

Yapısal Kalp Hastalığı Bulunmayan Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Otonomik Sinir Sistemi ve Sirkadiyen Ritm

AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND CIRCADIAN RHYTHM IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION IN STRUCTURALLY NORMAL HEART

Dr. Serkan TOPALOĞLU,^a Dr. Dursun ARAS,^a Dr. Kumral ERGÜN,^a Dr. Fehmi KAÇMAZ,^a
Dr. Emre Nuri GÜNEL,^a Dr. Göksel ÇAĞRICI,^a Dr. Kazım BAŞER,^a Dr. Ömer AYLAN,^a
Dr. Ahmet Duran DEMİR,^a Dr. Şule KORKMAZ^a

^aKardiyoloji Kliniği, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) ataklarının sirkadiyen bir ritim izlediği düşünülmektedir. Bu çalışma yapısal kalp hastalığı olmayan PAF'lı hastalarda atakların sirkadiyen ritim göstermediğini ve otonomik sinir sistemi aktivitesinin atak oluşumundaki rolünü değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya yapısal kalp hastalığı bulunmayan ve en az bir kez PAF tespit edilen 34 hasta (grup 1, 12 erkek, yaş ortalaması 37 ± 9 yıl) ve kontrol grubu olarak 32 sağlıklı birey (grup 2, 11 erkek, yaş ortalaması 35 ± 10 yıl) dahil edildi. Tüm hastaların ve kontrol grubunun 24-saatlik Holter kayıtları alındı. Ektopik vurular kayıtlardan silindi ve ardışık tüm RR intervalleri 5 dakikalık kayıtlardan elde edilerek kalp hızı değişkenliği (KHD) analizinin zaman bazlı ve frekans bazlı parametreleri belirlendi. Sempatovagal denge düşük frekans/yüksek frekans (LF/HF) oranı kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Grup 1'deki 8 hastada toplam 8 adet PAF atağı gözlemlendi. Atakların 4 tanesi sabah saatlerinde, 1 tanesi gün içinde, 3 tanesi ise gece saatlerinde kaydedilmişti. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada, grup 1'de tüm zaman dilimlerindeki bütün R-R intervallerinin standart deviasyonu (SDNN) grup 2'ye göre anlamlı olarak düşük iken ($p < 0.05$) LF değerleri yüksek idi ($p < 0.05$). Ardışık R-R intervalleri arasındaki farkların karekökü (RMSSD) ve 50 ms'den büyük ardışık R-R intervallerinin yüzdesi (PNN50) grup 1'de grup 2'ye göre sabah ve gece saatlerinde düşük iken ($p < 0.05$) gün içinde bu parametreler açısından anlamlı fark yoktu. LF/HF oranı sabah ve gece saatlerinde grup 1'de yüksek bulunmasına rağmen ($p < 0.05$), gün içi ölçümlerde iki grup arasında benzerdi.

Sonuç: Yapısal kalp hastalığı olmayan PAF'lı hastalarda ataklar daha çok sabah saatlerinde oluşmakta, bunu gece saatleri izlemektedir. Bu zaman dilimlerinde KHD analizi yapılarak gösterilen sempatik aktivite artışı PAF ataklarının diüurnal ritminden sorumlu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Paroksizmal atriyal fibrilasyon; sirkadiyen ritm

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2006, 18:185-189

Abstract

Objective: Paroxysmal atrial fibrillation (PAF) is a type of arrhythmia that frequently encountered in clinical practice. PAF attacks are thought to occur in a circadian rhythm rather than in a random manner. This study was sought to determine the circadian rhythm of PAF attacks and the role of autonomic nervous system in this entity.

Material and Methods: Thirty-four consecutive patients with at least one documented PAF attack but without structural heart disease (group 1, 12 male, mean age 37±9 years), and 32 healthy controls (group 2, 11 male, mean age 35±10 years) were included in the study. 24-hour Holter recordings were obtained from all patients and controls. After removal of all ectopic beats from the records, all RR intervals were obtained from 5 minute recordings to measure both time and frequency based parameters of heart rate variability (HRV). Sympathovagal balance was evaluated by low frequency/high frequency ratio (LF/HF).

