

## Anatomía del tejido especializado de conducción cardiaco. Su interés en la cardiología intervencionista

Margarita Murillo BSc\*, José Ángel Cabrera†, MD, PhD, Gonzalo Pizarro†, MD, PhD, Damián Sánchez-Quintana\* MD, PhD

\*Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, Badajoz, España. †Unidad de Arritmias. Departamento de Cardiología. Hospital-Quirón Madrid. Universidad Europea de Madrid. Madrid. España

### Resumen

El desarrollo de las técnicas de ablación mediante catéter, ha generado un creciente interés en el conocimiento de la anatomía y disposición del tejido de conducción del corazón.

El sistema de conducción está compuesto por miocitos especializados. Consta de un componente auricular: el nodo sinoauricular y el nodo auriculoventricular, que están en contacto con el miocardio auricular. A continuación, el haz de His atraviesa el triángulo fibroso derecho y termina dividiéndose en dos haces o ramas, una izquierda y otra derecha, las cuales se ramifican a su vez en los ventrículos formando las denominadas fibras de Purkinje. El haz de His y sus ramas se encuentran rodeados de una capa de tejido conectivo, la cual se pierde en las fibras de Purkinje, lo que permite a éstas establecer contacto directo con el miocardio de trabajo ventricular.

El conocimiento detallado del tejido específico de conducción del corazón humano ayudará a electrofisiólogos y otros cardiólogos intervencionistas al desarrollo y éxito de sus técnicas tanto diagnósticas como terapéuticas.

**Palabras Clave:** Miocitos especializados, ablación mediante catéter, nodo sinoauricular, nodo auriculoventricular, haz de His, fibras de Purkinje.

Correspondencia: Prof. Damián Sánchez-Quintana. Departamento de Anatomía y Biología Celular. Facultad de Medicina de Badajoz. Universidad de Extremadura  
Teléfono: 34-924-289434. Móvil: 628265887  
**E-mail:** [dasaqui55@yahoo.com](mailto:dasaqui55@yahoo.com);  
[damians@unex.es](mailto:damians@unex.es); [jac11339@yahoo.uk](mailto:jac11339@yahoo.uk)

### Anatomy of the specialized cardiac conduction tissue. Its interest in interventional cardiology

#### Abstract

The development of the catheter ablation techniques has generated an increasing interest in the knowledge of the anatomy and arrangement of the heart conduction tissue.

The conduction system is composed by specialized myocytes. It consists of an atrial component, the sinus node and the atrioventricular node, which are in contact with the atrial myocardium. After that, the bundle of His penetrates the right fibrous trigone and is divided in two branches or bundles, the left and the right branches. The so-called Purkinje fibres diverge from these His branches. The bundle of His and his branches are surrounded by a layer of connective tissue, which disappears at the level of the Purkinje fibres, allowing them to get in contact with the ventricular working myocardium.

A detailed knowledge of the human heart specific conduction tissue will help electrophysiologists and interventional cardiologists to develop new and improve existing diagnostic and therapeutic techniques.

#### Conflicto de Interés:

No hay conflictos de interés por ningún autor

**Abreviaturas:**

AD: aurícula derecha  
AE: anomalía de Ebstein  
AI: aurícula izquierda  
aNSA: arteria del nodo sinoauricular  
CFC: cuerpo fibroso central  
FA: fibrilación auricular  
FP: fibras de Purkinje  
NAV: nodo auriculoventricular  
NSA: nodo sinoauricular  
PNA: péptido natriurético atrial  
RF: radiofrecuencia  
TEC : tejido específico de conducción  
TRN: taquicardia por reentrada nodal  
TRNAV: taquicardia por reentrada nodal AV  
TSI: taquicardia sinusal inapropiada  
VCS: vena cava superior

**INTRODUCCIÓN**

Durante todo el siglo XIX existió una gran controversia acerca de si el impulso cardíaco era conducido por miocitos o por el sistema nervioso. Mediante experimentos realizados en corazones de anfibios, Stannius<sup>1</sup> demostró en 1852 que el impulso de conducción cardíaca era de tipo miogénico. Fue entonces cuando comenzó el largo camino de investigaciones y estudios centrados en describir la existencia de un tejido específico de conducción (TEC) cardíaco, que se extiende hasta nuestros días.

La anatomía de este sistema fue descrita con precisión por primera vez hace más de un siglo (en 1906) por Tawara<sup>2</sup>, quien demostró histológicamente un sistema de estructura muscular que permite que el impulso cardíaco viaje de aurícula a ventrículo y se extienda por todas las paredes ventriculares. Previamente, en 1845, Purkinje<sup>3</sup> había evidenciado la existencia de “inusuales” células ventriculares, pero sin conocer su significado. Más tarde, en 1893, His<sup>4</sup> descubrió la existencia de un “haz” de tejido especializado que difería estructuralmente del resto de los miocitos del corazón. Sin embargo, fue Tawara quien aclaró que este haz descrito por His se continuaba con las fibras ventriculares descritas por Purkinje. Un año después de las descripciones de Tawara, en

1907, Keith y Flack<sup>5</sup> confirmaron la existencia del "sistema de específico de conducción His-Tawara", también conocido como el sistema de conducción auriculoventricular. Además, estos autores describieron la estructura del nodo sinoauricular (NSA).

En 1909, Thorel<sup>6</sup> publicó un trabajo que provocó una gran controversia, pues sugería la existencia de una vía de conducción dentro de las paredes auriculares que conectaba el NSA con el nodo auriculoventricular (NAV). Debido al gran número de discusiones que provocó este artículo, Aschoff<sup>7</sup> y Mönckerbeg<sup>8</sup> establecieron en 1910 los tres criterios que deben cumplir todos los componentes del TEC cardíaco. Estos criterios fueron: 1º) deben ser histológicamente diferentes del miocardio de trabajo adyacente; 2º) deben ser seguidos de sección en sección en un tejido preparado en serie; 3º) deben estar aislados del miocardio de trabajo por una vaina de tejido conectivo.

Sin embargo, dos componentes fundamentales del TEC como son los nodos NSA y NAV (Fig. 1) no cumplen el tercer criterio, ya que sus células establecen contacto directo con el miocardio de trabajo. Por otro lado, si sólo aplicamos los dos primeros criterios definidos por Aschoff<sup>7</sup> y Mönckerberg<sup>8</sup>, podemos identificar en la aurícula derecha (AD) otras estructuras de tejido especializado. Se trata de los remanentes nodales o nodos ectópicos localizados en la zona de unión auriculoventricular (nodos de Kent<sup>9</sup>), los cuales pueden dar lugar a conexiones AV funcionantes. Kent en 1893 describió dichas conexiones musculares como las responsables de conducir el impulso cardíaco de aurículas a ventrículos. Sin embargo, hoy sabemos que estas conexiones pueden ser restos de miocardio primario presentes en el corazón en desarrollo y que sólo son funcionantes en los corazones que manifiestan la denominada taquicardia de Mahaim<sup>10</sup>.

El estudio del sistema de conducción del corazón ha sido y sigue siendo controvertido, tal vez debido a los diferentes criterios utilizados para el reconocimiento de sus células, en oposición a las que se encargan de la contracción miocárdica. Es de vital importancia, especialmente para los electrofisiólogos y otros

cardiólogos intervencionistas, definir y reconocer con exactitud cada uno de los componentes del TEC. La función del TEC puede verse alterada si alguno de sus componentes es lesionado o indebidamente estimulado mediante la aplicación de técnicas de ablación o resincronización cardíaca.

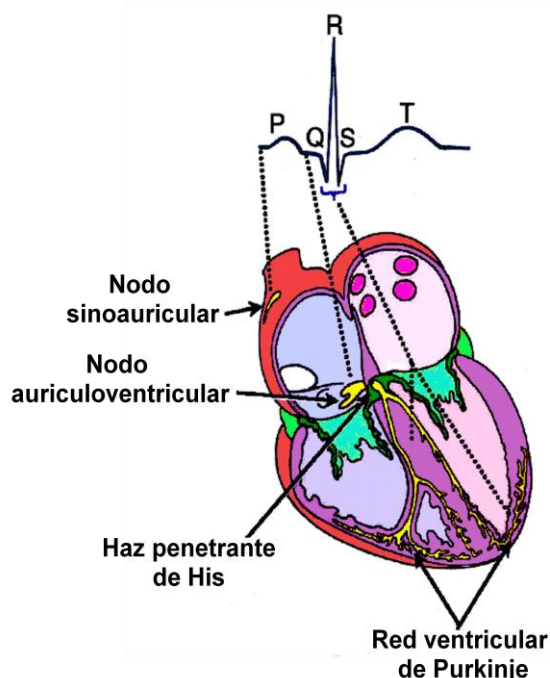
## COMPONENTES

### El nodo sinoauricular

En el corazón humano, podemos localizar el NSA en la zona de unión de la vena cava superior (VCS) con la AD (Fig. 1). Posee

una localización subepicárdica en el 72% de los casos<sup>11</sup>. La función intrínseca del NSA consiste en ser la fuente de donde emana el ritmo del corazón, siendo responsable de la onda P del electrocardiograma que representa la actividad auricular.

