propriamente detta, comprendente il nodo AV e gli approcci circostanti, dal fascio di His, dalle branche destra e sinistra e dalla loro continuazione nella rete del Purkinje. Ancora non vi è accordo sulla definizione dei limiti anatomici e di molte prerogative funzionali fra le varie parti del sistema, come si discuterà più oltre.

Al sistema di conduzione atrioventricolare sono attribuite le funzioni di:

1. *Connessione elettrica fra atri e ventricoli*, altrimenti separati dal trigono fibroso che li isola elettricamente.
2. *Rallentamento della conduzione* a livello della giunzione AV, seguita da una *conduzione rapida ai ventricoli*, a livello di branche e rete, garantendo così la coordinazione dei tempi dell'eccitazione e della meccanica cardiaca.
3. *Protezione elettrica del ventricolo*.
4. *Attività di pacemaker sussidiario* in caso di malfunzione del primo fisiologico pacemaker, il nodo seno-atriale.

## Anatomia della giunzione AV

La prima descrizione completa del nodo AV risale a Tawara nel 1906. Il suo valore non è puramente storico: alcune assunzioni mantengono la loro validità anche oggi, fornendo supporto alle più recenti scoperte in tema fisiopatologico.

Tawara utilizzò il termine nodo per identificare una rete di cellule muscolari istologicamente distinte, compatte e di forma fusata, a sede anteriore ed estesa dalla base del setto atriale al colletto fibroso atrioventricolare, localizzata sotto un sottile strato di muscolatura atriale, appena anteriormente all'ostio del seno coronarico e superiormente all'inserzione della cuspidе settale della valvola tricuspide. In prossimità del colletto del trigono fibroso atrioventricolare, la struttura si fa penetrante per poi ramificarsi sui versanti del setto interventricolare per formare il reticolo delle fibre di Purkinje. Il nodo descritto da Tawara corrisponde al nodo compatto della attuale terminologia; esso è circondato da cellule definite transizionali, che sembrano costituirlo raggruppandosi, e si continua nel fascio definito penetrante. Queste strutture rappresentano un asse continuo di giunzione fra atri e ventricoli, e sono situate entro il

cosiddetto triangolo di Koch, una regione anatomica di grande rilievo elettrofisiologico. Il triangolo di Koch è demarcato per il lato posteriore da una prominenza fibrosa che si continua dalla valvola della vena cava inferiore, denominata tendine di Todaro, per il lato anteriore dalla linea di inserzione del lembo settale della tricuspide, per la base dall'ostio del seno coronario. Altri elementi anatomici descrittivi del triangolo di Koch sono i due istmi della base: uno settale, tra il margine anteriore dell'ostio del seno coronario e l'inserzione del lembo settale della valvola tricuspide, e uno inferiore, delimitato dall'ostio della vena cava inferiore e dal piano d'inserzione della valvola tricuspide. Completa la caratterizzazione morfologica del triangolo di Koch il suo apice, costituito dalla componente atrioventricolare del setto membranoso.

Gli approcci atriali al nodo entro e attorno al triangolo di Koch sono ritenuti essenziali nel determinare le maggiori caratteristiche funzionali della giunzione. Sostanzialmente tali approcci sono raggruppati in due tipi: superiori (o anteriori) e inferiori (o posteriori), a loro volta descrivibili in destri e sinistri. Le cellule degli approcci risultano molto variabili sia come forma e dimensione, sia come orientamento e organizzazione, suggerendo che il loro ruolo non è di semplice "cavo di connessione" fra l'atrio e il nodo AV. È stato proposto che il tipo di organizzazione prevalente nelle fibre degli approcci caratterizzi determinate zone, e in particolare due aree di grande rilievo funzionale: l'area posteriore, fra tricuspide e seno coronario, che è considerata primariamente correlata alla cosiddetta via lenta della giunzione atrioventricolare; e l'area dell'apice del triangolo di Koch, ove vi è una sovrapposizione di cellule del miocardio atriale ordinario provenienti dal margine anteriore della fossa ovale ed estese anteriormente fino al vestibolo della tricuspide: si ritiene che questa zona corrisponda alla cosiddetta via rapida della giunzione atrioventricolare.

Istologicamente, la caratteristica strutturale preminente del nodo AV dell'uomo è rappresentata dall'organizzazione cellulare attorno all'arteria del NAV, la quale spesso è situata eccentricamente e può essere doppia; nell'uomo origina nel 90% dei casi dalla coronaria destra, nel 10% dei casi dalla circonflessa, in caso di dominanza sinistra. Il circolo collaterale è ricco, ed è alimentato dalla discendente anteriore tramite i rami

perforanti settali. Le fibre del nodo e delle strutture vicine sono organizzate in tralci lassi, più irregolari nelle porzioni centrali e nelle zone di transizione verso l'atrio e le strutture venose, più compatte e regolari verso il fascio comune di His, con diramazioni in più direzioni. La rete del tessuto connettivo non è molto estesa anche se aumenta con l'età.

Dal punto di vista ultrastrutturale le cellule nodali si presentano di dimensioni minori rispetto alle cellule atriali e a quelle del Purkinje, con miofibrille disposte irregolarmente e di aspetto interrotto, mitocondri distribuiti irregolarmente, reticolo sarcoplasmatico poco organizzato, assenza di tubuli T. Vi sono numerosi sinusoidi venosi e numerose fibre nervose.

