

Elettrocardiologia della fibrillazione atriale

Marcello Costantini*[§], Antonio Crema[§]

*Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale "Santa Caterina Novella", Galatina (LE), [§]Scuola di Specializzazione in Farmacologia, Università degli Studi, Pavia

Key words:

Atrial fibrillation;
Reentry; Pulmonary
veins; Concealed
conduction.

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia and it is associated mainly with a significant mortality and morbidity. The purpose of this report is to focus on the major electrocardiological aspects of AF and to provide some elements useful in the understanding of its pathophysiology.

Experimental and clinical studies have shown that AF is maintained by multiple reentrant wavelets within the atrial muscle. It has been estimated that a critical number of wavelets (from 3 to 6) is necessary for perpetuation of AF.

The short duration of the atrial effective refractory period (ERP) usually favors the onset of AF. Two different kinds of reentry have been observed during AF: random reentry and leading circle reentry. The presence of an adequate substrate is critical for the beginning of AF. Although this event is possible even in a normal atrium, atrial dilation and/or structural heterogeneity enhance the atrial propensity to develop AF. Even uniform or non-uniform anisotropy is now believed to play an important role in the genesis of AF. Finally, ionic channel disorders, some of which are genetically transmitted, may represent a possible substrate of AF.

An important modulating role of the autonomic nervous system in the genesis of AF is universally accepted. In particular, many observations support the hypothesis that patients without heart disease tend to have vagally-mediated AF, whereas patients with structural heart disease tend to have adrenergic-mediated AF.

In the presence of an opportunely modulated substrate, a third prerequisite for the triggering of a multiple atrial reentry is the presence of an adequate "trigger" factor. This is represented, in most cases, by ectopic atrial beats, commonly originating in the pulmonary veins.

AF may cause atrial changes, either in an electrophysiological behavior and anatomy or both, that may favor its irreversibility and/or its frequent recurrence. Some of these changes are: atrial ERP decrease, paradoxical shortening of ERP at a lower rate (inverted rate adaptation), accumulation of glycogen within atrial cells, apoptosis, and cellular dedifferentiation.

The ventricular rate during AF has a pivotal role in its pathophysiology. The ERP of the atrioventricular node, the concealed conduction through the atrioventricular node, the autonomic neural balance and the drug's action are the most important factors that regulate ventricular rate during AF. In the presence of an atrioventricular accessory pathway, with fast anterograde conduction, AF is a very dangerous arrhythmia.

During AF, aberrant conduction may often be seen, especially after long cycles (Ashman phenomenon).

In patients with dilated cardiomyopathy and AF, arrhythmia is not always a secondary phenomenon. In fact, there is current evidence that AF may be the cause of cardiomyopathy.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (5): 632-640)

Ricevuto il 17 dicembre
1999; accettato il 17
gennaio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Costantini

Unità Operativa
di Cardiologia
Ospedale "Santa Caterina
Novella"
73013 Galatina (LE)

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta con cui più frequentemente il clinico si trova a doversi confrontare¹. Per molto tempo tale disturbo del ritmo è stato trascurato dalla letteratura scientifica, a favore delle aritmie ventricolari, più immediatamente minacciose, da un lato, e delle tachicardie sopraventricolari da rientro, più gratificanti sul piano concettuale e anche terapeutico, dall'altro lato.

Negli ultimi anni, finalmente, l'attenzione dei ricercatori si è concentrata su questa aritmia, dopo che studi autorevoli ne hanno messo in luce il rilevante peso prognostico, gravato da una considerevole morbilità e mortalità, legate al peggiora-

mento emodinamico ed ai fenomeni tromboembolici ad essa direttamente collegati².

La fibrillazione atriale, concettualmente, non andrebbe considerata un fenomeno necessariamente patologico, in quanto anche un atrio del tutto normale possiede i presupposti anatomico-funzionali per sviluppare un evento simile³. Ciò che trasforma tale possibilità, praticamente ubiquitaria, in un problema clinico piuttosto complesso è la facilità con cui un cuore va incontro a fibrillazione atriale assieme alla tendenza, da parte dell'aritmia, ad auto-perpetuarsi⁴.

D'altro canto, la fibrillazione atriale non è un'entità omogenea, ma piuttosto

una “via elettrocardiografica comune” di situazioni di base estremamente differenti⁵.

La comprensione dei meccanismi con cui tale disturbo del ritmo si sviluppa e si automantiene costituisce la base di un razionale approccio terapeutico. Lo scopo di questo lavoro è proprio quello di focalizzare, sulla base delle attuali conoscenze al riguardo, gli aspetti elettrocardiologici di maggiore rilievo riguardanti l'aritmia, utili a fare luce sulla sua fisiopatologia.

Il rientro come base elettrofisiologica della fibrillazione atriale

Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato l'esistenza, in natura, di una larga varietà di meccanismi aritmogeni. In particolare, è dimostrato che una tachiaritmia sostenuta può derivare o dalla frequente genesi di nuovi impulsi (esaltazione di automatismo preesistente⁶; comparsa di automatismo anomalo⁷; *triggered activity*⁸), o dall'impossibilità, da parte di un fronte depolarizzante, di estinguersi come di norma, una volta che tutte le cellule destinate ad essere toccate dall'onda di eccitazione siano state depolarizzate⁹. Quest'ultimo meccanismo, noto come “rientro” è alla base della maggior parte delle tachiaritmie sostenute osservabili in clinica, tra cui la fibrillazione atriale. Più in particolare, la fibrillazione atriale è dovuta alla presenza di circuiti di rientro multipli e simultanei, nell'ambito della muscolatura atriale¹⁰. Il fronte d'onda è in sostanza frantumato in una serie di circuiti, ognuno dei quali è indipendente. Ogni singolo circuito sarà tanto più piccolo (e tanto più veloce) quanto più corta è la refrattarietà delle cellule che lo compongono. In queste condizioni, sarà favorito il crearsi di circuiti sempre nuovi, cosicché l'attività elettrica sarà sempre più disorganizzata, fino al caos. La breve durata dei periodi refrattari delle miocellule atriali, incrementa pertanto la propensione all'evento, ossia la “vulnerabilità atriale”.