La forma del NSA generalmente es de arco<sup>11</sup>. En su estructura podemos distinguir una cabeza, un cuerpo y una cola. Además, posee extensiones o radiaciones en dirección hacia la musculatura de la cresta terminal, epicardio y VCS (Fig. 2). Estas extensiones del NSA deben ser tenidas en cuenta por el electrofisiólogo a la hora de aplicar la energía de ablación en dichas zonas.



**Figura 1:** Representación esquemática (en color amarillo) de los diferentes componentes del tejido específico de conducción.

El eje largo del cuerpo del NSA es paralelo a la cresta terminal mientras que la cola penetra en dirección al endocardio (Fig. 2). Su longitud varía entre 8 y 22 mm, aunque el 50% de los nodos miden en torno a 16 mm. La distancia entre el NSA y el epicardio a nivel de la cabeza es de  $1,5 \pm 0,6$  mm; posteriormente ésta se acorta a nivel del cuerpo, con lo que se sitúa intramiocárdico. Finalmente, la cola adquiere una posición subendocárdica, a una distancia de  $1,8 \pm 0,5$  mm del endocardio (Fig. 2). En un 10% de individuos el NSA no se prolonga hacia la cava inferior, sino que posee una forma de

herradura alrededor de la parte anterior del orificio de la VCS<sup>12</sup>. No se ha encontrado correlación entre el tamaño del nodo y el peso del corazón, tamaño de la aurícula o espesor de la cresta terminal<sup>11</sup>.

Estructuralmente, el NSA está constituido por células más pequeñas (4-7 mm) y de color más pálido que las de miocardio de trabajo normal. Además, las células nodales o células P (principales) se encuentran rodeando la arteria del NSA en el interior de una densa matriz de tejido conectivo, dentro de la cual se entrelazan sin una ordenación precisa (Fig. 2).

Estas características nos permiten diferenciar, a nivel histológico, los miocitos de trabajo de los miocitos nodales. Con la edad aumenta la cantidad de tejido conectivo en relación al área ocupada por las células nodales P<sup>13</sup> (Fig. 2). Se ha descrito la existencia de hipertrofia de los miocitos nodales y una mayor cantidad de tejido conectivo (46,5±8,5% vs 34,5±4,0%) en el NSA en pacientes con fibrilación auricular (FA) crónica en comparación con individuos sin FA<sup>14</sup>. Además, se ha encontrado una disminución del calibre y del número de capilares sanguíneos en nodos sinusales de pacientes con FA crónica<sup>15</sup>, llegando a ser un 50% menor que en los controles. Dichos hallazgos apuntan hacia la isquemia como un importante mecanismo en el origen y desarrollo de la FA.

En la periferia del nodo, sus células contactan con los miocitos transicionales o células T (de transición) y estos con los miocitos de trabajo sin que existan láminas o septos de tejido conectivo entre ellas (Fig. 2). Se ha demostrado que incluso pueden encontrarse digitaciones cortas de tejido nodal a nivel de la cabeza, cuerpo y cola del NSA, que penetran en el miocardio de trabajo auricular<sup>11</sup>. A nivel del cuerpo del NSA se originan de 1 a 10 extensiones sinusales de 0,2 a 2 mm en un 72% de los casos, que se dirigen hacia el miocardio de trabajo de la cresta terminal (51% de los especímenes), al epicardio (64%) y hacia la VCS (25%)<sup>16</sup>. Además, en la mayoría de los corazones analizados, el área más distal de la cola del NSA se disgrega en grupos de miocitos que se entremezclan con tejido fibro-adiposo y miocitos de trabajo (Fig. 2). Todas estas extensiones podían explicar por qué en pacientes con taquicardia por reentrada sinoauricular (TRNSA) o en la taquicardia sinusal inapropiada, (TSI) se registra electrofisiológicamente una amplia zona de actividad sinusal, que contrasta con la longitud histológica del NSA<sup>11</sup>. Por otro lado, la zona de unión entre la VCS y la AD, donde se suelen encontrar extensiones del nodo, es un frecuente lugar de aplicación de la energía de ablación para modificar el NSA<sup>17-20</sup>. Es de resaltar que en estos casos, existe un riesgo de lesión del nervio frénico derecho por la energía de ablación<sup>21,22</sup>, debido a que este se encuentra muy próximo a

la zona de unión entre la VCS y AD con un rango de 3,2 a 7,5 mm y a la vena pulmonar derecha superior (distancia mínima: 2,1±0,4 mm)<sup>22</sup>.

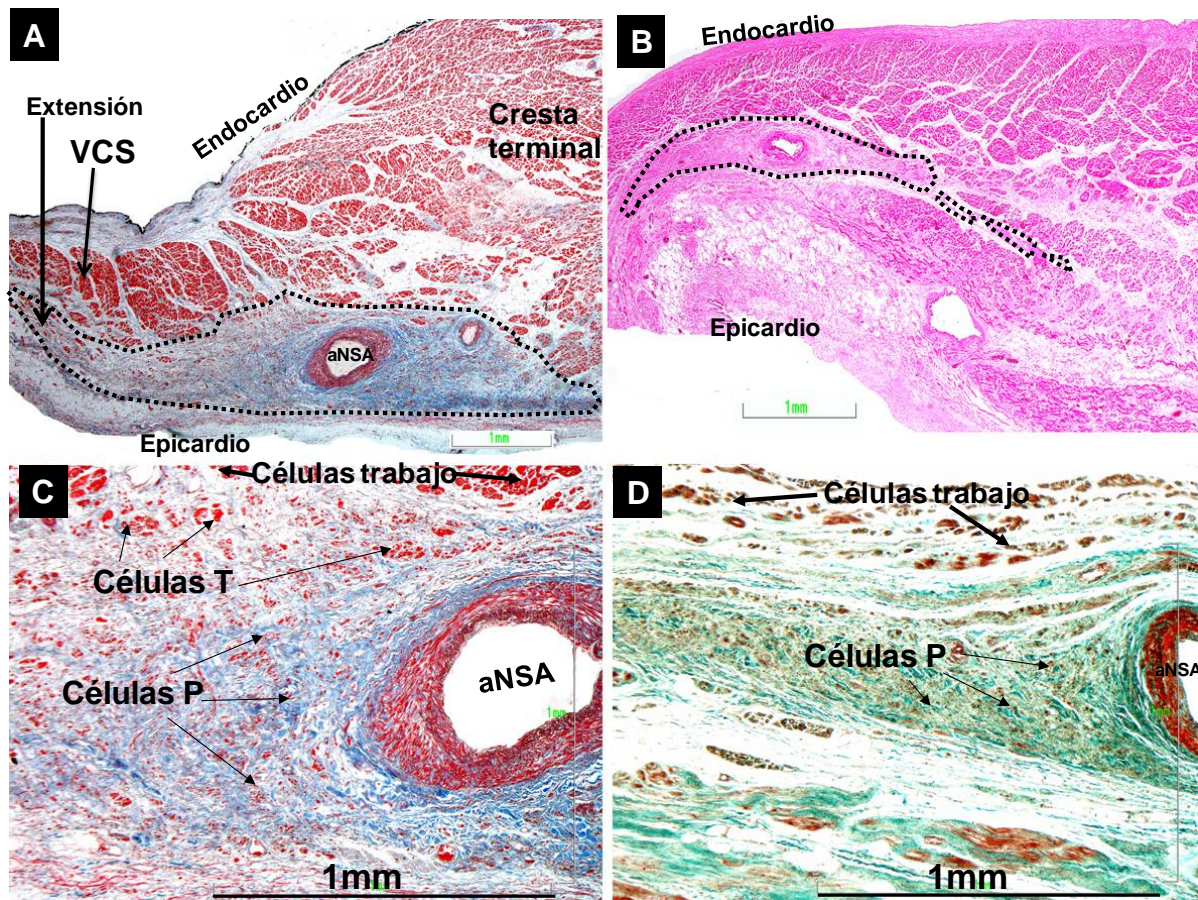
Se ha descrito una extensa "área paranodal" en humanos, que se localiza en la cresta terminal, cerca del NSA, aunque sin continuarse con él directamente, y que está formada por una mezcla de miocitos nodales y de trabajo normal. Por lo tanto, los miocitos de dicha área presentan características moleculares intermedias entre el TEC y el miocardio auricular. Por ejemplo, mientras que el NSA no expresa la conexina Cx43 ni el péptido natriurético atrial (PNA), ambos se encuentran presentes en los miocitos de trabajo. Sin embargo, existen células en el área paranodal que expresan ambas moléculas<sup>23</sup>. Se piensa que la función del área paranodal es facilitar la salida del potencial de acción del NSA en dirección al miocardio auricular<sup>23</sup>. Otros autores postulan que su existencia podría estar relacionada con las taquicardias que se originan a nivel de la cresta terminal<sup>24</sup>. Existen múltiples características del NSA que pueden dificultar la aplicación de las técnicas de ablación, como pueden ser: el espesor de la cresta terminal, las radiaciones del NSA, la extensión del área paranodal y la existencia o no de tejido fibroadiposo a nivel del endocardio que protege al NSA<sup>11</sup>.

