

心房性期外収縮の return
cycle からみた洞機能

Sinus node function
evaluated by spontane-
ous atrial premature
contractions

吉田 繁樹
藤木 明
谷 昌尚
辻 博
水牧 功一
篠山 重威

Shigeki YOSHIDA
Akira FUJIKI
Masanao TANI
Hiroshi TSUJI
Kohichi MIZUMAKI
Shigetake SASAYAMA

Summary

Sinus node function was evaluated according to spontaneous premature atrial contractions (APC). In 33 patients, who showed evidence of more than 10 APCs in 24-hour Holter ECG, sinoatrial conduction times (SACT) were measured by the Strauss' method. Time difference between the interval preceding PP, the APC and return cycle following APC was expressed as RC-SC. Patients were categorized in three groups; CSRT < 500 and 2SACT < 180 msec (A), $500 \leq \text{CSRT} < 1000$ and/or $180 \leq 2\text{SACT} < 250$ msec (B), and CSRT ≥ 1000 and/or $2\text{SACT} \geq 250$ msec (C).

There was significant correlation between the mean RC-SC and 2SACT ($r=0.69$). Mean RC-SC was greater than 2SACT in all seven patients whose CSRTs exceeded 2000 msec. The mean RC-SC was 0.15 ± 0.03 in group A, 0.20 ± 0.02 in group B and 0.25 ± 0.06 (sec; mean \pm SD) in group C. The max RC-SC was 0.20 ± 0.03 in group A, 0.28 ± 0.03 in group B and 0.36 ± 0.07 sec in group C. The mean RC-SC and max RC-SC differed significantly among the three groups ($p < 0.05$). The standard deviation in distribution of the RC-SC was 0.033 ± 0.008 in group A, 0.044 ± 0.007 in group B and 0.052 ± 0.017 sec in group C. RC-SCs equal to or longer than 0.24 sec were observed in 1% in group A, 26% in group B and 58% in group C, and that equal to or longer than 0.30 sec was found in 0, 3 and 28% in groups A, B and C, respectively.

The RC-SC reflects not only SACT but sinus node automaticity, and provides more simple detection of sinus dysfunction. Sinus dysfunction may exist when the RC-SC is greater than 0.30 sec.

Key words

Spontaneous atrial premature contraction Return cycle Sinus node function

富山医科薬科大学 第二内科
富山市杉谷 2630 (〒930-01)

The Second Department of Internal Medicine, Toya-
ma Medical and Pharmaceutical University, Sugitani
2630, Toyama 930-01

Received for publication February 3, 1988; accepted March 22, 1988 (Ref. No. 35-PS47)

はじめに

洞機能は洞自動能と洞房伝導の2つの因子によって評価され, その評価法として電気生理学的検査がしばしば用いられる. すなわち洞自動能は *overdrive suppression test*¹⁻³⁾ によって, また洞房伝導については *Strauss 法*⁴⁾, *Narula 法*⁵⁾, *直接測定法*^{6,7)} によって評価がなされている. *Strauss 法* は心房に単一期外刺激を加え, その *return cycle* から洞房伝導時間を推測する方法であり, 広く一般的に利用されている. この方法は洞房・房洞伝導時間を同一と仮定していること, 単一期外刺激の洞自動能に対する影響を考慮していないことなど曖昧な点があるため, 真の洞房伝導時間を示すものではないと考えられている. しかし洞不全例ではこの方法によって求められた洞房伝導時間が延長している例が多く⁸⁻¹⁰⁾, 洞機能の指標としては依然として重要な位置にある.

一方, 心房性期外収縮は臨床的に広く認められる不整脈の一つであり, *Holter* 心電図記録によれば, 健常人においてもその出現率は高い¹¹⁻¹²⁾. そこで, 電気生理学的検査による期外刺激を用いずとも, 自然発生した *APC* より非観血的に洞機能を評価することが可能ならば, 臨床的に有用と考えられる.

我々は自然発生した心房性期外収縮とその *return cycle* を観察し, 電気生理学的検査による洞機能の指標と比較検討することによって, 心房性期外収縮を用いた洞機能の評価を試みた.

方法

24時間 *Holter* 心電図にて心房性期外収縮が10個以上認められ, かつ *Strauss 法* による洞房伝導時間 (*SACT*) が測定可能であった33例を対象とした. 男性20例, 女性13例で, 年齢は32~81 (61 ± 10) 歳. 電気生理学的検査施行前の臨床診断は洞不全症候群が11例, 発作性心房細動9例, 発作性心室頻拍6例, 房室ブロック4例, 発作性心室頻拍3例, *WPW* 症候群2例, 心室性期外収縮

が1例であった. *Holter* 心電図記録時, 電気生理学的検査施行時ともに全例が薬剤を服用していなかった.