Variamente intercalate si trovano cellule transizionali, con caratteristiche di vario grado intermedie fra le cellule nodali più tipiche e le cellule atriali, disposte in una specie di guscio in più strati che circonda il nodo profondo o compatto, il cui strato più sottile è rivolto verso la parte posteroinferiore. Le cellule transizionali costituiscono anche gli approcci atriali al nodo AV, con caratteri istologici e citologici molto variabili, venendo a distribuirsi in tralci o proiezioni estesi fino al vestibolo della tricuspide, all'ostio del seno coronario e al residuo di Eustachio. Pure il nodo compatto presenta almeno due estensioni verso le inserzioni della valvola mitrale e tricuspide, sempre avvolte da cellule transizionali. Quindi su tutti i lati il nodo compatto è circondato da cellule transizionali, che si connettono direttamente al tessuto atriale, senza altre interposizioni. In ogni parte della giunzione il tessuto collagene ed elastico è ben rappresentato, con gradi diversi di fibrosi e quantità variabile di tessuto adiposo: anche queste componenti connettivali contribuiscono alle proprietà dell'organizzazione funzionale.

## Organizzazione morfofunzionale dell'asse di conduzione AV

Il limite *anatomico* del nodo atrioventricolare è identificato ancora oggi come proposto dal Tawara, cioè sulla base del criterio anatomico della penetrazione entro il corpo fibroso centrale. Dalla conferma delle originali descrizioni, a livello di anatomia generale oggi vengono distinte due parti nell'asse conduttivo atrioventricolare: una parte atriale, la rete cellulare che di-

viene nodo compatto, e una parte ventricolare, la divisione del fascio penetrante nelle branche e la rete di Purkinje.

Esistono peraltro ancora molte divergenze circa altri aspetti dell'organizzazione della giunzione AV, quali l'identità della connessione penetrante fra nodo e fascio di His divisionale e la natura e i confini degli approcci atriali al nodo AV. Il problema non è solo accademico, date le implicazioni funzionali.

Sono stati proposti due modelli di organizzazione della giunzione AV, che presentano sia discordanze ciascuno al proprio interno sia vari punti di contatto fra loro: uno morfologico e uno fisiologico.

Il primo, anatomico, si basa sul soddisfacimento dei requisiti istologici per la definizione di "tessuto di conduzione specializzato", che sono ancora oggi quelli fissati da Aschoff, già menzionati a proposito del nodo senoatriale: istologia discreta e distinguibile delle cellule costituenti; identificabilità anatomoistologica del tratto di conduzione in sezioni seriate consecutive del tessuto; isolamento delle cellule del fascio da parte del tessuto fibroso circostante. Dal punto di penetrazione del nodo nel corpo fibroso centrale, dove diviene fascio penetrante e poi predivisionale, fino alle diramazioni della rete di Purkinje, la parte ventricolare dell'asse atrioventricolare soddisfa tutti e tre i criteri anatomici, e quindi possiede una precisa identità di tessuto specifico di conduzione. Il nodo atrioventricolare, invece, presenterebbe solo due dei tre caratteri: le cellule sono morfologicamente distinte, ed è possibile identificare la struttura tissutale in consecutive sezioni, ma esistono connessioni fra le cellule specifiche e quelle del miocardio atriale, ed esistono forme cellulari intermedie fra i due tipi, le cellule di transizione. I confini del nodo compatto non sono precisi, né dal punto di vista istologico né da quello anatomico, e sono ancora più sfumati i confini degli approcci atriali al NAV. Il fascio penetrante apparterebbe alla parte ventricolare dell'asse, gli approcci avrebbero fisionomia non ben precisata, ma sarebbe in questi riconoscibile una natura multistrato, senza una possibile univoca caratterizzazione citologica o morfofunzionale.

Secondo il modello fisiologico, invece, basandosi sulla presenza di proprietà elettrofisiologiche comuni, la giunzione atrioventricolare propriamente detta sarebbe composta di una struttura estesa al nodo com-

patto, alla branca penetrante, alle estensioni perinodali, cioè agli approcci atriali al NAV verso gli osti venosi e le loro valvole, verso il setto interatriale e membranoso e verso gli anelli valvolari atrioventricolari. Alla base di questo modello organizzativo stanno diversi rilievi.

Nel coniglio sarebbero state recentemente identificate tre popolazioni di cellule transizionali, aventi localizzazioni funzionalmente distinte: media, posteriore e anteriore, ciascuna delle quali fornirebbe una sorgente di attivazione per il nodo AV compatto. Quella posteriore produrrebbe la corrente più importante nel determinare la refrattarietà del NAV del coniglio, che peraltro nell'uomo potrebbe essere controllata più dalla popolazione anteriore – sebbene le differenze possano essere il risultato di artefatti sperimentali. Ne uscirebbe comunque un'articolazione di ruoli delle diverse popolazioni perinodali nel determinare la refrattarietà del NAV. La popolazione media, che sarebbe quella nodale profonda, rappresenta forse nell'uomo la responsabile del più lungo periodo refrattario effettivo, con sommazione di effetti rispetto alla popolazione anteriore, ma di per sé sarebbe poco potente, e aiuterebbe poco la conduzione intranodale.

Questi dati supportano un modello organizzativo di giunzione basato sull'elettrofisiologia e divisa in tre zone: la zona transizionale, degli approcci al NAV; la zona medionodale, del NAV compatto; e la zona del basso nodo, verso il fascio penetrante. Fondamentale per tale modello sarebbe la correlazione fra tre tipi principali di comportamento elettrofisiologico e di aspetto del potenziale d'azione monofasico (PA), identificati mediante l'impiego di registrazioni di potenziali transmembrana con microelettrodi da nodo di coniglio, e tre morfologie cellulari distinte rinvenute nella giunzione atrioventricolare. Tali tipi sono definiti: AN, che caratterizzerebbe le cellule atrionodali-transizionali; N, per le cellule nodali; e NH, proprio delle cellule nodo-hisiane. Tuttavia, mentre i tipi elettrofisiologici sono stati chiaramente identificati, la corrispondenza con cellule e strutture tissutali è ancora controversa. Dai cuori isolati di coniglio è stato osservato che due popolazioni di miociti isolati dal NAV, di forma allungata o ovoidale, presenterebbero aspetto del PA definibile rispettivamente di tipo AH ed N, e che tale caratterizzazione elettrofisiologica sarebbe associata a una diversa distribuzione dei canali ionici transmembrana, in particolare delle