#### La arteria del Nodo Sinoauricular

La arteria del NSA (aNSA) es generalmente una única rama que se origina de la arteria coronaria derecha en el 60% de los casos, mientras que en el 40% restante es una rama de la arteria circunfleja<sup>25</sup>. La relación de la cabeza, cuerpo y cola del NSA con la aNSA es variable<sup>11</sup>. En la mayoría de los casos (77%) la arteria ocupa una posición central en el interior del nodo. En el resto de los casos, la arteria ocupa una posición excéntrica en el cuerpo del nodo. En el 29% de los corazones humanos la arteria se ramifica en el interior del nodo<sup>11</sup> (Fig. 2). La aNSA puede provocar un efecto de enfriamiento sobre los miocitos nodales que están a su alrededor y, por tanto, proteger a estas células de la ablación mediante radiofrecuencia (RF). Este fenómeno "cooling"

sucede en casos de TSI, lo que explica en parte sus elevadas tasas de recurrencia. Las técnicas de tomografía multidetector computarizada

pueden ser muy útiles para determinar el espesor de la cresta terminal y mostrar la localización aproximada de la aNSA<sup>26</sup>



**Figura 2:** Secciones histológicas sagitales del NSA teñidas con tricrómico de Masson (A,C y D) y con hematoxilina-eosina (B). **A.** Sección histológica a nivel del cuerpo del NSA (área punteada) en la que se observa su característica forma de arco, localizado subepicárdicamente en la zona de unión de la VCS con la cresta terminal. Nótese la extensión del nodo hacia la VCS. **B.** Sección histológica del NSA a nivel de su cola (zona punteada) en la que se puede observar su localización endocárdica y cómo el nodo se disgrega en grupos de miocitos entremezclados con los miocitos de trabajo. **C.** Ampliación de la Fig. 2A, en la que se observa las células nodales principales (P) inmersas en una matriz de tejido conectivo dispuestas de manera aleatoria alrededor de la arteria del nodo sinusal, y las células transicionales (T), con características intermedias entre las células de trabajo y las células P. **D.** Sección histológica del NSA de un espécimen de 75 años de edad con cardiopatía isquémica estructural. Nótese el mayor acúmulo de tejido conectivo entre las células nodales P. NSA: nodo sinoauricular; aNSA: arteria del nodo sinoauricular; VCS: vena cava superior; AD: aurícula derecha.

**El nodo auriculoventricular**

Se trata de una estructura de forma semioval que se apoya en el cuerpo fibroso central (CFC). Consiste en una porción compacta y un área de células transicionales<sup>27</sup> situada dentro de los límites del triángulo de Koch; en su zona medial y superior, en la unión AV parietal derecha. Este triángulo (Fig. 3) se sitúa sobre la superficie endocárdica de la AD y se encuentra delimitado anteriormente por la

inserción del velo septal de la válvula tricúspide y posteriormente por un tendón fibroso conocido como tendón de Todaro, que es la continuación fibrosa subendocárdica de la válvula de Eustaquio. El ápex del triángulo se sitúa superiormente, en la zona de intersección de los bordes anterior y posterior, lo que se corresponde con el septum membranoso interventricular que forma parte del CFC del corazón. La base del triángulo la forma el orificio del seno coronario, junto con el vestíbulo de la

AD. La base es conocida por los electrofisiólogos como istmo septal y es el lugar donde se aplica la energía de RF para la ablación de la llamada vía lenta en pacientes con taquicardia por reentrada nodal AV (TRNAV)<sup>28,29</sup>. Además, el istmo septal forma parte del circuito de reentrada del flúter auricular común<sup>30</sup>.

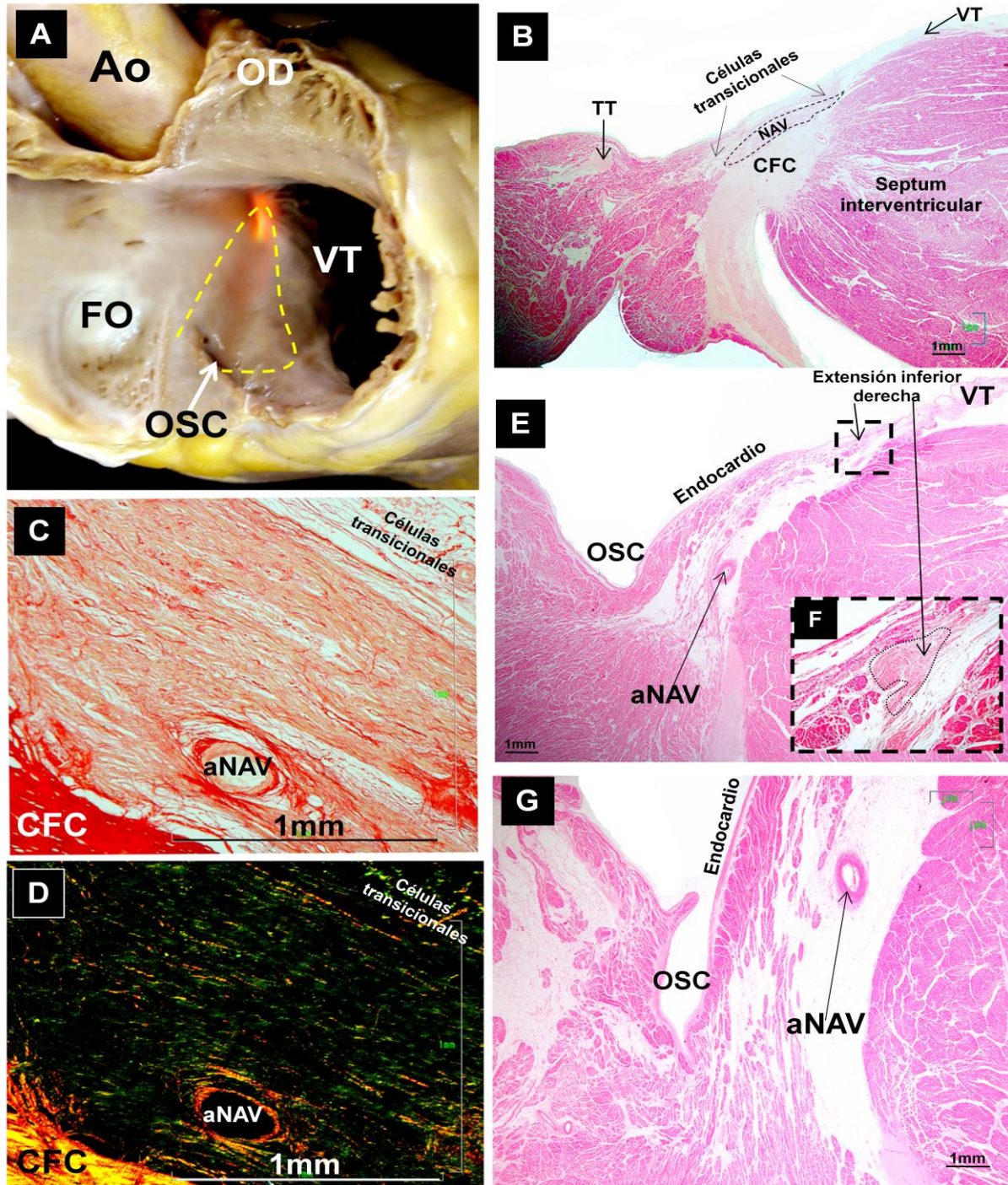
Las dimensiones del triángulo de Koch varían de un individuo a otro, con una longitud entre 15-22 mm (media  $24,6 \pm 4,6$ )<sup>31</sup>. Este hecho es de gran relevancia a la hora de llevar a cabo procedimientos de ablación en dicha área, ya que puede lesionarse el NAV y producirse un bloqueo AV. Algunos autores han observado mediante estudios angiográficos que el triángulo de Koch es mayor en pacientes con TRNAV<sup>32</sup>. Por otra parte, en pacientes con malformación de Ebstein, su tamaño es menor que en pacientes control<sup>33</sup>, por lo que existe un mayor riesgo de lesión del NAV durante la ablación; no sólo porque hay menos espacio para aplicar RF, sino también porque hay menos margen de error con respecto a la estabilidad de la punta del catéter. La tomografía computarizada multidetector puede ser útil para describir los límites del triángulo y su relación con las estructuras adyacentes<sup>26</sup>.

El NAV compacto es una estructura compuesta por células con características similares a las descritas en el NSA. Al igual que este, no se encuentra aislado (Fig. 3) del resto de miocardio por tabiques de tejido fibroso, por lo que tampoco cumple el tercer criterio del TEC descrito por Aschoof<sup>7</sup> y Mönckerbeg<sup>8</sup>. En cuanto a sus dimensiones, el nodo AV posee una longitud media de 5,25 mm, de 2,5 mm a 3,5 mm de anchura y entre 0,7 y 1 mm de espesor<sup>34</sup> y se sitúa a una distancia de 1-2 mm del endocardio auricular derecho. Debido a esta proximidad del nodo al endocardio (Fig. 3), es susceptible de ser lesionado mediante ablación por RF cuando la energía es aplicada desde el endocardio.