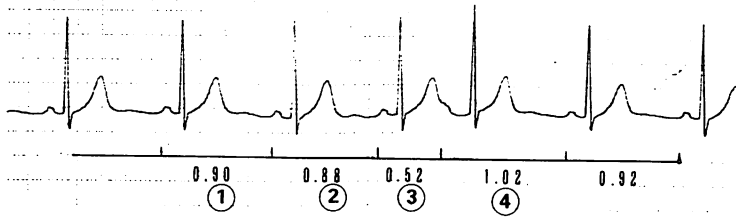
Holter 心電図は *ICR 6201 recorder* を用いて *CM₁*, *CM₅* の2チャンネルで記録した. 解析は *ICR Holter Cardiogram System 7200* で行ない, *ICR beam recorder* にて圧縮心電図全波形を描き出した. さらに心房性期外収縮の部分はその後15 secを25 mm/secのスピードで再生した.

Fig. 1 にて示したように, 心房性期外収縮の先々行 *PP* 間隔, 先行 *PP* 間隔, *coupling interval*, 期外収縮と次の *P* との間隔 (*return cycle*) の4項目を測定した. 更に *return cycle* から先行 *PP* 間隔を差し引いた値を *RC-SC* と表示し, 症例ごとにその平均値 (*mean RC-SC*), 最大値 (*max RC-SC*), 標準偏差 (*SD*) を求めた. なお *PP* 間隔は *P* 波の開始から次の *P* 波の開始までを測定し, 0.02 sec 単位で表示した. 以下のような場合は検討から除外した. 1) 先々行 *PP* 間隔と先行 *PP* 間隔の差が0.04 secを超える場合, 2) 期外収縮に続く *P* が洞リズム時の *P* と形が異なる場合, 3) 心房性期外収縮が代償性もしくは間入性の場合, 4) 心房性期外収縮が2度以上の洞房ブロックもしくは洞停息を惹き起こした場合. これらの4条件のいずれかに該当した場合を除くすべての心房性期外収縮を対象としたが, 多数の場合は1時間当たり3個の期外収縮を無作為に選択した.

RC-SC の仮の正常値を求める目的で, 対象とは別に若年健常者15例 (年齢13~30歳) の *RC-SC* を測定した. 前述した4つの除外項目に従うと, 期外収縮数はおのおの1~5個, 計35個であった (**Fig. 2**). その *RC-SC* は0.08~0.22 (0.14 ± 0.03 , *mean* \pm *SD*) sec であり, 5% 未満の危険率で0.07~0.21 sec に含まれた. このことより, 対象例の *RC-SC* が0.06 sec 以下の場合には検討から除外することとした.

電気生理学的検査は従来の方法に従って行った. 6F4 極の電極カテーテルを右大腿静脈から挿

Pat. 6



Pat. 26

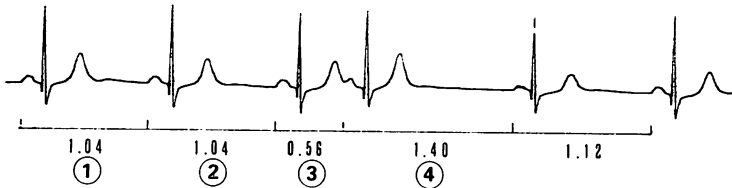


Fig. 1. Examples of atrial premature contractions.

Patient 6 has normal sinus function and patient 26 is diagnosed as sick sinus syndrome by electrophysiological study. RC-SC (④-②) is 0.14 sec in the former and 0.34 sec in the latter.

① pre-preceding PP interval; ② preceding PP interval; ③ coupling interval; ④ return cycle.

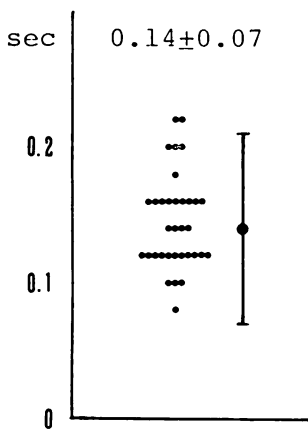


Fig. 2. Distribution of RC-SC in the healthy young subjects.

RC-SC belongs to the range of 0.07~0.21 sec ($p < 0.05$).