correnti *I<sub>na</sub>*, *I<sub>to</sub>* e *I<sub>f</sub>*, coinvolte nella determinazione dell'aspetto veloce o lento del PA. In contrasto, in altri lavori è stato osservato che i PA "tipici" del nodo AV, i cosiddetti N, sono registrabili in un'area molto più ampia rispetto al nodo compatto, e che tale area di rilevazione sarebbe responsabile di una quota essenziale del ritardo atrio-his, corrisponderebbe alle estensioni posteriori alla via lenta e interverrebbe nella definizione delle proprietà basilari del nodo: refrattarietà, recupero, facilitazione e fatica. A questa stessa ampia zona potrebbe essere ricondotta la genesi della duplicità funzionale nodale. Analogamente, il comportamento AN, considerato prevalente nelle cellule transizionali, è risultato anche registrabile in ampie zone del nodo compatto. Viceversa, cellule morfologicamente definibili AN ed N, se valutate dal punto di vista dell'elettrofisiologia del PA, possono essere identificate in combinazione in tutte le zone sia cosiddette transizionali, sia del nodo compatto e delle sue estensioni. Invece, sembra che la popolazione cellulare mostri caratteri morfofunzionali più uniformi e "unitari" nelle parti distali del nodo, e nel fascio penetrante: in tali sedi si riscontrerebbe una netta prevalenza del tipo fisiologico NH.

A parte il confronto fra i modelli anatomico ed elettrofisiologico, va tenuto presente che la posizione e le dimensioni delle componenti della giunzione atrioventricolare variano considerevolmente tra specie e specie e all'interno della stessa specie fra individui. Infine, qualunque sia la rappresentazione morfofunzionale proposta per la giunzione, è ancora carente la riproduzione della complessità tridimensionale delle componenti e subcomponenti in un'area molto ristretta, ponendo così ulteriori, notevoli, problemi alla correlazione struttura-funzione.

## Elettrofisiologia cellulare della giunzione AV

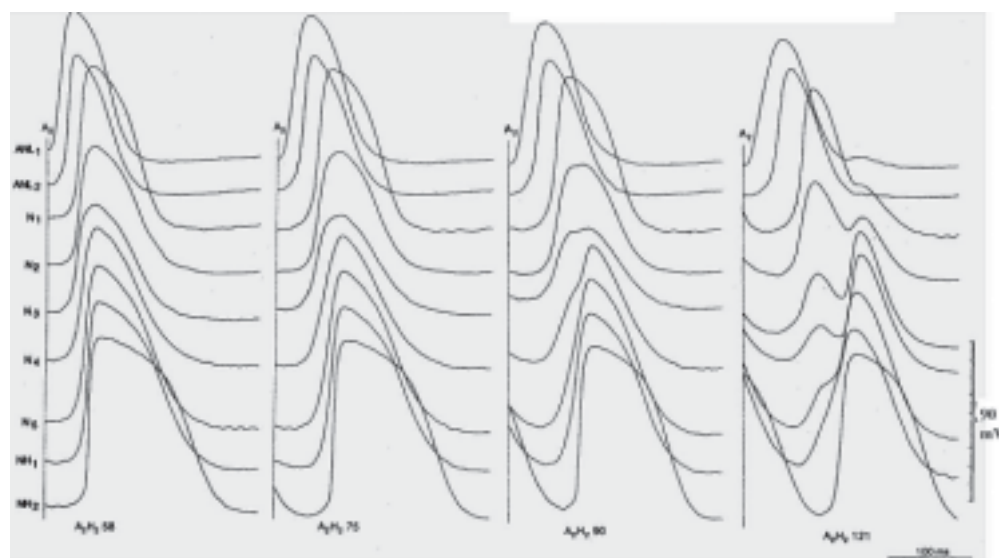
A prescindere dall'ipotesi organizzativa della giunzione atrioventricolare, la caratterizzazione dei comportamenti elettrofisiologici di base e dinamici del PA nell'ambito della giunzione atrioventricolare conservano una fondamentale importanza. Ricordiamo che ne sono stati definiti tre tipi principali: AN (con ulteriori suddivisioni in subcategorie ANCO e ANL), N ed NH (Figura 1).

Sebbene le caratteristiche elettrofisiologiche del sistema siano il risultato complessivo di molti contributi, e che a tutt'oggi non sia riconoscibile alcuna associazione "semplice" fra singoli aspetti e proprietà globali del sistema, si ritiene che il pattern N rappresenti la tipologia di PA più distinta e particolare dell'intera giunzione. Esso presenta il PA con più basso potenziale di riposo ( $-80$  mV), con *overshoot* non oltre il valore di  $+5/+10$  mV e con la durata di 150-200 msec complessivi. Caratteristiche peculiari sono la ridotta  $dV/dt$ , il minimo plateau e basse ampiezze, cioè l'aspetto classico definito di potenziale di fibre lente calcio-dipendenti.

Le cellule NH mostrano schematicamente un  $dV/dt$  più rapido delle cellule N e un plateau appena più accentuato. In realtà la distinzione fra questi due tipi di PA, estremamente simili in condizioni di base, emerge solo a una valutazione dinamica: usando stimolazione prematura, si ottiene che le cellule N mostrano un progressivo rallentamento dell'*upstroke* con riduzione dell'*overshoot* e, per prematurità accentuate, una fase aggiunta dopo *overshoot*, molto lenta con una curva trifasica: caduta-risalita e caduta finale, cosiddetto potenziale a due componenti; questo si traduce in un incremento della durata del potenziale di azione (Figura 1). Al contrario, nelle cellule NH la maggiore precocità degli impulsi comporta un decremento della durata dei potenziali monofasici con una sostanziale invarianza delle fasi.