Cerca de la base del triángulo de Koch la parte compacta del nodo se bifurca hacia la derecha y la izquierda en extensiones inferiores

(Fig. 3) que se dirigen hacia los orificios de la válvula mitral y tricúspide. La presencia y longitud de estas extensiones es variable. En un estudio realizado en 1998, Inoue y Becker<sup>31</sup> confirmaron las extensiones que previamente había observado Tawara<sup>2</sup>. Para estos autores<sup>31</sup> en un 66% de los casos el NAV posee dos extensiones: derecha e izquierda. La máxima longitud de la extensión inferior derecha es de 9 mm, mientras que la izquierda tiene una longitud máxima de 4 mm; en el 33% solo existe la derecha; y la izquierda en un 5% de los casos. Otros autores<sup>35</sup> proponen que la longitud de la extensión izquierda es mayor que la derecha. La extensión izquierda parece estar relacionada con la miocardiopatía dilatada idiopática, donde se ha observado una longitud mayor<sup>35</sup>. Se ha sugerido que la arquitectura de las fibras musculares en y alrededor del triángulo de Koch es uno de los factores que puede influir en la ruta de impulsos al NAV<sup>36</sup>. Sin embargo, otros autores han propuesto que las extensiones podrían proporcionar el sustrato morfológico de la TRNAV<sup>31</sup>, ya que podrían formar parte del circuito de reentrada. De hecho, la lesión mediante RF de la extensión inferior derecha del NAV en humanos parece eliminar la vía lenta en la TRNAV<sup>37</sup>. Estudios electrofisiológicos en el conejo muestran que la extensión inferior posee propiedades diferentes al NAV (PR menor) lo que podría producir un enlentecimiento en la conducción e iniciar o mantener la TRNAV<sup>38</sup>. En el corazón humano las extensiones inferiores poseen una menor expresión de Cxs 40 y 43 que el NAV y el tejido auricular de trabajo circundante, lo que puede contribuir a diferencias en la velocidad de conducción de los miocitos, iniciando la reentrada<sup>39</sup>.

En humanos, los miocitos transicionales son células con tamaño y características intermedias entre los miocitos del NAV y el miocardio de trabajo normal. Tanto las células transicionales como las del NAV compacto están inmersas en una matriz de tejido conectivo compuesto fundamentalmente por colágeno laxo tipo III (Fig. 3).



**Figura 3.** A. Visión endocárdica de la aurícula derecha en la que se ha representado los límites del triángulo de Koch mediante una línea punteada en color amarillo. El vértice del triángulo (que ha sido transluminado desde el ventrículo izquierdo) se corresponde con el cuerpo fibroso central. B. Sección sagital histológica teñida con hematoxilina-eosina en la que se observa la forma semioval del NAV apoyado sobre el CFC y la capa de células transicionales que le conectan con el miocardio de trabajo. C y D. Secciones histológicas sagitales del NAV teñidas con rojo picrosirio y visualizadas mediante luz blanca (C) y con luz polarizada (D). Nótese en D las células nodales inmersas en una matriz de colágeno laxo tipo III (color verde) y el CFC constituido por colágeno tipo I (color amarillo-rojo). E. Sección histológica sagital teñida con hematoxilina-eosina en la que se observa la extensión inferior derecha del NAV en dirección al VT. Nótese la disposición de la aNAV (arteria del nodo auriculoventricular) en estrecha relación con el endocardio de la base del triángulo de Koch. F. Ampliación de la figura 3E mostrando la extensión inferior derecha del NAV(área punteada). G. Sección histológica sagital a nivel de la base del triángulo de Koch, teñida con hematoxilina-eosina, en la que se observa la proximidad de la aNAV al OSC. Ao: Aorta; OD: orejuela derecha; FO: fosa oval. VT: velo septal de la válvula tricúspide; aNAV: arteria del nodo auriculoventricular. OSC: orificio del seno coronario; NAV: nodo auriculoventricular. CFC: cuerpo fibroso central. TT: tendón de Todaro.

Es de destacar que las células transicionales están rodeadas de una mayor cantidad de tejido conectivo que las del NAV, pero sin llegar a aislarlas del miocardio adyacente. Por ello, las células transicionales constituyen una especie de puente entre el miocardio de trabajo y el del NAV (Fig. 3).

#### La arteria del nodo AV

La arteria del NAV (aNAV) se origina de la arteria coronaria derecha en un 80-87% de los casos; en el resto se origina de la arteria circunfleja (8%-13% de los casos) o de ambas (2%-10% de los casos). La arteria da ramas al septum interventricular inferior, septum interatrial, NAV y haz de His<sup>40</sup>. En algunos pacientes, la aNAV se dispone cerca del ostium del seno coronario y el vestíbulo de la AD. Esto puede explicar el alto riesgo de coagulación de la arteria durante la ablación por RF de la vía lenta en la TRNAV. Los daños en la aNAV pueden extenderse a los tejidos vascularizados por ella y llegar a producir un bloqueo AV<sup>41,42</sup>. A pesar de que la aNAV se sitúa muy próxima a la superficie endocárdica, en la base del triángulo de Koch (Fig. 3) (distancia media:  $3,5 \pm 1,5$  mm)<sup>42</sup>, no es muy frecuente la inducción de bloqueo AV posiblemente debido al efecto de enfriamiento que produce la arteria sobre el tejido circundante.

#### Existencia de haces o tractos especializados internodales

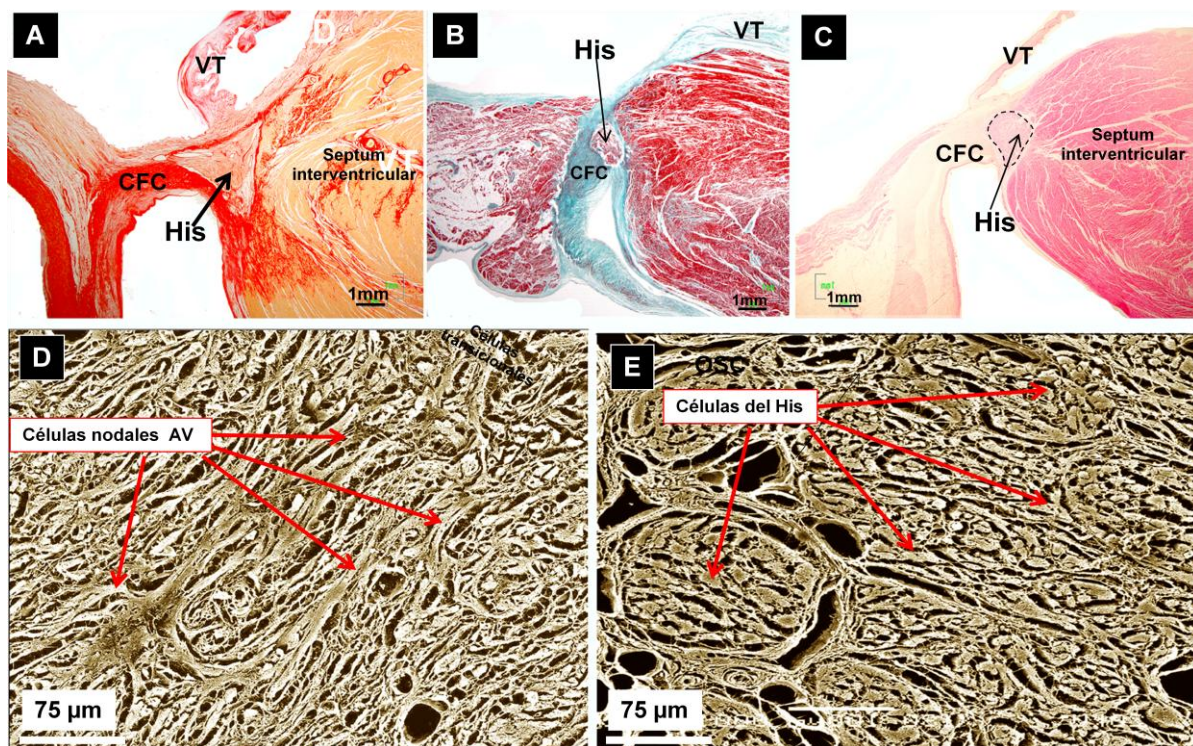
Una cuestión controvertida y polémica desde hace décadas, es el modo en que el impulso de despolarización del NSA se transmite y alcanza el NAV. Algunos autores sugieren la existencia de tractos especializados de conducción en el miocardio auricular entre ambos nodos<sup>43</sup>. Contrariamente, otros estudios proponen que las fibras musculares de trabajo, debido a su disposición geométrica y a su cruce en el espesor de las paredes auriculares, son las responsables de que la conducción sea más rápida en unas áreas de la aurícula que en otras<sup>12</sup>. Wenckebach<sup>44</sup> describió en 1907 un haz de fibras musculares que se dirigía desde la

VCS al nodo AV, pasando anterior a la fosa oval. Algo más tarde, en 1910, Thorel<sup>45</sup> mencionó la existencia de un haz especializado entre el NSA y NAV, pero sus ilustraciones no convencieron a la comunidad científica. Para aclarar el asunto, se celebró en 1910 un encuentro de la Sociedad Alemana de Patología en el que se establecieron las condiciones que debe cumplir el TEC (Aschoff<sup>7</sup> y Mönckerberg<sup>8</sup>). Posteriormente, Bachmann<sup>46</sup> describió un haz de fibras de miocardio de trabajo normal que se dirige anteriormente desde la AD hacia la aurícula izquierda (AI), y señaló la orientación paralela de dichas fibras como responsable de la conducción rápida de una aurícula a la otra. Esto fue confirmado años después por Spach<sup>47</sup>. Por lo tanto, aplicando los criterios de Aschoff<sup>7</sup> y Mönckerberg<sup>8</sup>, podría decirse que el tejido responsable de la conducción entre NSA y NAV es la musculatura de trabajo normal, y son los cruces y disposición de las fibras auriculares los que hacen que el impulso viaje de una forma preferencial desde un nodo hacia el otro<sup>12</sup>. Sin embargo, en circunstancias anormales, puede existir miocardio primario con características fenotípicas de especializado. Este puede quedar en forma de remanente embriológico tanto en los sitios donde se han descrito haces especializados en las aurículas, como a nivel de la cresta terminal y del vestíbulo de la AD. La existencia de dichos remanentes puede deberse a que durante el desarrollo embrionario el factor de transcripción Tbx3 evita la transformación del miocardio primario a miocardio de trabajo normal en esas determinadas áreas<sup>48</sup>.