入して高位右房に留置し、遠位2極を刺激用、近位2極を記録用とした。刺激は Fukuda Cardiac Stimulator BC-02 を用いて行い、刺激の大きさ

は 2 msec 幅で拡張期閾値の2倍とした。記録は Siemens-Elema Mingograf 82 にて行った。

SACT は Strauss 法に従って測定し、2倍値 (2SACT) を用いた。Overdrive suppression test は自己洞リズムよりやや高頻度から開始し、10 beats/min ずつ上昇させ、180~200 beats/min まで行った。刺激時間は 30 sec とし、secondary suppression を含めて、最も長い洞回復時間から先行洞周期を差し引いた値 (CSRT) を求めた。電気生理学的検査の結果は 10 msec 単位で表示した。

電気生理学的検査の所見をもとに対象を3群に分けた。すなわち、2 SACT が 180 msec 未満で、かつ CSRT が 500 msec 未満であり、洞機能が正常と考えられた A 群 9 例、2 SACT が 180 以上 250 msec 未満、もしくは CSRT が 500 以上 1000 msec 未満で、洞機能障害が疑われた B 群 9 例、2 SACT が 250 msec 以上、もしくは CSRT が 1000 msec 以上であり、洞不全と考えられた C 群 15 例である。この3群間で RC-SC を比較検

Table 1. Clinical data and RC-SC in 33 patients

		Symptom	Diagnosis	Sinus function	EPS (msec)			RC-SC (sec)		
					SACT×2	CSRT	N	Mean	SD	Max
Group A	1 M	None	2 AVB	Normal	130	340	6	0.14	0.037	0.18
	2 F	Palpitation	PSVT	Normal	80	220	7	0.15	0.040	0.22
	3 M	Palpitation	WPW	Normal	140	220	5	0.12	0.038	0.18
	4 F	Palpitation	PVT	Normal	140	190	7	0.18	0.017	0.20
	5 F	Palpitation	PVT	Normal	120	220	12	0.17	0.026	0.22
	6 F	Palpitation	PVT	Normal	130	280	5	0.12	0.030	0.16
	7 F	Palpitation	PVT	Normal	150	230	5	0.18	0.026	0.22
	8 F	Syncope	1 AVB	Normal	170	350	21	0.16	0.040	0.22
	9 M	Chest discomfort	PAF	Normal	120	300	43	0.26	0.045	0.34
Group B	10 M	Palpitation	PAF	Normal	120	570	52	0.18	0.034	0.26
	11 F	None	BND, PVT	SB	200	580	8	0.22	0.042	0.30
	12 M	Chest discomfort	SSS	SAB	220	440	6	0.22	0.050	0.28
	13 M	Palpitation	PAF	Normal	150	510	47	0.22	0.050	0.30
	14 M	Palpitation	PAF	Normal	200	280	33	0.20	0.034	0.26
	15 M	Chest oppression	PAF	Normal	220	560	13	0.19	0.044	0.24
	16 F	Chest oppression	SSS	SB	220	500	22	0.20	0.055	0.34
	17 M	Syncope	PVC	Normal	180	320	53	0.19	0.040	0.28
	18 M	Chest discomfort	PAF	Normal	180	400	9	0.18	0.047	0.28
Group C	19 M	Palpitation	PAF	Normal	250	560	49	0.24	0.060	0.38
	20 M	Palpitation	PSVT	Normal	250	460	8	0.24	0.041	0.30
	21 F	Syncope	SSS	SA	100	2920	55	0.16	0.053	0.28
	22 F	Dizziness	SSS	SB, SA	230	2160	56	0.24	0.075	0.36
	23 F	Syncope	SSS	SB, SA, SAB	200	6140	68	0.28	0.068	0.44
	24 F	Dizziness	SSS	SA	150	3640	66	0.20	0.029	0.26
	25 M	Chest oppression	SSS	SB	250	4300	13	0.30	0.036	0.34
	26 M	Dizziness	PAF	Normal	250	3000	20	0.36	0.042	0.46
	27 M	Dyspnea	2 AVB	Normal	250	560	40	0.18	0.050	0.32
	28 M	Dizziness	WPW	Normal	300	320	42	0.23	0.049	0.36
	29 M	Syncope	SSS, PVT	SB	300	460	63	0.23	0.080	0.40
	30 M	Chest discomfort	PVST	Normal	260	420	12	0.21	0.038	0.30
	31 M	Syncope	SSS	SA	290	320	66	0.29	0.047	0.40
	32 F	Dizziness	SSS	SB, SAB	320	2840	9	0.36	0.080	0.52
	33 M	Chest oppression	PAF	Normal	300	420	29	0.27	0.035	0.32

AVB=atrio-ventricular block; PSVF=paroxysmal supraventricular tachycardia; PVT=paroxysmal ventricular tachycardia; PAF=paroxysmal atrial fibrillation; BND=binodal disease; SSS=sick sinus syndrome; PVC=pre-mature ventricular contraction; SB=sinus bradycardia; SAB=sino-atrial block; SA=sinus arrest; EPS=electro-physiological study.