Prerequisito dell'instaurarsi del rientro che sostiene la fibrillazione atriale è inoltre la presenza di una dispersione spaziale delle proprietà elettrofisiologiche di miocellule atriali contigue, in termini di refrattarietà, eccitabilità e proprietà elettriche passive, così da dare luogo a blocco unidirezionale di un impulso elettrico (solitamente prematuro). Un'altra condizione essenziale perché il rientro abbia luogo è che il tempo di conduzione dell'impulso attorno all'area di blocco unidirezionale, prima del suo “rientro”, sia abbastanza lungo, tanto da permettere alle fibre prossimali all'area di blocco di recuperare, nel frattempo, la propria eccitabilità.

È dimostrato come un numero critico di circuiti di rientro, da 3 a 6, sia necessario perché la fibrillazione atriale possa perpetuarsi¹¹. La lunghezza di ogni circuito, espressione del prodotto della refrattarietà delle cellule che lo compongono per la velocità di conduzione,

è importante, perché condiziona il numero di circuiti contemporaneamente presenti. Quando, durante fibrillazione atriale, i singoli circuiti sono lunghi, meno circuiti saranno contemporaneamente presenti e la fibrillazione atriale tende ad autoestinguersi. Quando, invece, la lunghezza di ogni circuito è breve, un numero maggiore di circuiti sarà contemporaneamente presente, sarà favorito il crearsi di nuovi circuiti, e la fibrillazione atriale tende ad automantenersi³. I farmaci che accorciano la lunghezza dei circuiti (ad esempio acetilcolina; glicosidi cardioattivi) hanno proprietà pro-fibrillatorie, mentre i farmaci che allungano la lunghezza dei circuiti (ad esempio flecainide, propafenone) hanno proprietà antifibrillatorie.

Due tipi di rientro sono stati dimostrati durante fibrillazione atriale: il *random reentry* e il *leading circle reentry*¹².

Nel primo tipo si osserva, in modo apparentemente casuale, il formarsi e il disfarsi dei singoli circuiti, sicché gruppi individuali di fibre vengono eccitati in successione da circuiti diversi ai quali si trovano di volta in volta ad appartenere (un circuito eccita così un'area che poco prima era stata eccitata da un altro circuito).

Durante *leading circle reentry* l'impulso circola più ordinatamente attorno ad un'area centrale di blocco funzionale di conduzione. Tuttavia, durante fibrillazione atriale, i circuiti *leading* non sono stabili, ma si muovono nell'ambito del tessuto atriale.

Sia nell'uno che nell'altro tipo di rientro, gli elettrogrammi atriali locali mostrano continue modificazioni di ciclo di attivazione ed anche di morfologia. Le variazioni locali di ciclo possono essere dovute a vari fattori, probabilmente coesistenti, tra i quali segnaliamo:

- modificazioni continue dei periodi refrattari locali (dovuti alle modificazioni di ciclo precedente ed a influenze elettrotoniche da parte dei circuiti di rientro adiacenti);
- mancata immediata attivazione locale delle cellule, dopo il recupero della propria eccitabilità, da parte di un fronte rientrante.

In quest'ultimo caso, la frequenza locale di attivazione è pari alla somma del periodo refrattario con il “tempo di attesa” che va dal momento del pieno recupero di eccitabilità all'arrivo del fronte rientrante³. Nulla toglie che, in tale finestra temporale di attesa, le fibre possano essere “catturate” localmente dall'esterno¹³. La presenza di gap eccitabile regionale è stata infatti dimostrata nella fibrillazione atriale, anche se l'interruzione dell'aritmia da parte di pacing locale è un fatto dal punto di vista teorico, e anche pratico, altamente improbabile.

Perché un rientro multiplo nell'ambito del tessuto atriale abbia luogo, è necessaria un'adeguata compartecipazione tra un substrato potenzialmente propizio all'evento con una modulazione funzionale particolarmente favorevole, in presenza di un adeguato meccanismo di innesco.

Substrato

Una massa critica di miocardio è necessaria ad avviare e sostenere una fibrillazione, sia atriale che ventricolare⁶. La seppimentazione dell'atrio in piccole aree è in grado di prevenire la fibrillazione atriale, un concetto che ha trovato applicazione terapeutica nella procedura chirurgica "maze"¹⁴ ed in alcuni tipi di approccio ablativo transcatetere^{15,16}.

Un aumento di massa atriale incrementa la propensione di un atrio a fibrillare^{17,18}. Anche l'eterogeneità strutturale, tipica di situazioni patologiche di genere diversissimo, nelle quali aree di miocardio sane sono frammiste ad aree di tessuto anatomicamente alterato o addirittura fibrotico, aumenta la propensione alla fibrillazione atriale¹⁹.

Recentemente, grande importanza è stata attribuita alla fisiologica "non omogeneità" elettrica delle miofibrille da un punto di vista geometrico (anisotropia) come possibile substrato di fibrillazione atriale^{20,21}. Va ricordato infatti che la velocità di propagazione dell'impulso è da 3 a 5 volte maggiore nella direzione longitudinale delle fibre miocardiche, rispetto alla direzione trasversale²¹. Nella direzione longitudinale, infatti, la densità di dischi intercalari posti tra cellula e cellula (strutture che permettono il trasmettersi di elettricità tra una cellula e quella contigua) è molto maggiore, con una conseguente maggiore velocità di trasmissione dell'impulso.

L'anisotropia può essere uniforme, se la disposizione geometrica delle fibre è normale, con regolare parallelismo longitudinale tra fibre anatomicamente normali, o non uniforme, quando la disposizione geometrica delle fibre non è normale e/o quando sono presenti barriere non conduttive di tessuto fibroso²⁰⁻²².