#### El haz penetrante de His

El NAV, en la parte cefálica del triángulo de Koch, se introduce en el CFC y es en ese punto cuando pasa a denominarse haz penetrante de His, justo cuando se encuentra completamente rodeado por tejido conectivo que lo aísla por completo del miocardio de trabajo (Fig. 4). El haz de His posee un trayecto de una longitud variable antes de continuarse sobre el septum muscular interventricular con las ramas derecha e izquierda.



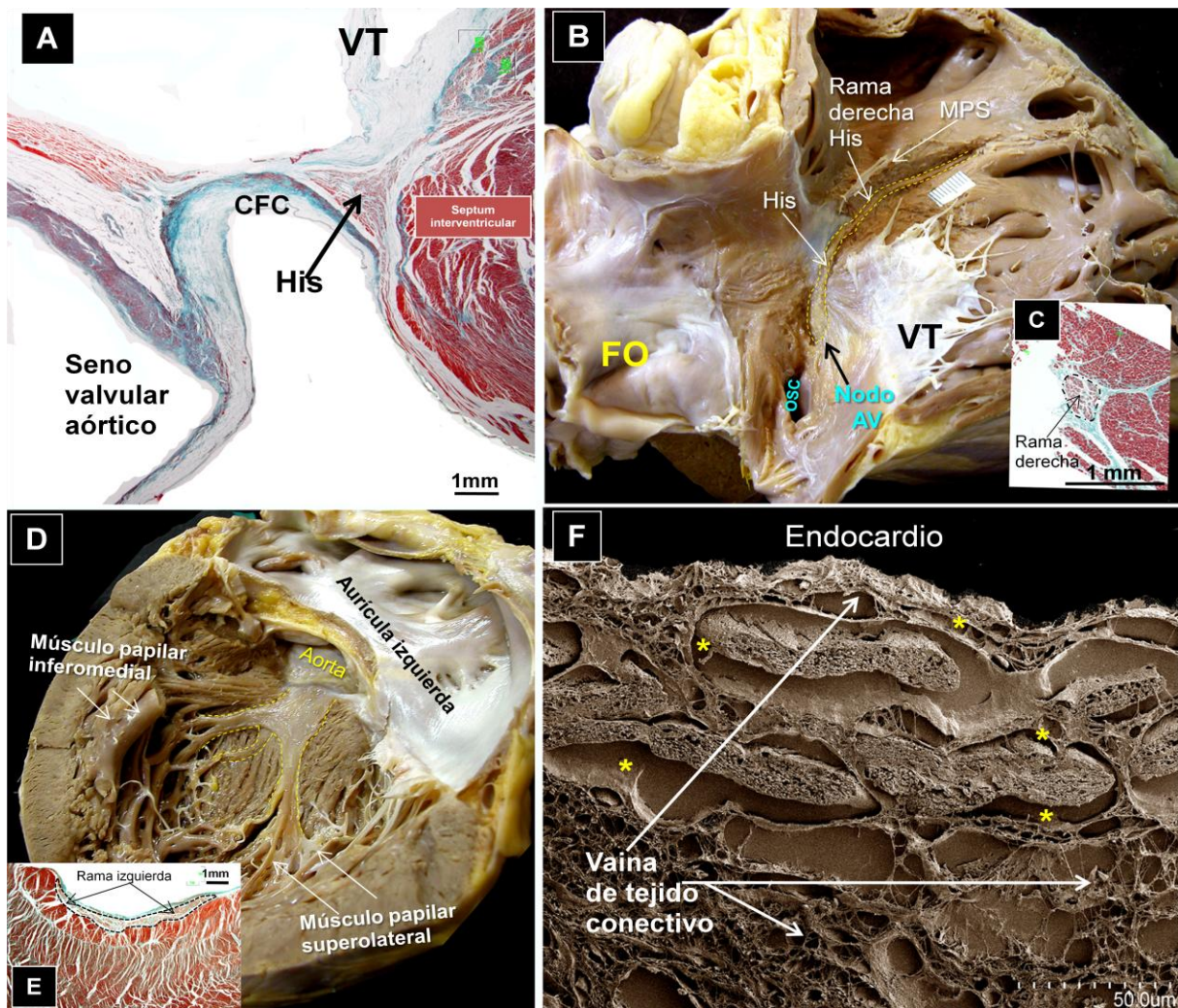


**Figura 4:** A, B y C. Secciones histológicas sagitales a nivel del vértice del triángulo de Koch teñidas con rojo sirio (A), tricrómico de Masson (B), y hematoxilina-eosina(C). El haz de His se encuentra completamente rodeado de tejido conectivo y posee una diferente morfología: triangular (A), redondeada(B) y elíptica(C). Nótese los diferentes niveles a los que atraviesa el haz de His el CFC: a nivel de la inserción del VT (A), por encima de la inserción del VT (B), y por debajo de la inserción del VT. **D y E.** Micrografías electrónicas de barrido del NAV(D) y del haz de His (E). Nótese la disposición más uniforme y paralela de las células del haz de His comparada con las células nodales AV. CFC: cuerpo fibroso central; VT: velo septal de la válvula tricúspide; NAV: nodo auriculoventricular.

La forma del haz de His varía desde una forma casi redondeada, a elíptica o triangular (Fig. 4), con una longitud  $2,3 \pm 0,4$  mm (rango 0,8-3,2 mm) y un espesor de  $1,1 \pm 0,3$  mm (rango 0,9-1,5 mm)<sup>42</sup>. La distancia mínima del His al endocardio de la AD es  $0,5 \pm 0,2$  mm (rango de 0,1 a 1,1 mm)<sup>42</sup>. Existe una cierta variabilidad en el lugar y extensión del registro del electrograma de His en la clínica<sup>49</sup>. En el 51% de los casos el haz de His se registra por encima de la inserción del velo septal de la tricúspide, en el 15% a nivel del velo septal de la tricúspide y en el 34% por debajo de la inserción del velo septal de la válvula tricúspide (Dr. Cabrera comunicación personal). Estudios macroscópicos mediante disección<sup>50</sup> han mostrado tres disposiciones distintas del haz de His: en el 46,7% de los casos discurre a lo largo del borde inferior de la parte membranosa del septum interventricular; en el 32,4% se localiza dentro de la porción muscular del septum interventricular; finalmente, podemos encontrar el haz de His dispuesto

sobre la parte membranosa del septum en un 21,0% de los casos. Estudios histológicos<sup>42</sup> han observado que en un 24% de los corazones humanos el haz de His atraviesa el CFC entre 4 y 7 mm por debajo del vértice del triángulo de Koch (Fig. 4). Por todo ello, es de interés tener en mente la variabilidad de la disposición del haz de His dentro del triángulo de Koch puesto que con ello localizamos: el vértice del triángulo de Koch, el NAV, y el haz de His para su estimulación mediante técnicas de resincronización cardiaca.

El haz penetrante de His se encuentra completamente rodeado por el tejido conectivo del CFC, por lo que cumple los tres criterios definidos por Aschoff<sup>7</sup> y Mönckerberg<sup>8</sup> para el TEC (Fig. 4). Sin embargo, sus miocitos presentan una disposición más uniforme y paralela que la observada en los miocitos del NSA y NAV donde se entrecruzan de una forma muy irregular (Fig. 4).



**Figura 5:** A. Sección sagital del haz de His teñida con tricrómico de Masson. Nótese como se divide sobre el vértice de la porción muscular del septum interventricular en sus ramas derecha e izquierda. B. Visión simulada en oblicua anterior derecha de un espécimen donde se ha realizado la disección del haz de His y su rama derecha. Nótese como la rama discurre por debajo de la base del MPS del VD y penetra en el espesor de la banda moderadora. C. Sección histológica realizada de la disección de la Fig. 5B en la que se observa la rama derecha rodeada por completo de una vaina de tejido conectivo. D. Visión endocárdica de la aurícula y ventrículo izquierdos de un espécimen en el que se ha realizado una disección de la rama izquierda del haz de His. El origen de esta rama se encuentra por debajo de la aorta, descendiendo por el endocardio y termina dividiéndose en tres cintillas que se dirigen hacia los músculos papilares del VI. E. Sección histológica de la disección de la Fig. 5D en la que se observa la rama izquierda del haz de His como una fina lámina subendocárdica envuelta en tejido conectivo. F. Micrografía electrónica de barrido de la rama izquierda del haz de His. Nótese como la rama está aislada de una vaina de tejido conectivo y de ella parten tractos conectivos (asteriscos) que la conectan a las células especializadas. VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo. MPS: Músculo Papilar septal. FO: fosa oval. VT: velo septal de la válvula tricúspide. OSC: orificio del seno coronario.