討し、また RC-SC と 2 SACT もしくは CSRT との関係についても観察した。

統計学的処理は χ^2 検定を用いて行い、危険率 5% 未満を有意とした。

成 績

Table 1 に対象患者のプロフィールと検査値を記した。検討の対象となった期外収縮数は、個々の症例で 5~68 (29 ± 22) 個であった。

2 SACT と mean RC-SC との間には有意の相関 ($r=0.69$) が認められた (**Fig. 3**)。

CSRT が 2000 msec 以上の高値を示した 7 例全例で、mean RC-SC が 2 SACT より大であった (**Fig. 4**)。なお mean RC-SC から 2 SACT を差し引いた値と CSRT との間には、 $r=0.43$ と疎の相関が認められた。2 重丸で示した症例 9 は、2 SACT, CSRT がともに正常値であったが、発作性心房細動の心室拍数コントロールの目的でジルチアゼム 10 mg を静注したところ、心房細動が停止し、その際 4.0 sec の洞停止が出現した例である。この例では、図に示したように、mean RC-SC が 2 SACT より 140 msec 延長してい

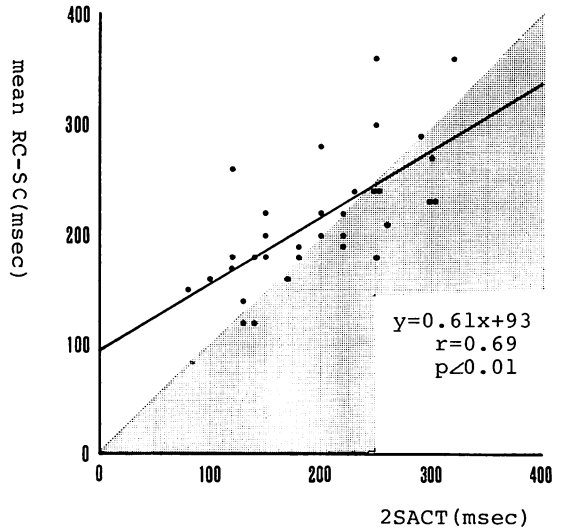


Fig. 3. Significant correlation between 2SACT and mean RC-SC.

た。

Fig. 5 に A, B, C の各群別にみた 2 SACT, CSRT を示した。2 SACT は A 群で 133 ± 26 , B 群 188 ± 35 , C 群では 247 ± 59 (mean \pm SD) msec と各群間に有意差 ($p < 0.01$) を認め、CSRT

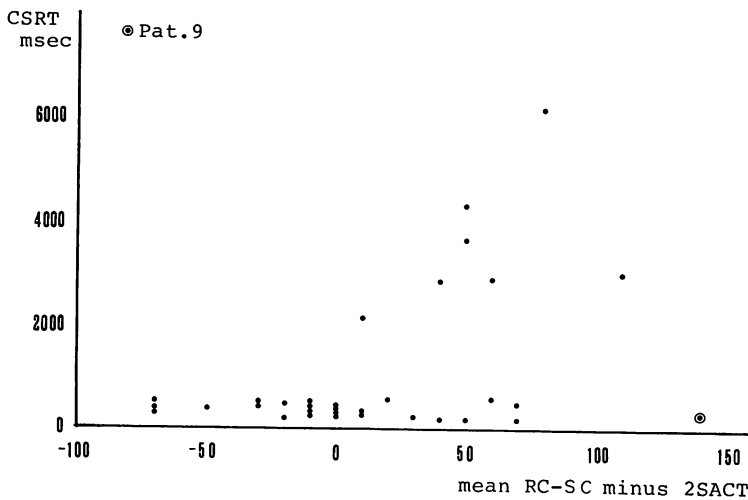


Fig. 4. Correlation between CSRT and mean RC-SC minus 2SACT.

In every case whose CSRT exceeds 2000 msec, mean RC-SC is longer than 2SACT. In patient 9 (double circle), sinus arrest of 4.0 sec was observed after the injection of diltiazem.

もそれぞれ 256 ± 26 , 462 ± 110 , 1901 ± 1824 msec と有意差があった ($p < 0.01$).