Le cellule AN presentano caratteri più vicini a quelli delle miofibrille da lavoro atriali: una fase 1 ben definita (piccola discesa veloce dopo *overshoot*), un plateau riconoscibile, *upstroke* più rapido degli altri due tipi cellulari dell'asse della conduzione atrioventricolare – sebbene inferiore a quello delle cellule H cioè hisiane e quindi del Purkinje. I due subtipi ANCO e ANL sono distinti rispettivamente a causa di minore ampiezza e di minore *upstroke* senza fase 1; in seguito a una stimolazione prematura i potenziali monofasici AN, ANCO e ANL aumentano solo minimamente di durata.

Alla base di queste diversità elettrofisiologiche sembra esservi una distribuzione differenziata dei meccanismi di tipo ionico nelle cellule. Come più sopra accennato, la corrente *I<sub>f</sub>*, di sodio in entrata, prevale nettamente nelle cellule con comportamento N ed NH: si tratta di una corrente attivata dall'iperpolarizzazione, e sarebbe alla base della depolarizzazione spontanea



Variatione progressiva del PA delle cellule N, con evidenza di dissociazione del PA in due componenti, in relazione alla precocità della stimolazione. Viene rappresentato il PA monofasico delle cellule AN, N e NH della giunzione AV (preparato da cuore di coniglio), numerate progressivamente (1, 2...) da prossimale a distale per ogni tipologia cellulare; il PA di riferimento per tempi e ampiezze è quello del setto interatriale (A2, in alto). In alto sono indicati con S1S2 gli intervalli di accoppiamento di quattro differenti extrastimoli applicati al preparato. Con l'aumento della precocità dell'extrastimolo si rilevano un decremento dell'ampiezza della prima componente dei potenziali N, maggiore da prossimale a distale, e la comparsa e l'allargamento progressivo della dissociazione dei potenziali N. (Modificata da Billette J, et al. In: Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology*. Philadelphia, WB Saunders 1995:222.)

**FIGURA 1**

esibita da queste cellule. Le correnti  $INa^{++}$  (veloce di sodio) e  $Ito$  (ripolarizzante di potassio) sono invece poco rappresentate nelle cellule N e NH, e molto nelle cellule AN, e sono ritenute coinvolte nella genesi di potenziali d'azione di tipo veloce. La corrente  $ICa^{++L}$ , lenta di calcio, sarebbe responsabile della lenta fase 0 del PA del nodo compatto, in prevalenza rintracciabile nella popolazione N. Infine la corrente potassica  $IK^+$ , costituita nel NAV dal tipo  $IK^{+r}$ , contribuisce alla ripolarizzazione, e la sua disattivazione alla depolarizzazione spontanea.

Come già accennato, il dato più rimarchevole dell'elettrofisiologia della giunzione è la variazione del PA delle cellule N (Figura 1). La sua dissociazione in due componenti è considerata il risultato almeno parziale della diffusione anterograda e retrograda delle correnti elettriche generate dalle risposte attive nel nodo pro-

simale e distale. Pare che, da prossimale a distale, l'ampiezza della prima componente si riduca e quella della seconda componente aumenti. Questo decremento esprimerebbe una riduzione dell'efficacia del PA nello stimolare cellule adiacenti entro la giunzione atrioventricolare. Ciò tuttavia non sembrerebbe essere la causa della cosiddetta conduzione decrementale, almeno a livello di elettrofisiologia cellulare, ma piuttosto pare costituire la base della capacità della giunzione AV di variare la velocità di propagazione dell'impulso al proprio interno. Tale capacità viene poi variamente modulata da una vasta serie di fattori: diametro e geometria delle fibre, correnti ioniche, conduzione disomogenea e sistema autonomico, che in particolare controlla sia l'attività di pacemaker del nodo AV sia la velocità e l'ampiezza della fase di ascesa del potenziale monofasico.



## Proprietà della conduzione nella giunzione AV

È presumibile che le maggiori proprietà funzionali della giunzione atrioventricolare, quali punto Wenckebach, duplicità funzionale, curva di recupero, refrattarietà ecc., dipendano in misura consistente dall'organizzazione spaziale delle strutture che la compongono, più che dal tipo o dalle prerogative singole e discrete dei costituenti.

Il ritardo di conduzione della giunzione atrioventricolare, essenziale per il sincronismo e la coordinazione della meccanica cardiaca e per la protezione delle miofibre ventricolari da impulsi troppo accelerati o troppo precoci che potrebbero disorganizzare la loro attività, è fondato sulla variabilità della risposta conduttiva della giunzione. Ciò significa che, anche in assenza di qualsiasi influenza autonoma, la giunzione evidenzia un'ampia variabilità di tempi di conduzione per singolo battito. Tale proprietà rappresenta la maggiore determinante della variabilità dell'intervallo PR, e dipende sia dalla prematurità dell'impulso atriale, con rapporto di dipendenza inversa, sia dal ciclo medio precedente – che in sede sperimentale significa ciclo del pacing di base. Il tempo di percorrenza dell'impulso attraverso la giunzione AV, le branche e la rete di Purkinje, fino ai ventricoli è di 80 msec; tuttavia la velocità nel nodo AV è di 0,02-0,05 m/sec; nelle strutture più distali è maggiore, fino a raggiungere 2-4 m/sec nella rete del Purkinje.

La variabilità della risposta di conduzione della giunzione deriva presumibilmente da vari molteplici fattori di tipo elettrofisiologico, anatomico e funzionale su cui poi interviene una modulazione di tipo autonomico delle proprietà di membrana. Oltre alla dissociazione del PA delle cellule N, discusso più sopra, fra i più rilevanti fattori ricordiamo: la lenta depolarizzazione delle cellule N, relata al minore rilievo locale dei canali del sodio e alla dipendenza del PA dalla corrente in entrata lenta del calcio; la piccola dimensione delle cellule del nodo, assieme al numero relativamente piccolo di giunzioni serrate, responsabile di un'elevata resistenza interna del sistema; il cosiddetto "dispositivo tarato verso il basso", cioè il fatto che le correnti generate durante la depolarizzazione sono in genere appena sufficienti a mantenere un potenziale di azione propagato

entro la giunzione, per cui la conduzione a questo livello presenta una intrinseca precarietà.