L'anisotropia, uniforme o non uniforme, può costituire la base perché un rientro possa accendersi. Un impulso prematuro può essere infatti bloccato nella direzione longitudinale delle fibre ed essere condotto, ma in modo lento, nella direzione trasversale, con possibilità di ritorno al punto di partenza ed avvio di un rientro.

Infine, dati emergenti da studi sperimentali indicano un potenziale ruolo di una base molecolare/genetica nella predisposizione alla fibrillazione atriale. Sembra dimostrato che una riduzione della corrente *inward* sostenuta dai canali L del calcio e dai canali del sodio possa essere responsabile di una riduzione di durata del potenziale d'azione delle cellule atriali, predisponente alla fibrillazione atriale²³. Brugada et al.²⁴ hanno inoltre recentemente dimostrato, in diverse famiglie, una precisa trasmissione genetica dell'aritmia. Ciò ha portato a mappare il possibile substrato cromosomico del disturbo, che è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma 10, in posizione 10q22-q24, in tutti i soggetti studiati. Un disordine dei canali ioni è forse il tramite attraverso cui una predisposizione genetica si traduce in una facile tendenza a sviluppare fibrillazione atriale²³.

Modulazione

In aritmogenesi, un ruolo favorente fondamentale viene riconosciuto a fattori di diverso genere, spesso transitori (fisiologici, fisiopatologici, farmacologici), che modulando opportunamente il substrato ed influenzando anche i meccanismi di innesco e di automantenimento, favoriscono il verificarsi di un'aritmia clinica²⁵. Alcuni di tali fattori sono: l'ischemia miocardica acuta; la riperfusione successiva ad ischemia acuta; alterazioni dell'equilibrio elettrolitico; alterazioni dell'equilibrio acido-base; alterazioni emodinamiche; modificazioni neurofisiologiche; modificazioni endocrine; l'azione di farmaci o di tossici di genere diversissimo. Anche nel caso della fibrillazione atriale è verosimile che ogni situazione tra quelle citate, da sola o in associazione ad altre, possa, nel singolo caso, avere un ruolo determinante. È tuttavia riconosciuto in modo unanime che un ruolo modulatore importante da parte del sistema nervoso autonomo è presente nella maggior parte dei casi di fibrillazione atriale.

La distribuzione anatomica, nell'ambito del tessuto atriale, delle terminazioni vagali rispetto a quelle simpatiche, è sensibilmente differente²⁶. La latenza della risposta alla stimolazione, vagale o adrenergica, e la durata della risposta stessa differiscono pure nettamente: la risposta funzionale all'attivazione colinergica richiede pochi millisecondi, mentre la risposta funzionale all'attivazione adrenergica richiede diversi secondi^{5,27,28}.

Da tutto ciò deriva una inomogeneità spazio-temporale delle risposte all'attivazione nervosa autonoma. Inoltre, vi è influenza reciproca tra terminazioni vagali e simpatiche. L'acetilcolina rilasciata dalle terminazioni vagali riduce il rilascio di noradrenalina dalle circostanti terminazioni simpatiche⁵.

Entrambi i mediatori chimici liberati dalle terminazioni vagali/simpatiche influenzano le proprietà elettrofisiologiche delle fibrocellule atriali. Le amine simpaticomimetiche riducono la durata del potenziale d'azione, ma non riducono la durata dei periodi refrattari; al contrario, l'acetilcolina riduce sia la durata del potenziale d'azione che dei periodi refrattari. La noradrenalina aumenta l'automatismo sinusale; l'acetilcolina lo riduce sensibilmente. L'importanza aritmologica delle differenti modificazioni di frequenza indotte dal sistema simpatico e dal sistema vagale, risiede in primo luogo nel fatto che molti meccanismi aritmogenetici dimostrano avere una spiccata ciclo-dipendenza (la bradicardia favorisce i post-potenziamenti precoci²⁹; la tachicardia favorisce i post-potenziamenti tardivi³⁰) ed in secondo luogo nella dimostrata influenza della frequenza su diversi parametri elettrofisiologici (refrattarietà, velocità di conduzione³¹).

Quanto sopra dà un'idea di come il sistema nervoso autonomo influenzi i processi elettrofisiologici in un tessuto atriale sano. La presenza di livelli più o meno importanti di patologia atriale, di genere diverso, pro-

durrà ovviamente variazioni temporo-spaziali più o meno importanti rispetto alla norma della risposta alla stimolazione nervosa autonoma, con effetti finali davvero non facilmente prevedibili. In genere, viene riconosciuto che nell'atrio normale prevalga l'influenza da parte del vago, mentre in un atrio patologico si osserva una ridotta influenza vagale ed un'aumentata influenza simpatica.

Coumel³² distingue una fibrillazione atriale parossistica vago-mediata ed una fibrillazione atriale parossistica simpatico-mediata. La prima forma di aritmia si verifica più frequentemente in soggetti giovani, esenti da patologie cardiache strutturali; l'evento aritmico inizia spesso durante le ore notturne, o nel periodo postprandiale. La registrazione elettrocardiografica dinamica consente spesso di osservare, prima dell'esordio dell'aritmia, un rallentamento progressivo della frequenza sinusale.

La fibrillazione atriale simpatico-mediata si verifica invece più frequentemente in soggetti con cardiopatie strutturali (o con malattie endocrine) per lo più con esordio durante le ore diurne, durante attività fisica o stress psichico.

Accanto alle influenze modulatrici da parte del sistema nervoso autonomo, sembra che un ruolo modulatore importante venga svolto dal sistema endocrino. L'incidenza di fibrillazione atriale è nettamente più bassa nelle donne fertili rispetto agli uomini (nell'età post-menopausale si verifica invece l'opposto) e ciò sembra essere collegato ad un effetto "protettivo" degli estrogeni³³. Questa ipotesi è avvalorata anche dall'incidenza minore di aritmia durante la fase luteinica del ciclo mestruale e dalla riduzione di incidenza indotta dalla terapia estrogenica sostitutiva³⁴. Il meccanismo dell'effetto protettivo estrogenico non è del tutto chiaro, ed è probabilmente multifattoriale (probabili effetti ionici diretti, probabili effetti indiretti mediati dal sistema nervoso autonomo).