Mean RC-SC, max RC-SC, RC-SC の標準偏差を各群間で比較した結果を Fig. 6 に示した. なお 2 重丸で示した症例 9 は, 前述した如く, 潜在性洞機能障害の存在が推定されたため, 統計学的

検討から除外した. Mean RC-SC は A, B, C 群でのおおの 0.15 ± 0.03 , 0.20 ± 0.02 , 0.25 ± 0.06 (mean \pm SD) sec であり, 各群間で有意差が認められた ($p < 0.05$). 同様に max RC-SC もおのおの 0.20 ± 0.03 , 0.28 ± 0.03 , 0.36 ± 0.07 sec と有意差を認めた ($p < 0.01$). RC-SC 分布の標準偏差は

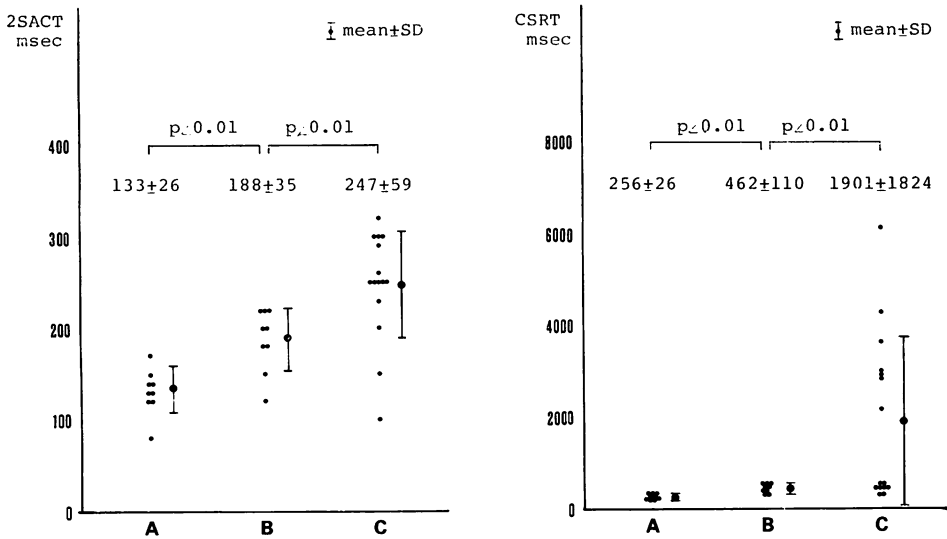


Fig. 5. Comparison of 2SACT and CSRT among three groups.

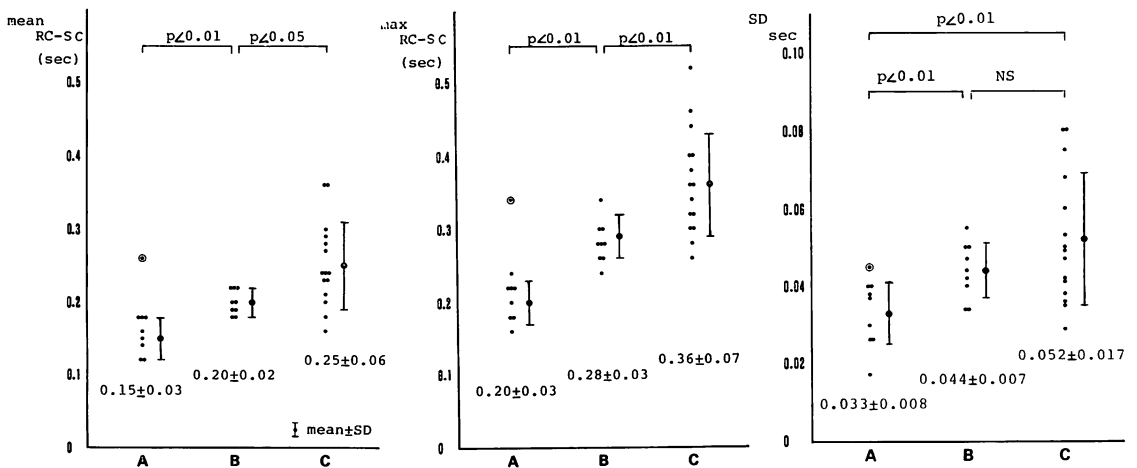


Fig. 6. Comparisons of mean RC-SC, max RC-SC and standard deviation (SD) of RC-SC among three groups.

Data of patient 9 (double circle) are excluded from statistical analysis.