La variabilità della conduzione della giunzione AV è stata studiata dal punto di vista funzionale mediante particolari protocolli di stimolazione prematura, mettendo in evidenza tre meccanismi dinamici basilari, la cui combinazione determina la risposta conduttiva istantanea: *recupero*, *facilitazione* e *fatica*.

Il *recupero* definisce la dipendenza della velocità di conduzione nodale dall'intervallo di accoppiamento. È correlato alla lenta velocità di recupero dell'eccitabilità della giunzione, con una riduzione dell'ampiezza e del  $dV/dt$  del PA in seguito a uno stimolo prematuro applicato prima del recupero completo dell'eccitabilità. In questo modo si spiegherebbe una larga parte delle variazioni frequenza-dipendenti dei tempi di conduzione della giunzione AV. Nella pratica si utilizza per costruire la ben nota curva di conduzione nodale, ampiamente utilizzata per lo studio clinico del nodo e per l'ablazione della via lenta o veloce della tachicardia reciprocante giunzionale.

Per *facilitazione* si intende il comportamento per cui, per ogni dato tempo di recupero, il tempo di conduzione della giunzione AV del battito prematuro diminuisce se si riduce il ciclo del battito precedente (in pratica: stimolazione con ciclo 0, poi S1 <0, poi S2: A0H0 <A1H1>A2H2). Questo effetto si instaura dopo ogni singolo stimolo più breve, ed è mantenuto fino a che dura il drive a frequenza veloce.

La *fatica* consiste nell'allungamento progressivo e non lineare del tempo di conduzione nella giunzione AV del ciclo di ritorno dopo extrastimoli atriali a copula decrementale. Essa è tempo- e frequenza-dipendente, ed è responsabile del tipico andamento verso l'alto delle curve di conduzione nodale.

Queste proprietà sono contemporaneamente presenti e interconnesse e sono state descritte singolarmente solo a fini espositivi. Vari studi in differenti specie hanno dimostrato che svariati e complessi comportamenti della conduzione atrioventricolare possono essere spiegati mediante l'interazione fra queste proprietà basilari.

La *refrattarietà nodale*, come storicamente definita, è una proprietà funzionale del nodo tramite la cui modulazione viene ridotto il numero di impulsi sopraventricolari trasmessi ai ventricoli. Tre indici misurabili della refrattarietà, ottenuti mediante stimolazione pro-

grammata, sono in uso anche in elettrofisiologia clinica: periodo refrattario assoluto (effettivo PRE), cioè il più lungo A1A2 che non produce attivazione nodale; periodo refrattario funzionale (PRF), cioè il più corto H1H2 che può essere raggiunto; e punto Wenckebach (PW), cioè il ciclo atriale al quale appare il fenomeno di Wenckebach. PRE e PRF sono frequenza-dipendenti: il primo solitamente si allunga ai cicli più veloci. Esistono tuttavia variazioni di comportamento nei diversi assetti sperimentali e clinici in cui questi parametri sono valutati, spiegabili con l'interazione fra le tre proprietà basilari sopra descritte.

Anche la correlazione fra le caratteristiche elettrofisiologiche di base della giunzione e particolari tipi cellulari o aree anatomiche non è affatto chiara. Se il recupero sembra essere correlato al comportamento delle cellule N, facilitazione e fatica non sono associabili per ora ad alcuna localizzazione citologica prevalente; la refrattarietà funzionale e assoluta non sembra associabile alle sole cellule N, contro le ovvie aspettative.

## Sistema nervoso autonomo e giunzione atrioventricolare

Il sistema nervoso autonomo non è responsabile della genesi delle proprietà nodali intrinseche, ma queste possono essere profondamente modificate dagli stimoli vagali e simpatici. In generale si può affermare che la stimolazione nervosa autonoma può produrre molteplici effetti, in rapporto a sedi anatomiche, fase del ciclo cellulare, combinazione degli effetti di più sedi e messaggi in *feedback*, modulando continuamente le proprietà nodali.

Gli effetti più noti e marcati del sistema nervoso autonomo possono essere così schematizzati. La stimolazione colinergica produce iperpolarizzazione delle cellule AN, N e NH, relativamente indipendente dalla fase del ciclo su cui si effettua, sebbene il tipo di fase condizioni poi la risposta successiva al termine della stimolazione. L'impulso colinergico riduce velocità di ascesa, ampiezza e durata del PA, in particolare nelle cellule N, mentre nelle cellule distali del nodo la stimolazione vagale in cellule con fase più veloce di base può paradossalmente incrementare la velocità di ascesa e l'ampiezza del PA.

La stimolazione adrenergica migliora la conduzione nodale e riduce la refrattarietà nodale, aumentando la