Meccanismi di innesco

La presenza di un substrato anatomico, anche se opportunamente modulato, non è comunque sufficiente ad innescare un rientro multiplo dell'impulso, nell'ambito della muscolatura atriale. Deve esistere un fattore innescante, un *trigger*, che avvia il processo. Il fattore *trigger* è rappresentato nella massima parte dei casi da battiti ectopici atriali, singoli o ripetitivi.

Il gruppo di Haissaguerre³⁵ ha studiato accuratamente le modalità di innesco spontaneo di parossismi di fibrillazione atriale in soggetti con frequentissimi episodi, mappando accuratamente la sede di insorgenza dei battiti ectopici atriali innescanti l'aritmia. I risultati di tali studi sono abbastanza sorprendenti: la maggior parte dei battiti prematuri che avviano l'aritmia sembrano provenire dalle vene polmonari. Questi vasi sono pertanto ritenuti oggi la sorgente maggiore degli

impulsi *trigger*. I foci venosi polmonari hanno la caratteristica di essere situati all'interno delle vene polmonari, a 3-4 cm dal loro sbocco nell'atrio di sinistra, in posizione quindi del tutto extracardiaca³⁵. La prevalenza di tali foci, nell'ambito delle quattro vene polmonari, è nettamente maggiore nelle vene superiori, ed in particolare nella vena superiore di sinistra.

La ragione esatta per cui le vene polmonari diventano aritmogene non è chiara. È noto tuttavia come la parte terminale di tali vene sia anatomicamente avvolta da fascetti anulo-spirali di miocardio che provengono dall'atrio di sinistra, tanto che, in prossimità del loro sbocco, le vene polmonari possono essere considerate un'estensione o un'appendice dell'atrio di sinistra³⁶. La loro conformazione strutturale può perciò essere compatibile con vari meccanismi aritmogeni, in particolare: l'automatismo (come sembra indicare la persistenza di attività ectopica automatica, del tutto dissociata dall'attività atriale, dopo trattamento ablativo); l'attività *triggered* (come sembra indicare il particolare rapporto spesso evidente tra il battito sinusale precedente e l'attività ectopica veno-polmonare); ed il microrientro (come suggerito dall'attività elettrica continua registrabile spesso tra *spikes* veno-polmonari successivi).

L'attività ectopica veno-polmonare può rimanere confinata senza eccitare gli atri, oppure può produrre eccitazione atriale, singola o ripetitiva, generando uno o più battiti ectopici successivi, potenzialmente in grado di innescare una fibrillazione atriale.

Non è dato sapere, ad oggi, che percentuale di soggetti affetti da fibrillazione atriale abbia un meccanismo innescante simile. Tuttavia, il meccanismo individuato da Haissaguerre et al.³⁵ ha dei risvolti terapeutici importanti, poiché è possibile "curare" la fibrillazione atriale, come dimostrato dagli stessi autori, semplicemente procedendo ad un'ablazione di tali foci all'interno delle vene polmonari.

"Atrial fibrillation begets atrial fibrillation"

Varie semplici osservazioni cliniche supportano il concetto, introdotto da Allesie et al.^{3,4}, in base al quale la fibrillazione atriale promuove il suo stesso permanere o comunque favorisce il suo recidivare.

In effetti, la fibrillazione atriale cronica è di regola preceduta da episodi, più o meno numerosi e più o meno prolungati, di fibrillazione atriale parossistica, tanto che il cronicizzarsi dell'aritmia sembra quasi il compimento di una sorta di "storia naturale" dell'aritmia. Inoltre, è noto che i tentativi di ripristino del ritmo sinusale, sia elettrici (defibrillazione) che farmacologici (somministrazione di farmaci di classe I o di classe III) sono coronati da un'alta percentuale di successo nel caso in cui la fibrillazione atriale duri da poco tempo; la percentuale di successo è invece decisamente minore (addirittura esigua con i farmaci) quando la fibrillazione atriale sia esordita molto tempo prima.

Tutto ciò pare testimoniare che l'aritmia porta a modificazioni elettrofisiologiche ("rimodellamento elettrico") e/o anatomiche ("rimodellamento anatomico") nel tessuto atriale che, attraverso l'innescare di circoli viziosi, favoriscono il perpetuarsi o il recidivare dell'aritmia.

Rimodellamento elettrico. È dimostrato che la fibrillazione atriale modifica in modo marcato i periodi refrattari delle fibrocellule atriali³. Sperimentalmente, dopo 24 ore di fibrillazione atriale la durata del periodo refrattario effettivo atriale, calcolato dopo un pacing di base a 400 ms di ciclo, si riduce del 35%. Accorciando il ciclo-base del drive a 200 ms, il decremento dei periodi refrattari rispetto alla situazione di base è paradossalmente minore (-19%). Ossia, durante fibrillazione atriale, non vale la regola elettrofisiologica generale, in base alla quale quanto più è alta la frequenza di base tanto più brevi sono i periodi refrattari di un tessuto ("adattamento inverso")^{3,4,37}.

Due sono dunque le basi fisiologiche del rimodellamento elettrico: la riduzione dei periodi refrattari atriali e un "maladattamento" dei periodi refrattari stessi alle modificazioni di frequenza.

L'accorciamento dei periodi refrattari favorisce il formarsi di circuiti di rientro piccoli e multipli, il che tende a perpetuare l'aritmia.

L'adattamento inverso dei periodi refrattari alle modificazioni di frequenza favorisce, d'altro canto, le recidive a brevissimo e breve termine dell'aritmia, una volta ripristinato il ritmo sinusale. Infatti, dopo conversione, l'allungamento del ciclo cardiaco non si accompagna ad un immediato aumento di durata dei periodi refrattari atriali, i quali, per il fenomeno dell'adattamento inverso, tendono invece, transitoriamente, ad accorciarsi ulteriormente, con notevole propensione alla recidiva di fibrillazione atriale³⁷.