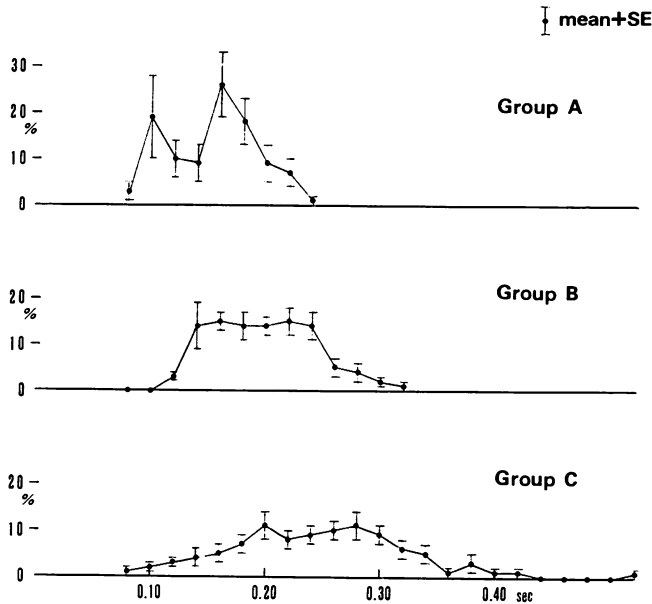


Fig. 7. Distributions of RC-SC in three groups.

RC-SC 0.24 sec is observed in 1% in group A, 26% in group B and 58% in group C. RC-SC greater than 0.30 sec is observed in 0, 3 and 28% in groups A, B and C, respectively.

A 群で 0.033 ± 0.008 , B 群 0.044 ± 0.007 , C 群 0.052 ± 0.017 sec と, B, C 群で A 群より大であった ($p < 0.01$).

各症例において対象としたすべての RC-SC の数を 100 とし, RC-SC の各値の分布を % で求め, それを各群別に比較した (Fig. 7). A 群では RC-SC が 0.22 sec 以下であったものが 99% を占め, 残り 1% のみが 0.24 sec であった. B 群では 0.22 sec 以下が 74%, 0.24~0.28 sec が 23%, 残り 3% が 0.30 sec 以上であった. 一方, C 群では 0.22 sec 以下が 42%, 0.24~0.28 sec 30%, 0.30 sec 以上のものが 28% を占めた.

症例 9 は興味ある所見を示した. この例は電気生理学的検査上は洞機能が正常であったが, mean RC-SC 0.26 sec, max RC-SC が 0.34 sec と明らかに延長しており, 両者間に不一致をみた (Table 1). しかしながら, ジルチアゼム投与後に洞停止が出現したことは潜在性の洞機能障害を示す所見であり, RC-SC は潜在性洞機能障害の診

断にも有用なことがあると思われた. 症例 26 は発作性心房細動の患者であるが, 細動停止を捉えることができず, 電気生理学的検査を施行するまでは洞不全とは診断し得なかった. この例でも RC-SC が明らかに延長しており, C 群中の他の 7 例を含め洞不全の診断において, RC-SC の有用性が高いと考えられた.

考 按

心房性期外収縮はその coupling interval が長い場合には洞リズムに影響を与えないが, coupling interval が短くなると逆行性に洞結節に入り込み, これを reset する. 今回の検討の対象とした心房性期外収縮は洞結節を reset したと考えられたものであり, その return cycle は洞周期 + α と想定される. この α が RC-SC と表示した値である. すなわち RC-SC は以下に示す 4 つの因子の和と考えられる. a) APC の focus から洞結節近傍の高位右房までの伝導時間; 心房内伝

導時間, b) 高位右房から洞結節までの伝導時間; 房洞伝導時間, c) 洞結節自動能の抑制による洞興奮開始遅延時間; 言わば修正洞回復時間, d) 洞結節から高位右房までの伝導時間; 洞房伝導時間.

目的とする RC-SC の測定にはいくつかの条件が必要である. まず第 1 に, 基本洞周期の不整が大きい場合には, 次に出現するであろう洞周期の予測が困難となる. そこで先々行 PP 間隔と先行 PP 間隔の差が 0.04 sec を越える場合は, 検討から除外した. 第 2 に, APC につづく P 波が洞リズム時の P 波と形が異なる場合には, 洞興奮を反映しているとは言えないため除外した. 第 3 に, APC が洞結節を reset していないと考えられたものを除外した. 一般的に心房性期外収縮の coupling index が 0.8 以下になると洞結節は reset されることが知られている. 期外収縮の focus が洞結節から遠く離れている場合や SACT が延長している場合には, coupling index が 0.8 以下であっても reset できないことがあり, 一方 coupling index が非常に小さい場合には, 洞結節もしくは洞房伝導路の不応期のため reset し得ないこともある⁴⁾. このように reset できないときには, この期外収縮は結果的に代償性もしくは間入性の型をとると考えられる. 4 番目として, 期外収縮が 2 度以上の洞房ブロックや洞停止を惹き起こした場合には, 洞機能障害が強く疑われるため, 検討から除外した.