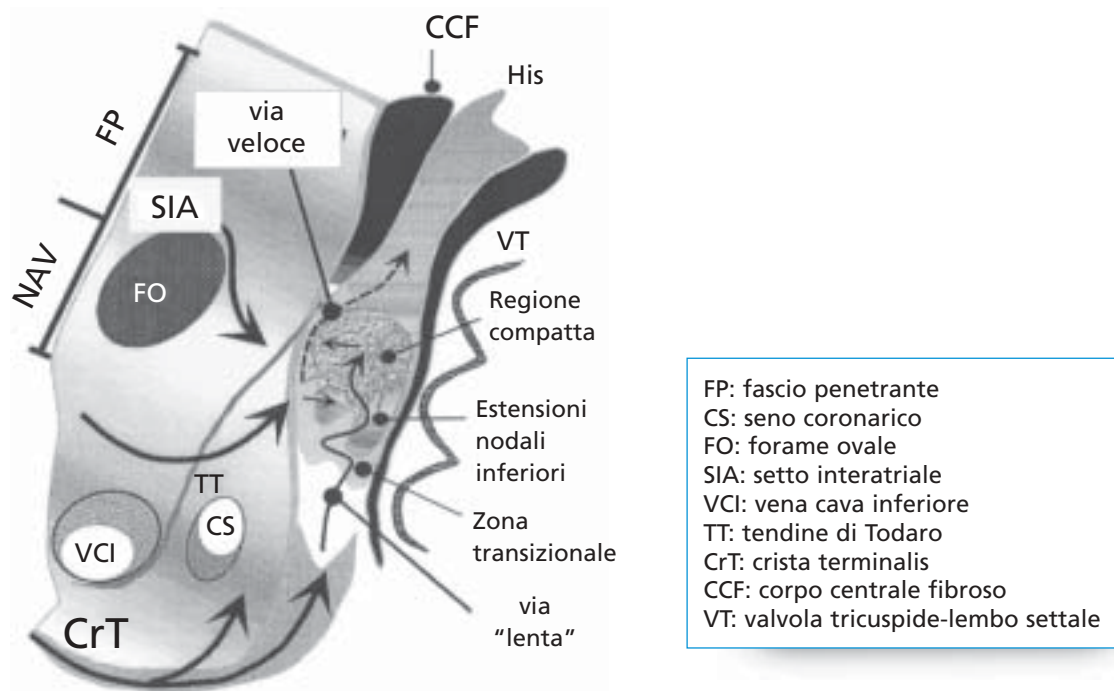
velocità di ascesa e l'ampiezza del PA, soprattutto nelle cellule AN ed N, mentre il potenziale diastolico massimo non è influenzato dalla stimolazione simpatica in queste stesse cellule

## Duplicità funzionale nodale

Il meccanismo della duplicità funzionale nodale (DFN), messo in evidenza primariamente tramite stimolazione atriale programmata, postulato sui rilievi ECG e su studi sui potenziali transmembrana, è assunto a grande fama sia come modello per le aritmie da rientro, sia per le molte osservazioni elettrofisiologiche rese possibili dall'utilizzo dell'ablazione con radiofrequenza della tachiaritmia reciprocante giunzionale. La sua natura elettrofisiologica tuttavia è rimasta a lungo oscura. Recentemente è stata osservata, nella giunzione AV di coniglio, la presenza di due distinti fronti d'onda, anterosuperiore e posteroinferiore, supposti di uguale velocità a livello cellulare (non essendo ancora possibile una misurazione diretta), che procederebbero entro la giunzione con un tempo di percorrenza globale diverso a causa di caratteristiche del percorso: quello seguito dal fronte d'onda posteroinferiore risulterebbe più accidentato, lungo e contorto, e quindi richiederebbe maggior tempo, rispetto al percorso del fronte d'onda anterosuperiore, più diretto (Figura 2).

Entrambi i percorsi, benché diversi e temporalmente sfasati, condurrebbero al nodo distale-fascio di His: il primo fronte non sarebbe in grado da solo di ottenere un'attivazione sufficiente, per cui diverrebbe necessario il secondo, che giunge tardivo a sostenere l'onda diretta al fascio penetrante. Restano ancora inspiegate le ragioni finalistiche della duplicità del fronte di attivazione: si è supposto che il primo blocchi il NAV e lo renda "impermeabile" ad eccitazioni caotiche provenienti dall'atrio, mentre il secondo sarebbe quello in grado di forzarne la parte distale.

Tale DFN sarebbe presente con qualunque tipo di curva "clinica" di risposta nodale, cioè anche in assenza di un salto nodale evidenziabile alla stimolazione programmata, e con qualunque direzione l'impulso atriale arrivi alla giunzione medesima, cioè indipendentemente dalla sede di stimolazione. È stato così supposto che la DFN possa rappresentare il modo ordinario di funzionamento della giunzione AV e di attivazione



**FIGURA 2** Schema illustrativo dell'elettrofisiologia della duplicità funzionale della giunzione AV dell'uomo. La regione del triangolo di Koch è mostrata con orientamento longitudinale, le parti anteriori sono sulla destra, le posteriori sulla sinistra dell'immagine. Le frecce più grandi mostrano gli approcci atriali alla giunzione, le frecce più sottili mostrano la via lenta (tratto continuo) e quella rapida (tratteggiata), le frecce più piccole mostrano direzione del rientro (dx-sx) o altri impulsi provenienti dall'atrio (sx-dx). I due fronti d'onda, posteroinferiore e anterosuperiore, procederebbero entro la giunzione con tempi diversi, raggiungendo il nodo compatto e distale in momenti successivi ma funzionalmente integrati ai fini di una efficace trasmissione dell'impulso. (Modificata da Mazgalev TN.<sup>3</sup>)

del NAV. Infatti, considerando gli aspetti anatomici, poiché non sono state identificate vie elettricamente isolate che traccino la duplicità/dissociazione funzionale, si è ipotizzato che il substrato morfologico di tale modello elettrofisiologico possa essere dato da un concorso di meccanismi legati alla struttura tissutale, fra cui preminente sarebbe quello degli strati di cellule transizionali che circondano il NAV compatto. A queste competerebbe la funzione di essere attivate in qualunque punto e in qualunque modo dall'impulso proveniente dall'atrio, e di attivare comunque i due percorsi di trasmissione dell'impulso alla parte distale del NAV-fascio penetrante. Altri aspetti morfologici che possono contribuire alla duplicità funzionale potrebbero essere: l'anisotropia delle fibre atriali circostanti i percorsi prin-

cipali, la povertà delle estensioni posteriori del NAV, con un "gap" fra seno coronarico e anello tricuspidalico, e il prolungamento del corpo fibroso centrale in un sottile velo a livello di questa regione posteriore.