È dimostrato che le modificazioni elettrofisiologiche descritte manifestano reversibilità dopo ripristino del ritmo sinusale. È per questo che, almeno finché non si esaurisce l'effetto "rimodellamento", è importante profilassare energicamente contro le recidive di aritmia, una volta ottenuto il ripristino di ritmo sinusale³.

Rimodellamento anatomico. In modelli animali, ed anche in frammenti biotipici umani, è stato osservato che una percentuale consistente (circa il 12%) di miociti di atri cronicamente fibrillanti perde l'integrità dei propri sarcomeri, che vengono parzialmente rimpiazzati da granuli di glicogeno^{38,39}. È stato altresì dimostrato che la fibrillazione atriale cronica si accompagna ad aspetti citologici nettamente indicativi di morte cellulare programmata (apoptosi)¹⁸. Un terzo aspetto osservato nelle miocellule di atri umani fibrillanti è una sorta di dedifferenziazione⁴⁰: le cellule tendono in sostanza ad assumere caratteristiche tipiche dei miociti fetali, sia morfologicamente che funzionalmente (nuclei più voluminosi, con una distribuzione omogenea di eterocro-

matina, smooth-alfa-actina e beta-miosina maggiormente rappresentate).

Tali modificazioni cellulari sono solo parzialmente reversibili e contribuiscono indubbiamente alla perpetuazione dell'aritmia o alla sua tendenza a recidivare.

In sintesi, la persistenza di fibrillazione atriale produce una cascata di modifiche elettriche ed anatomiche che da un lato promuovono la persistenza dell'aritmia e dall'altro tendono ad alterare in modo non completamente reversibile l'anatomia e la funzione atriale, portando potenzialmente ad una sorta di "miocardiopatia atriale fibrillazione atriale-indotta". Se il ritmo sinusale viene ripristinato entro un tempo ragionevole, le modificazioni elettrofisiologiche tendono a regredire, con ritorno progressivo alla normalità elettrica, mentre si riduce al minimo il danno anatomico "irreversibile". Ciò supporta il concetto in base al quale la spirale inesorabilmente negativa prodotta dalla fibrillazione atriale può essere interrotta solo dal ripristino di ritmo sinusale.

Conduzione atrioventricolare

La frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale riveste un ruolo fondamentale nel determinare l'espressione clinica dell'aritmia e le sue conseguenze fisiopatologiche.

In assenza di vie accessorie, la conduzione atrioventricolare degli impulsi avviene attraverso il nodo atrioventricolare ed il fascio di His. Il numero di impulsi atriali che, nell'unità di tempo, riescono ad affiorare a valle del nodo atrioventricolare durante fibrillazione atriale dipende da una serie di variabili, alcune note, altre solo ipotetiche. Ne citiamo di seguito le principali.

- Un fattore essenziale che condiziona la risposta ventricolare durante fibrillazione atriale è costituito dai periodi refrattari del nodo atrioventricolare e dalle modalità con cui gli impulsi affrontano il nodo atrioventricolare. È noto infatti che esistono due distinti input atriali al nodo atrioventricolare, con differenti refrattarietà e capacità conduttive: uno antero-superiore, via setto interatriale, ed uno postero-inferiore, via crista terminalis⁴¹. Esperimenti su nodo atrioventricolare di coniglio sembrano indicare che entrambi i tipi di approccio al nodo atrioventricolare sono percorribili dagli impulsi atriali durante fibrillazione atriale⁴².

- Conduzione nascosta. Molti impulsi atriali, pur non affiorando a valle del nodo atrioventricolare, lo penetrano comunque parzialmente, prima di bloccarsi. Tale conduzione "abortiva" non ha diretto corrispettivo elettrocardiografico (è "occulta"), ma si ripercuote sulla conduzione dell'impulso successivo, che può a sua volta essere rallentato o addirittura bloccato a causa del fatto che l'impulso precedente ha comunque eccitato parte del nodo atrioventricolare, generando una zona di refrattarietà, assoluta o relativa⁴³. La conduzione occulta ripetitiva è forse la causa principale del-

l'irregolarità della frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale⁴⁴.

- Sistema nervoso autonomo. Un aumento di tono simpatico produce un aumento della frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale. Un aumento di tono parasimpatico produce una riduzione di frequenza ventricolare⁴⁵. Questo comportamento è testimoniato dalla semplice osservazione che, durante il sonno notturno, la risposta ventricolare media durante fibrillazione atriale è nettamente più bassa rispetto alle ore di veglia. Allo stesso modo, situazioni che si accompagnano ad ipertono simpatico (come lo scompenso cardiaco) inevitabilmente producono un aumento della frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale.

- Azione di farmaci. Farmaci con effetto dromotropo negativo sul nodo atrioventricolare (digitale, amiodarone, betabloccante, verapamil, diltiazem) si accompagnano a riduzione della risposta ventricolare. Farmaci che hanno un effetto dromotropo positivo sul nodo atrioventricolare (amine simpaticomimetiche, xantine, chinidina) producono aumento della frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale.

- È stato di recente ipotizzato che la trasmissione degli impulsi attraverso il nodo atrioventricolare, durante fibrillazione atriale, avvenga in modo elettrotonico. Secondo tale ipotesi, l'attività ventricolare, durante fibrillazione atriale, è governata dalle parti distali del nodo atrioventricolare, che fungono da "pacemakers", con attività modulata dagli impulsi atriali afferenti, propri della fibrillazione atriale⁴⁶.