以上の除外条件に従って心房性期外収縮を選択し, RC-SC を測定してみると, まれではあるが, RC-SC が極端に短く, 負の値さえ示すことがあった. その理由は不明だが, ペースメーカー移動, 洞結節内リエントリー, 間入性期外収縮による次の洞興奮の洞房伝導の遅延などが関与していると考えられた⁴⁾. そこでまず, 若年健常者における RC-SC の分布を知ることによって, 仮の正常値の作成を試みた. その結果, 正常値の下限は 0.07 sec と判断し, 対象例においても RC-SC が 0.06 sec 以下の場合には検討から除外することとし

た.

前述した如く, RC-SC は 4 つの因子から成ると想定されたが, 最も重要な因子は洞房・房洞伝導時間と考えられた. そこで strauss 法によって求められた 2 SACT との相関を検討したのであるが, 両者の間には有意の相関を認めた.

Bonke ら^{13,14)}はウサギを用いた実験で心房性期外収縮が洞自動能を抑制することを, また Breithardt ら¹⁶⁾はヒトにおいても同様の結果を報告した. 今回の検討で, mean RC-SC から 2 SACT を差し引いた値と CSRT の間に疎ではあるが有意な相関 ($r=0.43, p>0.05$) が認められ, CSRT が 2000 msec 以上の 7 例全例で mean RC-SC が 2 SACT より延長していたことは, 洞自動能の障害が強い例では, 心房性期外収縮により洞自動能が抑制され易いことを示唆する所見と考えられた.

RC-SC の構成因子の一つと考えられる心房内伝導時間については, 今回の検討から言及することはできない. 洞結節から最も遠い部位が心房性期外収縮の focus である場合, 心房内伝導時間は約 0.10 sec 要すると推測される. 心房性期外収縮の形が洞リズム時の P 波と極性が異なる場合には RC-SC が大きい値を示すことに注意すべきであろう.

SACT ならびに CSRT の正常値は報告者^{2,3,16-19)}によって異なり, 正常と異常の境界線を決定することは困難と考えられる. そこで我々は対象を洞機能正常群 (A), 洞機能障害が疑われた群 (B), 洞不全群 (C) の 3 群に分け境界群を設けて検討したのであるが, 当然のことながら SACT, CSRT とともに 3 群間で有意差が存在した. 各群間で RC-SC を比較した結果, mean RC-SC, max RC-SC とともに C, B, A 群の順に延長していた. また RC-SC 分布の標準偏差が A 群に比べ B, C 群で大きく, 洞機能障害例では RC-SC の変動が大きいことも特徴の一つと考えられた.

RC-SC の分布をみると, A 群で 0.24 sec 以

上, B 群で 0.30 sec 以上を示すことは非常にまれであった. このことより RC-SC が 0.24 sec 以上であれば洞不全を疑い, 0.30 sec 以上ならば洞不全と診断できると結論された.

心房性期外収縮はしばしば出現する不整脈であり, 標準 12 誘導心電図でさえも捉えられることが多い. 従来, この不整脈はそれほど重要視されてはいなかったが, 洞機能を知るための情報が得られるものとして再認識すべきであると思われた.

結 論

心房性期外収縮の return cycle から先行 PP 間隔を差し引いた値 (RC-SC) を用いて洞機能を評価した.

1. Mean RC-SC と 2 SACT の間には有意な相関 ($\gamma=0.69$) が認められた.
2. CSRT が 2000 msec 以上の 7 例全例で mean RC-SC が 2 SACT より大であった.
3. RC-SC が 0.24 sec 以上ならば洞不全を疑い, 0.30 sec 以上のときは洞不全と診断し得た.

以上より, RC-SC は洞房伝導のみならず洞自動能も反映すると考えられ, 洞機能障害の診断法として有用である.

要 約

自然発生した心房性期外収縮を用いて洞機能を評価することを試みた. 対象は 24 時間 Holter 心電図にて期外収縮を 10 個以上認め, Strauss 法による洞房伝導時間 (SACT) が測定可能であった 33 例. 心房性期外収縮の return cycle から先行 PP 間隔を差し引いた値を RC-SC と表示し, SACT, 修正洞回復時間 (CSRT) と RC-SC との関係について検討した. さらに対象を 3 群; A 群 CSRT < 500 かつ 2 SACT < 180 msec, B 群 $500 \leq \text{CSRT} < 1000$ もしくは $180 \leq 2 \text{ SACT} < 250$ msec, C 群 CSRT ≥ 1000 もしくは $2 \text{ SACT} \geq 250$ msec; に分類し, 各群間で RC-SC を比較した.

Mean RC-SC と 2 SACT の間には有意な相関が認められた ($\gamma=0.69$). CSRT が 2000 msec 以上であった C 群中の 7 例全例で, mean RC-SC が 2 SACT より大であった.