Las ramas del haz de His

Se originan a caballo sobre el vértice de la porción muscular del septum interventricular. Ambas se encuentran rodeadas de una lámina de tejido conectivo en su curso proximal, existiendo tractos de tejido conectivo entre red de endomisio que rodea a cada miocito con la lámina (Fig. 5). Mediante técnicas de disección y

tinciones histológicas convencionales se observa como la rama derecha se convierte en una delgada cuerda de menos de 1 mm de espesor que discurre por el interior del lado derecho del septum interventricular hasta llegar a la base del músculo papilar septal del ventrículo derecho (VD), posteriormente penetra en el espesor de la trabécula septomarginal (Fig. 5), y de ese modo se extiende desde la pared septal a la pared

anterior del VD a través de la banda moderadora, dividiéndose finalmente en la red subendocárdica de Purkinje. El músculo papilar septal constituye un punto de referencia para la localización de la rama derecha del haz de His<sup>51</sup>, por lo que es importante su topografía exacta para la estimulación de dicha rama en casos de resincronización cardíaca, o evitar su lesión durante los procedimientos quirúrgicos realizados en ciertos tipos de defectos de septum interventricular en la región infundibular<sup>52</sup>, así como durante la ablación de taquicardias del tracto de salida del VD.

La rama izquierda, sin embargo, tiene forma de lámina (Fig. 5) de aproximadamente 10 a 15 mm de ancha y es irregular en su espesor, siendo su zona más gruesa de aproximadamente 0,3 a 0,5 mm sobre la zona media del lado izquierdo del tabique interventricular (Fig. 5). Su origen se encuentra por debajo de la comisura situada entre los velos derecho y no coronario de la válvula aórtica, después, desciende subendocárdicamente por el septum interventricular y termina ramificándose en dos o tres cintillas (Fig. 5) que se extienden hacia los músculos papilares del ventrículo izquierdo, ramificándose y dando lugar así a la denominada red subendocárdica de Purkinje. La rama izquierda puede observarse macroscópicamente como un área pálida justo debajo de la porción membranosa del septum interventricular en el lado izquierdo<sup>53</sup> (Fig. 5).

#### La red ventricular de Purkinje

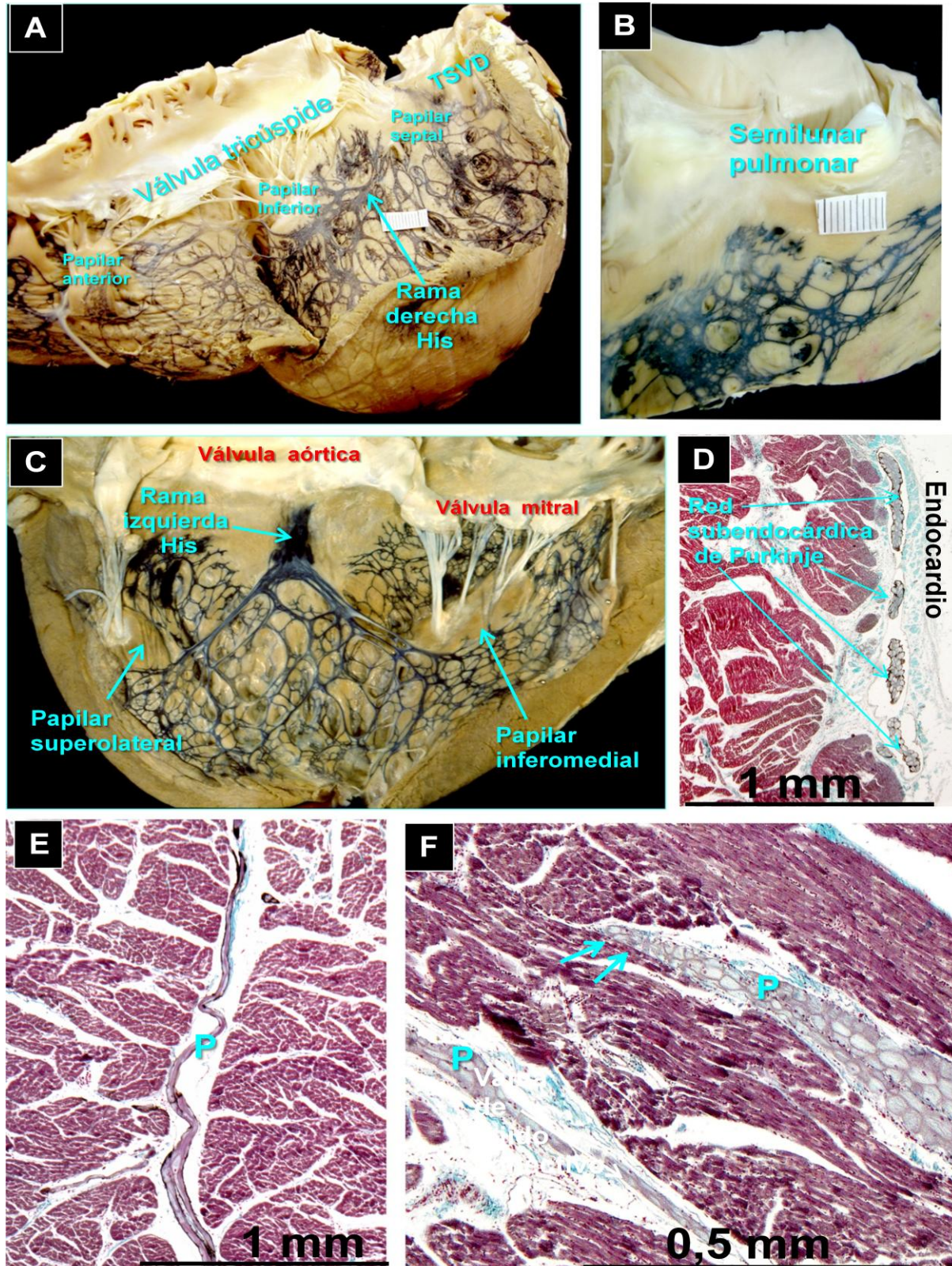
En animales mamíferos esta red subendocárdica tiene una disposición elíptica, tanto en el ventrículo izquierdo (VI) como en el VD, aunque en el VI la disposición poligonal es más organizada que en el caso del VD (Fig. 6). Esta red, en animales como la oveja o el ternero, está rodeada de una vaina de tejido conectivo que la separa de las fibras musculares ventriculares de trabajo (Fig. 6). Además, en

ambos mamíferos se ha descrito que de esta red se originan ramas que penetran en el espesor de las paredes ventriculares, introduciéndose entre las fibras musculares de trabajo (Fig. 6), dando nuevas ramas o anastomosis con otras ramas<sup>54,55</sup>. En nuestras observaciones histológicas y de microscopía electrónica de barrido realizadas en corazones de ternero, la red de Purkinje muestra una disposición poligonal extendiéndose subendocárdicamente por el VI y VD (Fig. 6). Sin embargo, en el VD, la red no alcanza la válvula pulmonar, sino que termina a una distancia de  $5,5 \pm 1,2$  mm de la inserción de los velos semilunares (Fig. 6).

La red se extiende desde el endocardio hacia el epicardio y termina a una distancia de  $2,5 \pm 1$  mm de este. Sin embargo, en el caso del corazón humano solo se han descrito a nivel subendocárdico, y no se ha documentado en corazones adultos la presencia de ramas intramurales de la red de Purkinje<sup>55</sup>.

En algunos mamíferos, las fibras de Purkinje (FP) conectan con el miocardio de trabajo a nivel de las denominadas uniones Purkinje-miocardio existiendo entre las uniones miocitos transicionales<sup>56</sup>, de ese modo el impulso viaja a todo el miocardio ventricular. Sin embargo, en el corazón del ternero no se han observado dichas células transicionales<sup>55</sup>, lo que confirma nuestros hallazgos histológicos.

En este último caso, cuando las células de Purkinje pierden su envoltura conectiva conectan con varios miocitos del miocardio de trabajo normal (Fig. 6). Las FP constituyen el principal factor en la sincronización de la actividad miocárdica en los ventrículos debido a su distribución geométrica y sus abundantes conexiones con el miocardio de trabajo a nivel subendocárdico<sup>57</sup>. Las uniones Purkinje-miocardio son un sustrato morfológico que reúnen las condiciones requeridas para provocar un mecanismo de reentrada<sup>58</sup>.



**Figura 6.** A, B, y C. Imágenes macroscópicas de un corazón de bovino en la que se ha inyectado tinta china entre la vaina de tejido conectivo y las ramas derecha (A) e izquierda del haz de His (C), así como en la red subendocárdica poligonal de Purkinje. Nótese en B como la red se localiza por debajo de la válvula pulmonar, sin llegar a alcanzarla. La disposición de la red de Purkinje se encuentra más organizada en el caso del VI (C) que en el VD (A). D, E y F. Secciones histológicas de los ventrículos de bovino teñidas con tricrómico de Goldner. En D se observa la red de Purkinje subendocárdica, mientras que en E y F se distribuye intramiocárdicamente. Nótese en F como las fibras de Purkinje (P) conectan (flechas) con el miocardio de trabajo. TSVD: Tracto de salida del Ventrículo Derecho; P: fibra de Purkinje.