Se è presente una via accessoria atrioventricolare in grado di condurre l'impulso in via anterograda, l'insorgenza di fibrillazione atriale rappresenta un rischio serio per il paziente. Il totale cortocircuito delle normali vie permette infatti che il ventricolo sia raggiunto, attraverso la via accessoria, notoriamente priva di capacità di conduzione decrementale, da impulsi estremamente ravvicinati. Peraltro, ad alte frequenze, la refrattarietà della via accessoria può subire un sensibile accorciamento, con incremento delle sue proprietà conduttive⁴⁷. Tutto ciò condiziona una frequenza ventricolare estremamente elevata. In casi limite, il ventricolo può non riuscire ad eccitarsi in modo coordinato, con innesco di fibrillazione ventricolare⁴⁸. Tale drammatico evento può a volte essere favorito da decisioni terapeutiche inappropriate, in corso di aritmia, da parte degli operatori sanitari (somministrazione incauta, per via endovenosa, di farmaci che deprimendo la conduzione nodale facilitano ulteriormente la conduzione attraverso la via accessoria, come la digitale o il verapamil).

La conduzione aberrante è un fenomeno comune nella fibrillazione atriale. Si tratta di un disturbo della conduzione intraventricolare dell'impulso, dovuto ad un'improvvisa modificazione del ciclo cardiaco⁴⁹. Il fenomeno è comunemente osservabile anche in cuori del tutto sani, a seguito di battiti extrasistolici precoci, condotti con blocco di branca. L'aberrazione è legata al fatto che l'impulso atriale precoce affronta una branca

prima che questa sia uscita dal suo stato fisiologico di refrattarietà "voltaggio-dipendente"⁵⁰. In cuori normali, usualmente l'aberranza di battiti atriali precoci si manifesta con blocco di branca destra. Molto meno comune è l'aberranza con blocco di branca sinistra. Il grado di precocità di un battito atriale necessario a fare comparire il fenomeno è strettamente dipendente anche dalla frequenza cardiaca media. Infatti, frequenze cardiache elevate accorciano i periodi refrattari, ed è quindi necessaria una maggiore precocità perché si manifesti l'aberrazione. L'opposto si verifica se la frequenza cardiaca si riduce.

L'aberranza viene favorita anche da un singolo ciclo lungo che preceda quello destinato ad essere chiuso da un battito aberrante⁵¹. Così, a parità di precocità, un battito atriale prematuro ha più probabilità di essere condotto con aberranza se il ciclo cardiaco che lo precede è più lungo di altri. Tale comportamento, noto come "fenomeno di Ashman"⁵², è molto bene evidenziabile durante fibrillazione atriale. In tal caso è spesso possibile osservare che la comparsa dei battiti aberranti non sia tanto legata alla precocità dell'impulso sopraventricolare, quanto alla lunghezza del ciclo precedente⁵³.

È importante distinguere l'aberranza, soprattutto se sostenuta, dall'attività ectopica ventricolare. Al riguardo, la letteratura abbonda di eccellenti messe a punto^{49,54,55}.

Fibrillazione atriale in cardiomiopatia dilatativa: uovo o gallina?

Questo dilemma, che tante volte assilla il clinico, ha origini lontane. Già nel 1913 Gossage e Hicks⁵⁶, riportando il caso di un soggetto giovane con fibrillazione atriale e dilatazione cardiaca, presero ai tempi precisa posizione a favore del ruolo dell'aritmia come causa di dilatazione cardiaca e scompenso.

In effetti, benché sia noto che spesso la fibrillazione atriale sia la conseguenza di una cardiopatia dilatativa preesistente, è anche dimostrato il contrario. Studi sperimentali hanno dimostrato la possibilità, da parte di pacing ventricolare o atriale ad alta frequenza, di indurre dilatazione ed ipocinesia ventricolare, con scompenso cardiaco^{57,58}. Un pacing atriale continuo nel cane, alla frequenza di 190 b/min, con conduzione atrioventricolare 1:1, protratto per 12 settimane, causa dilatazione ventricolare sinistra e caduta della frazione di eiezione, con il massimo degli effetti deleteri nelle prime 6 settimane⁵⁸. Tale "miocardiopatia sperimentale" è parzialmente reversibile dopo interruzione del pacing⁵⁹. Questi rilievi sperimentali sono in perfetto accordo con osservazioni cliniche di soggetti affetti da tachiaritmie sopraventricolari permanenti, con un quadro associato di cardiomiopatia dilatativa⁶⁰. In tali soggetti, una "cura" dell'aritmia (chirurgica, ablativa) si accompagna ad un marcato miglioramento anatomico-funzionale^{60,61}.

Nel caso della fibrillazione atriale, oltre alla frequenza elevata, possono giocare un ruolo favorente lo sviluppo di un quadro anatomico-funzionale di cardiomiopatia l'assenza completa di sistole atriale e la completa irregolarità dell'intervallo RR⁶².

Vari meccanismi sono stati proposti come causa di tachi-cardiomiopatia⁶¹: deplezione di depositi energetici; riduzione marcata di attività della creatin chinasi; anomalie strutturali e funzionali dei mitocondri; decremento del contenuto miofibrillare dei miociti; difetti biochimici nei recettori di membrana; mentre non sono da escludere fenomeni di morte cellulare programmata (apoptosi).

Il riconoscimento di un ruolo causale della fibrillazione atriale nei confronti di una dilatazione/ipocinesia ventricolare ha un'importanza cruciale, poiché il ripristino di ritmo sinusale o quanto meno un opportuno intervento di controllo della frequenza ventricolare (farmacologico o ablativo) può portare ad un miglioramento notevole del quadro anatomico-funzionale.

Conclusioni

La fibrillazione atriale è un'aritmia dovuta ad un rientro multiplo dell'impulso nell'ambito della muscolatura atriale. La possibilità che un evento aritmico simile si sviluppi dipende in modo critico dalla presenza di una "massa" sufficiente di miocardio e da un'aumentata "vulnerabilità" atriale, riconducibile soprattutto ad un accorciamento dei periodi refrattari effettivi dell'atrio. Un ruolo fondamentale viene svolto anche dall'effetto modulante del sistema nervoso autonomo e dai battiti ectopici atriali, spesso a partenza dalle vene polmonari, che rappresentano il *trigger* di tale disturbo del ritmo. La fibrillazione atriale, tipicamente, tende ad automantenersi, attraverso modificazioni elettriche ed anatomiche, contestuali all'aritmia, che ne favoriscono la persistenza.