Mean RC-SC は A, B, C 群で各 0.15 ± 0.03 , 0.20 ± 0.02 , 0.25 ± 0.06 (mean \pm SD) sec, max RC-SC は 0.20 ± 0.03 , 0.28 ± 0.03 , 0.36 ± 0.07 sec であり, 両者ともに各群間で有意差が認められた ($p < 0.05$). RC-SC 分布の標準偏差は A 群 0.033 ± 0.008 , B 群 0.044 ± 0.007 , C 群 0.052 ± 0.017 sec であり, B, C 群で A 群より大であった ($p < 0.01$).

RC-SC の分布を 100 分率で示すと, 0.24 sec 以上であったものは A, B, C 群で各々 1, 26, 58% であり, 0.30 sec 以上は 0, 3, 28% であった.

RC-SC は洞房伝導のみならず洞自動能も反映し, 洞機能を簡便に知る方法と考えられた. その値が 0.24 sec 以上ならば洞不全を疑い, 0.30 sec 以上では洞不全と診断しえた.

文 献

- 1) Mandel WJ, Hayakawa H, Danzig R, Marcus MS: Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression. *Circulation* **44**: 59-66, 1971
- 2) Narula OS, Samet P, Javier RP: Significance of the sinus-node recovery time. *Circulation* **45**: 140-158, 1972
- 3) Jordan JL, Yamaguchi I, Mandel WJ: The sick sinus syndrome: Pathophysiology, significance and treatment. *Cardiol Digest* **123**: 11, 1977
- 4) Strauss HC, Saroff AL, Bigger JT Jr, Giardina EV: Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. *Circulation* **47**: 86-93, 1973
- 5) Narula OS, Shantha N, Vasquez M, Towne WD, Linhart JW: A new method for measurement of sinoatrial conduction time. *Circulation* **58**: 706-714, 1978
- 6) Reiffel JA, Gang E, Gliklich J, Weiss MB, Davis JC, Patton JN, Bigger JT: The human sinus node electrogram: A transvenous catheter technique and a comparison of directly measured and indirectly estimated sinoatrial conduction time in adults. *Circulation* **62**: 1324-1334, 1980
- 7) Gomes JAC, Kang PS, EL-Sherif N: The sinus

- node electrogram in patients with and without sick sinus syndrome: Techniques and correlation between directly measured and indirectly estimated sinoatrial conduction time. *Circulation* **66**: 864-873, 1982
- 8) Strauss HC, Bigger JT, Saroff AL, Giardina EGV: Electrophysiologic evaluation of sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation* **53**: 763-776, 1976
 - 9) Dhingra RC, Leon FA, Wyndham C, Deedwania PC, Wu D, Denes P, Rosen KM: Clinical significance of prolonged sinoatrial conduction time. *Circulation* **55**: 8-15, 1977
 - 10) Breithardt G, Seipel L, Loogen F: Sinus node recovery time and calculated sinoatrial conduction time in normal subjects and patients with sinus node dysfunction. *Circulation* **56**: 43-50, 1977
 - 11) Brodsky M, Wu D, Denes P: Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* **39**: 390-395, 1977
 - 12) Sobotka PA, Mayer JH, Bauernfeind RA, Kanakis C Jr, Rosen KM: Arrhythmias documented by 24-hour continuous ambulatory electrocardiographic monitoring in young women without apparent heart disease. *Am Heart J* **101**: 753-758, 1981
 - 13) Bonke FIM, Bouman LN, van Rijn HE: Change of cardiac rhythm in rabbit after an atrial premature beat. *Circ Res* **24**: 533-544, 1969
 - 14) Bonke FIM, Bouman LN, Schopman FJT: Effect of an early atrial premature beat on activity of the sinoatrial node and atrial rhythm in the rabbit. *Circ Res* **29**: 704-715, 1971
 - 15) Klein HO, Singer DH, Hoffman BF: Effects of atrial premature systoles on sinus rhythm in the rabbit. *Circ Res* **32**: 480-490, 1973
 - 16) Breithardt G, Seipel L: The effect of premature atrial depolarization on sinus node automaticity in man. *Circulation* **53**: 920-925, 1976
 - 17) Steinbeck G, Luderritz B: Comparative study of sinoatrial conduction time and sinus node recovery time. *Br Heart J* **37**: 956-962, 1975
 - 18) Massini G, Dianda R, Graziina A: Analysis of sino-atrial conduction in man using premature atrial stimulation. *Cardiovasc Res* **9**: 498-508, 1975
 - 19) Engel TR, Bond RC, Schaal SF: First degree sinoatrial heart block: Sinoatrial block in the sick sinus syndrome. *Am Heart J* **91**: 303-310, 1976