## EMBRIOLOGÍA DEL TEJIDO ESPECÍFICO DE CONDUCCIÓN CARDIACO

Al comienzo del desarrollo, el corazón es un tubo cardiaco compuesto por un manto miocárdico rodeado de endocardio. Cada uno de los miocitos que lo forman puede ser considerado como un marcapaso en potencia. El miocardio en esta etapa del desarrollo se denomina primario o primitivo. La principal característica es que estas células poseen una tasa de crecimiento lenta y se sitúa rodeando la entrada y salida de la cámara auricular y la salida ventricular, dando lugar a 4 constricciones o anillos (sinusal, AV, interventricular y ventriculoarterial). El miocardio primario situado en estos anillos presenta una serie de características electrofisiológicas y moleculares diferentes al miocardio de trabajo: 1º) conducción lenta, 2º) automaticidad alta, 3º) uniones gap con Cx 45 y canales HCN4 con corrientes  $I_f$  de hiperpolarización que juegan un papel importante en la actividad marcapasos del sistema de conducción. En el corazón adulto, el miocardio primario mantiene estas características solo en el nodo sinusal, nodo AV y haz de His. El resto del miocardio sufre cambios a lo largo del desarrollo pasando a ser lo que denominamos miocardio secundario que posee características diferentes del miocardio primario, como son: 1º) se despolariza rápidamente, 2º) automaticidad lenta y contractilidad alta, 3º) uniones gap con Cx40 y Cx43, 4º) sus miocitos expresan el péptido natriurético atrial (PNA)<sup>59</sup>. Diversos estudios han sugerido que la expresión de los factores de transcripción *Tbx2* y *Tbx3* suprimen la transformación de miocardio primario en miocardio de trabajo en zonas específicas del corazón<sup>60-62</sup>.

Remanentes de miocardio primario podrían proporcionar el sustrato morfológico de taquicardias focales en las aurículas. Estas taquicardias suelen originarse a lo largo del eje de la cresta terminal, alrededor del haz AV, orificio del seno coronario y en los vestíbulos de las válvulas tricúspide y mitral<sup>63,64</sup>. También se han descrito taquicardias focales procedentes del tracto de salida del VI y del VD, aunque más comúnmente en este último, incluso

supraauriculares<sup>65</sup>. Todas ellas son áreas constituidas inicialmente por miocardio primario que no desaparece completamente con el desarrollo y maduración posterior.

La posibilidad de que las células precursoras del marcapasos del corazón estén relacionados con el miocardio que rodea las venas pulmonares puede ser de gran importancia en la etiopatogenia de la FA. Así, autores como Pérez-Lugones et al.<sup>66</sup> han encontrado células P y de Purkinje en el espesor de las extensiones miocárdicas de la aurícula izquierda hacia las venas pulmonares. Este miocardio especializado podría estar relacionado con las recurrencias postablación de FA, sin embargo, a diferencia de los remanentes de miocardio primario descritos, el miocardio de las venas pulmonares es derivado del miocardio mediastínico<sup>67</sup>, y nunca tiene un fenotipo primario especializado.

Una pregunta que queda aún por resolver es cómo el miocardio primario se transforma a lo largo del desarrollo en tejido especializado de conducción (TEC) definitivo que cumplirá las características descritas por Aschoff<sup>7</sup> and Monckenberg<sup>8</sup>. A nivel del anillo especializado AV, el cual produce un retraso en la conducción de aurículas a ventrículos, a medida que los fibroblastos derivados del epicardio van invadiendo el surco auriculoventricular, se va formando un anillo fibroso que aísla eléctricamente aurículas y ventrículos, quedando la zona de conducción lenta restringida únicamente a la región del nodo AV<sup>65</sup>. En estudios con modelos animales se ha observado que un deficiente desarrollo del anillo fibroso causa una conducción eléctrica anormal entre aurículas y ventrículos y síndrome de Wolf-Parkinson-White<sup>68,69</sup>.

Factores que intervienen en el desarrollo de los componentes del tejido específico de conducción:

Las células especializadas del sistema de conducción cardiaca proceden de células miocárdicas precursoras. En una etapa temprana del desarrollo, el miocardio del tracto de entrada adquiere actividad autónoma y desarrolla función de marcapasos. El nodo

sinusal se desarrollará a partir de dicho tejido. Las células que dan lugar al nodo sinusal expresan el gen TBX18, mientras que las que dan lugar al nodo atrioventricular, haz de His y FP expresan el factor de transcripción NKX2-5<sup>70</sup>. La adecuada formación el nodo AV depende de factores de transcripción como NKX2-5, TBX-5 y GATA 4, los cuales juegan papeles cruciales durante el desarrollo cardiaco. Se piensa que las ramas del haz de His se desarrollan a partir del componente trabecular ventricular<sup>71</sup>. Las FP derivan los miocitos cardiacos y se van formando en una estrecha relación con los vasos coronarios<sup>72</sup>. Las FP se forman a partir de los miocitos cardiacos durante el desarrollo embrionario debido a que los miocitos responden a la señal inducida por endotelina, que es secretada por las células endoteliales, diferenciándose estos miocitos en FP<sup>73</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stannius H. Zwei Reihen physiologischer Versuche. Versuche am Froschherzen. Archiv fur Anatomie and Physiologie 1852; 85.
2. Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Jena: Gustav Fischer 1906.
3. Purkinje JE. Mikroskopisch neurologische Beobachtungen. Archiv fur Anatomie Physiologie und Wissenchaftliche Medicin 1845; 12:281.
4. His W Jr. Die Thätigkeit des embryonalen Herezens und derenBedeutung fur die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arb Med Klinik Leipzig 1893; 1:14-49
5. Keith A, Flack M. The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. J Anat Physiol 1907; 41:172-89.
6. Thorel C. VorlauFig.e Mitteilung uber eine besondere Muskelverbindung zwischen der Cava superior und dem Hisschen Bundel. Muinchener medizinische Wochenschrift 1909; 56:2159.
7. Aschoff L. Referat uber die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den spezifischen Muskelsystemen des Herzens. Ver Dtsch Pathol Ges 1910; 14:3-35.
8. Mönckeberg JG. 1910. Beitrage zur normalen und pathologischen Anatomie des Herzens. Verh Dtsch Pathol Ges 14: 64–71.
9. Kent AFS. Researches on the structure and function of the mammalian hearts. J Physiol 1893; 14:233-54.
10. Anderson RH, Ho SY, Gillette PC, Becker AE. Mahaim, Kent and abnormal atrioventricular conduction. Cardiovasc Res 1996; 31:480-91.
11. Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Farré J, Climent V, Anderson RH, Ho SY. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. Heart 2005 91:189-94.
12. Anderson RH, Ho SY. The architecture of the sinus node, the atrioventricular conduction axis, and the internodal atrial myocardium. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9:1233-48.
13. Alings AMW, Abbas RF, Bouman LN. Age-related changes in structure and relative collagen content of the human and feline sinoatrial node: A comparative study. Eur Heart J 1995; 16:1655-67.
14. Hurlé A, Climent V, Sánchez-Quintana D. Sinus node structural changes in patients with long-standing chronic atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;13:1394-5.
15. Hurlé A, Sánchez-Quintana D, Ho SY, Bernabeu E, Murillo M, Climent V. Capillary supply to the sinus node in subjects with long-term atrial fibrillation. Ann Thorac Surg 2010; 89:38-43.
16. Chuaqui B. Stereomicroscopic demonstration of the extensions of the sinus node. Virchows Arch A Pathol Pathol Anat 1972; 356:141-53.
17. Marrouche NF, Beheiry S, Tomassoni G, Cole C, Bash D, Dresing T, Saliba W, et al. Three-dimensional nonfluoroscopic mapping and ablation of inappropriate sinus tachycardia. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1045-54.
18. Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, Cheng CC, Wu TJ, Wang SP, et al. Radiofrequency catheter ablation of sustained intraatrial re-entrant tachycardia in adult patients.