Questo modello di fisiologia della giunzione comporta una ridefinizione completa dei concetti morfofunzionali di via rapida e via lenta. La *via di conduzione lenta* sarebbe costituita da un "dominio" della via lenta, cioè da un fronte di attivazione/conduzione che procede dalle estensioni nodali inferiori lungo le cellule nodali più basse entro il nodo compatto e il fascio penetrante; il percorso comprende tutta la giunzione; le cellule di queste zone sono per lo più nodali e transizionali con caratteri di conduzione "lenta"; le cellule transizionali circostanti possono convogliare e inviare



altri input da e in altre direzioni, con effetti di disomogeneità interna, forse all'origine del comportamento clinico definito dei "salti nodali" plurimi.

La *via di conduzione rapida* sarebbe costituita in realtà da un "dominio" della via rapida: un fronte di attivazione/conduzione proveniente dal guscio di cellule transizionali superiori rivolte verso il setto, diretto verso l'estensione superiore della giunzione AV; è una via trasversa e breve fra atrio-nodo compatto-His; l'onda quindi non deve attraversare tutta la regione compatta con un minore percorso nella zona dove maggiore è il comportamento elettrofisiologico di tipo N, cui corrisponde un minore ritardo di conduzione atrio-His alle basse frequenze, perso alle frequenze maggiori.

È stato recentemente elaborato un ulteriore modello per organizzare i diversi risultati sperimentali inerenti l'una o l'altra proprietà riferita alla conduzione rapida, fra cui i dati relativi alle tre popolazioni di cellule transizionali e ai relativi input di conduzione, citati più sopra. Secondo tale modello, sempre elaborato nel coniglio, l'input di via rapida, o il "dominio" della medesima, secondo altra accezione, avrebbe due localizzazioni: una lungo il bordo anteriore della fossa ovale, (rappresentata da cellule transizionali con caratteri elettrofisiologici di membrana indicativi di conduzione rapida), che rappresenterebbe il normale input anterogrado di tipo veloce del nodo; l'altra, costituita dalle cellule transizionali situate superiormente al NAV compatto, che sarebbe primariamente responsabile del fenomeno Wenckebach. Il percorso anatomico della conduzione AV di via rapida potrebbe essere inoltre differente fra conduzione anterograda e conduzione retrograda, normale o durante tachicardia reciprocante giunzionale, in rapporto alla possibilità di una diversione del percorso dell'impulso nel "dominio" della via rapida, che eviti la regione delle cellule N, creando delle asimmetrie di percorso fra le sequenze di attivazione retrograda e anterograda.

Al momento il dualismo costitutivo della giunzione atrioventricolare resta caratterizzato in senso prevalentemente funzionale, sebbene vi siano dati che suggeriscono una strutturazione morfologica propria delle differenziazioni di funzione. È anche possibile che i comportamenti di via lenta e di via rapida siano condizionati in maniera per ora imprevedibile da altri fattori, quali:

- la complessità di organizzazione spaziale, in una struttura tridimensionale;

- le variazioni quantitative dei componenti elettrofisiologici delle aree;
- le interazioni fra le parti superiore e inferiore del NAV. È stato osservato che la via rapida potrebbe inibire quella lenta e che l'eliminazione della via lenta mediante RF può modificare la refrattarietà della via rapida.

#### **Parte ventricolare dell'asse della conduzione AV: fascio di His, branche divisionali e rete di Purkinje**

Come già illustrato, il fascio di His descritto originariamente inizia al punto in cui il nodo restringendosi e compattandosi attraversa il colletto fibroso atrioventricolare destro a livello del setto interventricolare membranoso posteriore, per dividersi nelle branche destra e sinistra che decorrono sotto l'endocardio lungo le due superfici del setto interventricolare. Le due branche mostrano un andamento diverso: la branca sinistra si divide rapidamente, formando una larga stria di fascicoli che si dispongono sul setto sinistro, mentre la branca destra mantiene una sua netta maggiore unità, non dividendosi per un tratto, quindi inviando un fascicolo attraverso il fascio moderatore, e tardivamente sfrangiandosi in alcuni fascicoli le cui suddivisioni danno origine alla rete del Purkinje, analogamente a quanto avviene a sinistra. La rete si connette direttamente con le miofibrille contrattili di lavoro dei ventricoli. Su base anatomica, quindi, non vi è corrispondenza con i cosiddetti fascicoli sinistri definiti in elettrocardiografia. Il fascio di His è irrorato dai rami perforanti settali provenienti dalla discendente anteriore e dalla discendente posteriore. In questo modo il circolo viene mantenuto da due coronarie nella maggior parte dei casi; l'insorgenza di un BAV nell'infarto acuto del miocardio, con caratteri infra-sottohisiani depone di solito per una malattia di due vasi coronarici ed è non a caso un segno prognostico sfavorevole.

Le branche destra e sinistra del fascio di His sono principalmente irrorate da rami provenienti dalla discendente anteriore. Per la branca destra vi sono collateraliforniti anche dalla discendente posteriore, nel primo tratto incostanti, mentre nella parte distale della branca questi possono divenire preminenti. Il tronco comune e il fascicolo anteriore della branca sx, oltre che dai rami perforanti provenienti dalla DA, sono vascolarizzati anche da rami perforanti provenienti dalla di-

scendente posteriore. Il fascicolo posteriore è irrorato in prevalenza da rami della discendente posteriore, da sola o in associazione a rami provenienti dalla discendente anteriore. Queste caratteristiche anatomiche rendono ragione della diversa evolutività in blocco AV completo dei blocchi di branca insorti durante ischemia acuta.