È estremamente importante che la ricerca cardiologica, sperimentale e clinica accresca il proprio interesse per la fibrillazione atriale, allo scopo di fare luce su aspetti fisiopatologici ancora oscuri, ponendo le basi per vincere finalmente la sfida anche con questo disturbo del ritmo, così importante sul piano prognostico e così incredibilmente diffuso in tutto il mondo.

Riassunto

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune di tutte le aritmie cardiache sostenute ed è accompagnata da una considerevole mortalità e morbidità. Scopo di questo lavoro è quello di focalizzare gli aspetti elettrocardiologici di maggiore rilievo riguardanti la FA, allo scopo di fornire elementi utili alla delucidazione della sua fisiopatologia.

Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che un rientro multiplo dell'impulso nell'ambito della muscolatura atriale è alla base della FA. Viene stimato che un numero critico di circuiti di rientro (da 3 a 6) è necessario perché una FA possa automantenersi. Una breve durata dei periodi refrattari effettivi atriali favorisce l'insorgenza di FA. Due differenti tipi di rientro intra-atriale sono stati identificati durante FA: un rientro di tipo *random* e un rientro di tipo *leading*.

La presenza di un adeguato substrato è essenziale perché la FA possa verificarsi. In effetti, sebbene questa aritmia possa verificarsi anche in un cuore perfettamente normale, una dilatazione e/o un'eterogeneità strutturale aumenta notevolmente la propensione allo sviluppo di FA.

Attualmente, grande importanza viene attribuita all'anisotropia, uniforme o non uniforme, come possibile substrato di FA. Infine, un disordine dei canali ionici, in alcuni casi trasmesso geneticamente, può costruire un possibile substrato di FA.

Un ruolo modulatore fondamentale da parte del sistema nervoso autonomo nella genesi della FA viene universalmente riconosciuto. In particolare, diverse osservazioni supportano l'ipotesi che nei pazienti senza malattie cardiache strutturali gioca un ruolo modulatore fondamentale il sistema vagale, mentre nei pazienti con malattie cardiache strutturali gioca un ruolo modulatore importante il sistema simpatico.

In presenza di un substrato adeguatamente modulato, un terzo fattore necessario all'insorgenza di un rientro multiplo atriale è la presenza di un adeguato meccanismo *trigger*. Quest'ultimo è nella massima parte dei casi costituito da battiti ectopici atriali, spesso originanti dalle vene polmonari.

La FA causa modificazioni elettrofisiologiche ed anatomiche nella muscolatura atriale, che favoriscono la sua cronicizzazione e/o il suo facile recidivare. Alcune di tali modificazioni sono: riduzione di durata dei periodi refrattari effettivi atriali; un adattamento inverso dei periodi refrattari atriali alle modificazioni di frequenza; l'accumulo di glicogeno nelle miocellule; la morte cellulare programmata (apoptosi); una dedifferenziazione cellulare.

La frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale ha un ruolo fisiopatologico fondamentale. In assenza di vie accessorie, i più importanti fattori che regolano la risposta ventricolare media durante fibrillazione atriale sono: i periodi refrattari del nodo atrio-ventricolare; il fenomeno della conduzione occulta attraverso il nodo atrioventricolare; le influenze sulla conduzione nodale da parte del sistema nervoso autonomo; l'azione di farmaci. In presenza di una via accessoria atrioventricolare, con conduzione anterograda rapida, l'insorgenza di una FA rappresenta un rischio serio per il paziente.

Spesso, durante FA, è osservabile conduzione aberrante, soprattutto dopo cicli lunghi (fenomeno di Ashman).

In pazienti con un quadro anatomico-funzionale di cardiomiopatia dilatativa associato a FA, non sempre l'aritmia è un fenomeno secondario. È dimostrato infatti che una tachiaritmia sopraventricolare persistente, ad alta frequenza, può essere causa di dilatazione ed ipocinesia ventricolare.

Parole chiave: Fibrillazione atriale; Rientro; Vene polmonari; Conduzione nascosta.

Ringraziamenti

Si ringraziano i colleghi: Salvatore Mauro, Anna Teresa Ranieri, Giovanni Sticchi, Claudio Fachechi, Giuseppe Nuzzaci, Realino Renna, Antonio Lauretti, Enrico Licci, Sergio Capone, Alberto Albanese, Anna Maria De Giosa, dell'Ospedale "Santa Caterina Novella" di Galatina (LE), per il contributo di idee e per il supporto logistico offerto alla realizzazione di questo manoscritto.