- Identification of electrophysiological characteristics and endocardial mapping techniques. *Circulation* 1993; 88:578-87.
19. Tsai C-F, Tai C-T, Hsieh M-H, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, et al. Initiation of atrial fibrillation: Electrophysiological characteristics and radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2000; 102:67-74.
  20. Ooie T, Tsuchiya T, Ashikaga K, Takahashi N. Electrical connection between the right atrium and the superior vena cava, and the extent of myocardial sleeve in a patient with atrial fibrillation originating from the superior vena cava. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:482-85.
  21. Durante-Mangoni E, Vecchio DD, Ruggiero G. Right diaphragm paralysis following cardiac radiofrequency catheter ablation for inappropriate sinus tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:783-84.
  22. Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farré J, Weiglein A, Ho SY. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionalists. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:309-13.
  23. Chandler NJ, Greener ID, Tellez JO, Inada S, Musa H, Molenaar P, et al. Molecular architecture of the human sinus node: Insights into the function of the cardiac pacemaker. *Circulation* 2009; 119:1562-75.
  24. Kalman JM, Olgin JE, Karch MR, Hamdan M, Lee RJ, Lesh MD. "Cristal tachycardias": Origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:451-9.
  25. Berdajs D, Patonay L, Turina MI. The clinical anatomy of the sinus node artery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:732-5.
  26. Saremi F, Krishnan S. Cardiac conduction system: anatomic landmarks relevant to interventional electrophysiologic techniques demonstrated with 64-detector CT. *Radiographics* 2007; 27:1539-65.
  27. Anderson RH, Ho HY, Becker AE. Anatomy of the human atrioventricular junctions revisited. *Anat Rec* 2000; 260:81-91.
  28. Olgin JE, Ursell P, Kao AK, Lesh MD. Pathological findings following slow pathway ablation for AV nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7:625-31.
  29. Sánchez-Quintana D, Davies DW, Ho SY, Oslizlok P, Anderson RH. Architecture of the atrial musculature in and around the triangle of Koch: its potential relevance to atrioventricular nodal reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8:1396-407.
  30. Cabrera JA, Sánchez-Quintana D, Ho SY, Medena A, Wanguemert F, Gross E, et al. Angiographic anatomy of the inferior right atrial isthmus in patients with and without history of common atrial flutter. *Circulation* 1999; 99:3017-23.
  31. Inoue S, Becker AE. Posterior extensions of the human compact atrioventricular node: a neglected anatomic feature of potential clinical significance. *Circulation* 1998; 97:188-93.
  32. Ueng KC, Chen SA, Chiang CE, Tai CJ, Chen YJ, Yu WC, et al: Dimensions and related anatomical distance of Koch's triangle in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:1017-23.
  33. Sánchez-Quintana D, Picazo-Angelín B, Cabrera A, Murillo M, Cabrera JA. Koch's triangle and the atrioventricular node in Ebstein's anomaly: implications for catheter ablation. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:660-7.
  34. Ho SY, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Res* 2002;54:325-36.
  35. Hucker WJ, McCain ML, Laughner JI, Iuzzo PA, Efimov IR. Connexin 43 expression delineates two discrete pathways in the human atrioventricular junction. *Anat Rec* 2008; 291:204-15.
  36. Sánchez-Quintana D, Davies DW, Ho SY, Oslizlok P, Anderson RH. Architecture of the atrial musculature in and around the triangle of Koch: its potential relevance to atrioventricular nodal reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8:1396-407.
  37. Inoue S, Becker AE, Riccardi R, Gaita F. Interruption of the inferior extension of the compact atrioventricular node underlies successful radiofrequency ablation of

- atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol* 1999 ;3:273-7.
38. Medkour D, Becker AE, Khalife K, Billette J. Anatomic and functional characteristics of a slow posterior AV nodal pathway: role in dual-pathway physiology and reentry. *Circulation* 1998; 98:164-74.
39. Dobrzynski H, Nikolski VP, Sambelashvili AT, Greener ID, Yamamoto M, Boyett MR, et al. Site of origin and molecular substrate of atrioventricular junctional rhythm in the rabbit heart. *Circ Res* 2003; 93:1102-10.
40. Anderson KR, Murphy JG. The atrioventricular node artery in the human heart. *Angiology* 1983; 34:711-16.
41. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS, et al. Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 1992; 85:1318-28.
42. Sánchez-Quintana D, Ho SY, Cabrera JA, Farré J, Anderson RH. Topographic anatomy of the inferior pyramidal space: relevance to radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:210-7.
43. James TN: The connecting pathways between the sinus node and the A-V node and between the right and the left atrium in the human heart. *Am Heart J* 1963; 66:498-508.
44. Wenckebach KF. Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Herzleitfähigkeit. *Archives für Anatomie und Physiologie* 1907; 2:1-14.
45. Thorel C. Über die supraventrikulären abschnitte des sog. Reizleitungssystems. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1910; 14:71-90.
46. Bachmann G. The inter-auricular time interval. *Am J Physiol* 1916; 41:309-20.
47. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level: Electrical description of myocardial architecture and its application to conduction. *Circ Res* 1995; 76:366-80.
48. Soufan AT, van den Hoff MJ, Ruijter JM, de Boer PA, Hagoort J, Webb S, et al. Reconstruction of the patterns of gene expression in the developing mouse heart reveals an architectural arrangement that facilitates the understanding of atrial malformations and arrhythmias. *Circ Res* 2004; 95:1207-15.
49. Farré J, Anderson RH, Cabrera JA, Sánchez-Quintana D, Rubio JM, Romero J, et al. Fluoroscopic cardiac anatomy for catheter ablation of tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:76-94.
50. Kawashima T, Sasaki H. A macroscopic anatomical investigation of atrioventricular bundle locational variation relative to the membranous part of the ventricular septum in elderly human hearts. *Surg Radiol Anat* 2005; 27:206-13.
51. Loukas M, Tubbs RS, Louis RG Jr, Apaydin N, Bartczak A, Huseng V, et al. An endoscopic and anatomical approach to the septal papillary muscle of the conus. *Surg Radiol Anat* 2009; 3:701-6.
52. Chang AC. Pediatric cardiac intensive care. In: *Cardiac anatomy*, 1st edn. Lippincott Williams and Wilkins, New York; 1998. p. 6-9.
53. Kawashima T, Sasaki H. Gross anatomy of the human cardiac conduction system with comparative morphological and developmental implications for human application. *Ann Anat* 2011; 193:1-12.
54. Ansari A, Ho SY, Anderson RH. Distribution of the Purkinje fibres in the sheep heart. *Anat Rec* 1999; 254:92-97.
55. Oosthoek PW, Virágh S, Lamers WH, Moorman AF. Immunohistochemical delineation of the conduction system. II: The atrioventricular node and Purkinje fibers. *Circ Res*. 1993;73:482-91.
56. Trantum-Jensen J, Wilde AA, Vermeulen JT, Janse MJ. Morphology of electrophysiologically identified junctions between Purkinje fibers and ventricular muscle in rabbit and pig hearts. *Circ Res*. 1991;69:429-37.
57. Berenfeld O, Jalife J. Purkinje-muscle reentry as a mechanism of polymorphic ventricular arrhythmias in a 3-dimensional model of the ventricles. *Circ Res* 1998; 82:1063-1067.
58. Sasaniuk BL, Mendez C. A mechanism for reentry in canine ventricular tissue. *Cir Res* 1971;28:3-15.



59. Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ. Selective radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: evidence for involvement of perinodal myocardium within the reentrant circuit. *Circulation* 1992; 85:1675-88.
60. Papaionannou VE, Silver LM. The T-box gene family. *Bioessays* 1998;20:9-19
61. Habets PE, Moorman AF, Clout DE, van Roon MA, Lingbeek M, van Lohuizen M, et al. Cooperative action of Tbx2 and Nkx2.5 inhibits ANF expression in the atrioventricular canal: implications for cardiac chamber formation. *Genes Dev* 2002; 16:1234-46.
62. Hoogaars WM, Tessari A, Moorman AF, de Boer PA, Hagoort J, Soufan AT, et al. The transcriptional repressor Tbx3 delineates the developing central conduction system of the heart. *Cardiovasc Res* 2004; 62:444-6.
63. Kalman JM, Olgin JE, Karch MR, Hamdan M, Lee RJ, Lesh MD. "Crista tachycardias": Origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:451-59.
64. Kistler PM, Sanders P, Hussin A, Morton JB, Vohra JK, Sparks PB, et al. Focal atrial tachycardia arising from the mitral annulus: electrocardiographic and electrophysiologic characterization. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2212-19.
65. Boukens BDJ, Christoffels VM, Coronel R, Moorman AFM. Arrhythmias and outflow tract myocardium as a substrate for life-threatening ventricular developmental basis for electrophysiological heterogeneity in the ventricular arrhythmias. *Circ Res* 2009; 104:31.
66. Pérez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:803-9.
67. Moorman AF, Christoffels VM. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. *Physiol Rev* 2003; 83:1223-67.
68. Kolditz DP, Wijffels MC, Blom NA, et al. Epicardium-derived cells in development of annulus fibrosis and persistence of accessory pathways. *Circulation* 2008; 117:1508-17.
69. Zhou B, von Gise A, Ma Q, Hu YW, PuWT. Genetic fate mapping demonstrates contribution of epicardium-derived cells to the annulus fibrosis of the mammalian heart. *Dev Biol* 2010; 338:251-61.
70. Christoffels VM, Smits GJ, Kispert A, Moorman AF. Development of the pacemaker tissues of the heart. *Circ Res* 2010; 106:240-54.
71. Moorman AF, De Jong F, Denyn MMFJ, and Lamers WH. Development of the cardiac conduction system. *Circ Res* 1998; 82: 629-644.
72. Gourdie RG, Mima T, Thompson RP, Mikawa T. Terminal diversification of the myocyte lineage generates Purkinje fibers of the cardiac conduction system. *Development* 1995; 121:1423-31.
73. Takebayashi-Suzuki K, Yanagisawa M, Gourdie RG, Kanzawa N, Mikawa T. In vivo induction of cardiac Purkinje fiber differentiation by coexpression of preproendothelin-1 and endothelin converting enzyme-1. *Development*. 2000; 127:3523-32.