Le cellule del fascio atrioventricolare comune mostrano, andando dal prossimale al distale, una graduale riduzione dapprima delle cellule N a vantaggio delle NH, e quindi passaggio da queste alle cellule tipiche del Purkinje. Le cellule His-Purkinje si organizzano in modo più regolare già nel fascio penetrante, raccolte in fascicoli più grossi. Le cellule NH, di cui si è già accennato, non hanno ancora una precisa caratterizzazione: si può parlare di cellule nodali, piccole, disposte irregolarmente in gruppi o tralci, che si riducono numericamente per lasciare spazio alle cellule H e quelle del Purkinje che sono cellule grosse, regolari, con miofibrille sparse e periferiche poco rappresentate, con molti mitocondri e reticolo sarcoplasmatico ben rappresentato, nucleo centrale circondato da una zona chiara ricca in glicogeno, presenza di una certa quota di tubuli T (coinvolti nel processo di eccitazione-contrazione). Esse sono in contatto solo longitudinalmente mediante dischi intercalari. Non vi sarebbero connessioni laterali, né terminazioni nervose specifiche.

Le cellule His e Purkinje presentano sostanziali similitudini anche per quello che riguarda il PA e le proprietà conduttive, il che conferma la congruità dell'identificazione della parte ventricolare dell'asse conduttivo atrioventricolare. Il potenziale d'azione è caratterizzato dalla velocità elevata dell'*upstroke*, da una distinta fase 1 e da un ampio plateau di durata massima a livello delle branche dell'His. Quest'ultimo aspetto conferisce una prolungata refrattarietà. Il potenziale d'azione dura circa 300 ms nelle branche-Purkinje, 200 ms nell'His (comparativamente nel ventricolo di lavoro: durata 200-240 ms). Il potenziale di riposo è sui livelli di massima negatività  $-90$ ,  $-100$  mV (comparativamente nel ventricolo di lavoro: pot. riposo  $-80$ ,  $-90$  mV), pur essendo conservata la capacità di depolarizzazione spontanea tipica del sistema, con una frequenza intrinseca pari a 40-50 nell'His e 30-40 bpm nelle branche e rete. L'*overshoot* raggiunge  $+30/+40$  mV nel Purkinje.

Queste caratteristiche, unite a basse resistenze interne dell'organizzazione cellulare e intercellulare (dimen-

sioni cellulari, giunzioni cellulari), determinano la capacità di conduzione rapida ("fattore di sicurezza tarato verso l'alto"). Va rimarcato che le fibre del Purkinje mostrano la conduzione più veloce fra i tessuti cardiaci, e che i loro potenziali di azione, soprattutto a livello distale e nelle loro diramazioni nell'endocardio, sono i più lunghi rinvenuti nei cuori dei mammiferi. È possibile che l'insieme di questi aspetti funzionali, analogamente a quanto descritto per il NSA, determini una sorta di gradiente della conduzione, il cosiddetto "gating", che nella fattispecie consiste nell'impraticabilità del ritorno dell'impulso all'interno del sistema His-Purkinje dopo attivazione dei ventricoli. Ciò, unitamente all'isolamento tissutale delle fibre nel loro decorso, e alla distribuzione delle giunzioni, può rappresentare un sistema di sicurezza contro il rientro dell'impulso e quindi contro possibili inneschi di aritmie disorganizzate ventricolari.

La capacità pacemaker del Purkinje ha attratto notevole attenzione sperimentale. Le caratteristiche del PA, come osservato, sono profondamente diverse fra giunzione AV p.d. e fibre del Purkinje, comportando sostanziali differenze anche nelle correnti che le determinano. In sintesi, la base della capacità di depolarizzazione spontanea sembra qui legata a una corrente di K ( $iK^{+2}$ , poi definita  $iK^{+dd}$ ), parzialmente attiva durante riposo di membrana, rapidamente attivata durante il PA e la depolarizzazione, quindi ridotta al plateau. Tuttavia, oltre ad essa altre correnti sono state coinvolte: *if*, di  $Na^{++}$  in ingresso, e altre correnti potassiche ( $iK^{+1}$ , *ito*). Non è chiaro se queste possano esibire un ruolo di tipo pacemaker solo in condizioni sperimentali o anche in determinate situazioni fisiologiche.

## Bibliografia

1. 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.
2. Anderson RH, Ho SY. The morphology of the specialized atrioventricular junctional area: the evolution of understanding. *Pace* 2002;25:957-966.
3. Mazgalev TN, Ho SY, Anderson RH. Anatomic-electrophysiological correlations concerning the pathways for atrioventricular conduction. *Circulation* 2001;103:2660-2667.
4. Efimov IR, Mazgalev TN. High-resolution, three-dimensional fluorescent imaging reveals multilayer conduction pattern in the atrioventricular node. *Circulation* 1998;98:54-57.

Anatomia e fisiopatologia del sistema di eccitoconduzione cardiaco

5. Rudy Y: Ionic mechanisms of cardiac electrical activity. In: *Cardiac Electrophysiology*. Zipes DP and Jalife J Ed., WB Saunders Publ., 3<sup>rd</sup> edition, 2000; pp 257-264.
6. Munk AA, Adjemian RA, Zhao J, et al. Electrophysiological properties of morphologically distinct cells isolated from the rabbit atrioventricular node. *J Physiol* 1996;493:801-818.
7. Mazgalev TN, Van Wagoner DR, Efimov IR. Mechanisms of AV nodal excitability and propagation. In: Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology*, 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia, WB Saunders 2000:196-205.
8. Billette J, Shrier A. Atrioventricular nodal activation and functional properties. In: Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology*, 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia, WB Saunders 1996:216-226.
9. Patterson E, Scherlag BJ. Functional anatomy of AV conduction: changing concepts in the ablation era. *J Electrocardiology* 2001;34 suppl:135-141.
10. Patterson E, Scherlag BJ. Anatomic and functional fast atrioventricular conduction pathway. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:945-949.

*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](mailto:tomasi.corrado@asmn.re.it)