Bibliografia

1. Prystowsky EN, Katz A. Atrial fibrillation. In: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998: 1661-93.
2. The National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on Atrial Fibrillation. Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1830-4.
3. Allesie MA, Konings K, Kirchhof C JHJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 77: 10A-23A.
4. Wijffels M, Kirchhof C JHJ, Boersma LVA, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allesie MA, Campbell RWF, eds. Atrial fibrillation - Mechanisms and therapeutic strategies. Armonk, NY: Futura Publishing, 1994: 195-201.
5. Coumel P, Thomas O, Leenhardt A. Drug therapy for prevention of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 77: 3A-9A.
6. Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological consideration. In: Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 548-92.
7. Fitzegerald D, Scherlag BJ, Lazzara R. Anatomy of cardiac conduction system: basic concepts in cardiac electrophysiology. In: Naccarelli G, ed. Cardiac arrhythmias: a practical approach. Mount Kisco, NY: Futura Publishing, 1991: 1-27.
8. Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1981; 49: 1-15.
9. Moe GK. Evidence for reentry as a mechanism for cardiac arrhythmias. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1975; 72: 56-66.
10. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962; 140: 183-8.
11. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac arrhythmias. New York, NY: Grune & Stratton, 1985: 265-76.
12. Konings KTS, Kirchhof C JHJ, Smeets JRLM, Wellens HJJ, Penn OC, Allesie MA. High density mapping of electrical-ly induced atrial fibrillation in man. *Circulation* 1994; 89: 1665-80.
13. Allesie MA, Kirchhof C JHJ, Sheffer GJ, Chorro FJ, Brugada J. Regional control of atrial fibrillation by rapid pacing in conscious dogs. *Circulation* 1991; 84: 1689-97.
14. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RD. A review of surgery for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 541-52.
15. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 1123-44.
16. Gaita F, Riccardi R, Calò L, et al. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. Electrophysiological findings and ablation results. *Circulation* 1998; 97: 2136-45.
17. Le Grand B, Hatem S, Deroubaix E, Couétil JP, Coraboeuf E. Depressed transient outward and calcium currents in dilated human atria. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 548-56.
18. Aimé-Sempé C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1577-86.
19. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res* 1976; 39: 168-77.
20. Grant AO, Whalley DW. Mechanisms of cardiac arrhythmias. In: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998: 1529-44.
21. Allesie MA, Schalij MJ, Kirchhof JHJ, Boersma L, Huyberts, Hollen J. Electrophysiology of spiral waves in two dimensions: the role of anisotropy. *Ann NY Acad Sci* 1990; 591: 247-56.
22. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 182-209.
23. Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. Parts I and II. *Circulation* 1999; 99: 518-28.
24. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336: 905-11.
25. Costantini M. Aritmogenesi. In: Costantini M, ed. Aritmie. Un approccio ragionato ai disturbi del ritmo cardiaco. Milano: McGraw-Hill Libri Italia, 1999: 17-36.
26. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrin PJ, eds. Atrial fibrillation: mechanisms and management. New York, NY: Raven Press, 1992: 109-25.
27. Levy MN. Autonomic interactions in cardiac control. *Ann NY Acad Sci* 1990; 601: 209-21.
28. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FM, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1990; 62: 395-410.
29. El Sherif N, Craelius W. Early afterdepolarization and arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1990; 1: 145-54.
30. Marchi S, Szabo B, Lazzara R. Adrenergic induction of delayed afterdepolarization in ventricular myocardial cells: beta induction and alpha modulation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 476-86.
31. Denes P, Wu D, Dhingra R, Pietras RJ, Rosen KM. The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man. *Circulation* 1974; 49: 32-49.
32. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 999-1007.
33. Rubart M, Von Der Lohe E. Sex steroid and cardiac ar-

- rhythmia: more questions than answers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 665-7.
34. Bagliani G, Adam M, Villani M, et al. Lone atrial fibrillation: what is the anatomical and the electrophysiological substrate? In: Raviele A, ed. *Cardiac arrhythmias 1999*. Milano: Springer, 1999: 50-7.
35. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
36. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins: an anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966; 34: 412-22.
37. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
38. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983; 52: 188-99.
39. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo M, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-4.
40. Ausma J, Wijffels M, van Eys G, et al. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes as a results of chronic atrial fibrillation. *Am J Pathol* 1997; 151: 985-97.
41. Wu D, Yeh SJ, Wang CC, et al. Nature of dual atrioventricular node pathways and the tachycardia circuit as defined by radiofrequency ablation technique. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 884-90.
42. Mazgalev T, Dreifus LS, Bianchi J, Michelson EL. Atrioventricular nodal conduction during atrial fibrillation in rabbit heart. *Am J Physiol* 1982; 243: 754-60.
43. Fisch C. Concealed conduction. In: Fisch C, ed. *Electrocardiography of arrhythmias*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1990: 1-40.
44. Langendorf R, Pick A, Katz LN. Ventricular response in atrial fibrillation: role of concealed conduction in the AV junction. *Circulation* 1965; 32: 69-75.
45. Page RL, Wharton JM, Prystowsky EN. Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 1996; 77: 260-5.
46. Watanabe Y, Watanabe M. Impulse formation and conduction of excitation in the atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 517-25.
47. Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 640-704.
48. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett ELC, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 1080-5.
49. Fisch C. Aberration. In: Fisch C, ed. *Electrocardiography of arrhythmias*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1990: 41-103.
50. Fisch C, Zipes DP, Mc Henry PL. Rate-dependent aberrancy. *Circulation* 1973; 48: 714-21.
51. Langendorf R. Aberrant ventricular conduction. *Am Heart J* 1951; 41: 700-18.
52. Ashman R, Byer E. Aberration in the conduction of premature ventricular impulses. *J La State Univ Sch Med* 1946; 8: 62-6.
53. Gouaux JL, Ashman R. Auricular fibrillation with aberration simulating ventricular paroxysmal tachycardia. *Am Heart J* 1947; 34: 366-75.
54. Oreto A. Analisi dell'elettrocardiogramma di superficie nella diagnosi delle aritmie cardiache. Il dilemma del QRS largo. Torino: Centro Scientifico Editore, 1988.
55. Wellens AL, Bar FWHM, Lie KI. The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex. *Am J Med* 1978; 64: 27-33.
56. Gossage AM, Hicks BJA. On auricular fibrillation. *QJM* 1913; 6: 435-640.
57. Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, de Bold AJ. Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation* 1986; 74: 1075-84.
58. Damiano RJ, Tripp HF, Asano T, Small KW, Jones RH, Lowe JE. Left ventricular dysfunction and dilatation resulting from chronic supraventricular tachycardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 135-43.
59. Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, et al. Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. *Circulation* 1987; 75: 857-67.
60. Salerno JA, Viganò M, Chimenti M, et al. Cardiac arrhythmias: electromaps and surgical therapy. *Elettromappe Cardiache* 1983; 1: 61-84.
61. Morady F. Atrial fibrillation in apparently idiopathic cardiomyopathy: the chicken or the egg? In: Raviele A, ed. *Cardiac arrhythmias 1999*. Milano: Springer, 1999: 58-64.
62. Daoud EG, Wiess R, Bahu M, et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1433-6.