Results: In group 1, total of 8 PAF attacks were observed in 8 patients. While 4 of these attacks occurred during morning hours, 1 attack was recorded in the mid-day and 3 attacks during the night. Comparison between two groups revealed that SDNN (standard deviation of the normal-to-normal RR intervals) value was significantly lower and LF was significantly higher in group 1 than in group 2 in all time periods. RMSSD (square root of the mean squared differences of successive RR intervals) and PNN50 (proportion derived by dividing the number of interval differences of successive RR intervals greater than 50 ms by the total number of RR intervals) values were significantly lower in group 1 in the morning and night hours, but similar to the group 2 in mid-day. LF/HF ratio was found to be significantly higher in group 1 in the morning and night hours, although measurements during the day did not differ significantly.

Conclusion: This study suggests that PAF attacks commonly occur in the morning hours, which are followed by the night hours. Increased sympathetic activity demonstrated by the help of HRV analysis may be responsible for this circadian rhythm.

Key Words: Atrial fibrillation; circadian rhythm

Geliş Tarihi/Received: 31.03.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 30.07.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Serkan TOPALOĞLU
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği, ANKARA
topaloglu@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2006, 18

A ni kardiyak ölüm, akut miyokardiyal iskemi veya infarktüs ve paroksizmal supraventriküler taşikardi atakları gibi birçok kardiyak hastalığın sirkadiyen bir ritme

sahip olduğu yani oluşma frekanslarının günün bazı saatlerinde arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁻⁶ Bütün bu sendromlarda olayların çoğu sabahın erken saatlerinde oluşur ve bunu geç akşam saatleri takip eder. Bu ritmisitenin sabah saatlerinde artmış olan sempatik aktivite nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir.⁷ Son olarak paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) ataklarının da sirkadiyen bir ritim izlediği ve bunun otonomik tonustaki dalgalanmalardan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Bu sirkadiyen dalgalanmaların bazı otörler tarafından gece saatlerinde pik yaptığı savunulurken,⁸ diğerleri bimodal bir patern izlediğini savunmuşlardır.^{9,10}

Zaman içerisinde sinus nod hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği (KHD), sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi verdiği için kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.¹¹

Bu çalışma otonom sinir sisteminin PAF atakları oluşumundaki rolünü ve PAF ataklarının sirkadiyen bir ritme sahip olup olmadığını değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya çarpıntı şikayeti ile kliniğimize başvuran, 12-derivasyonlu yüzey elektrokardiyogramında (EKG) ve/veya 24 saatlik Holter incelemesinde en az 1 kez PAF tespit edilen ve yapısal kalp hastalığı bulunmayan 34 hasta (grup 1, 12 erkek, yaş ortalaması 37 ± 9 yıl) ile kontrol grubu olarak 32 sağlıklı birey (grup 2, 11 erkek, yaş ortalaması 35 ± 10 yıl) alındı. Tüm hastalarda yapısal kalp hastalığı hikaye, fizik muayene, EKG, telekardiyografi, transtorasik ekokardiyografi ve gerekli olanlarda (anjina yakınması olanlar ve koroner arter hastalığı açısından çoğul risk faktörü bulunanlar) efor testi yardımıyla dışlandı. Yapısal kalp hastalığının yanısıra hipertansiyon, tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, kollajen doku hastalıkları ve renal veya hepatik yetmezlik bulunması ve ileti sistemini etkileyen ilaçların kullanımı (β -bloker, kalsiyum kanal blokerleri, amiodaron, propafenon, sotalol gibi) dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

Tüm hastaların ve kontrol grubunun 24-saatlik ambulatuvar Holter ile EKG kayıtları alındı (Biomedical System, Century 2000/3000 Holter System, version 1.32). Hastalar, Holter kaydı esnasında olağan günlük aktivitelerine devam etmeleri yönünde uyarıldı. 24-saatlik Holter kayıtlarında izlenen PAF atakları atağın başlangıç saatine göre sabah saatlerinde oluşanlar (saat 04:00-10:00 arası), gün içinde oluşanlar (saat 10:00-22:00 arası) ve gece saatlerinde oluşanlar (saat 22:00-04:00 arası) olarak sınıflandırıldı. KHD parametreleri, sabah saatleri için 08:00-09:00 arası, gün içi saatler için 14:00-15:00 arası ve gece saatleri için 24:00-01:00 arası alınan bir saatlik Holter kayıtları kullanılarak hesaplandı. Zaman bazlı ve frekans bazlı KHD ölçümleri kılavuzlarda önerildiği gibi yapıldı.¹² Ektopik vurular kayıtlardan silinerek ardışık tüm RR intervalleri 5 dakikalık kayıtlardan elde edildi. Kalan kayıt süresi 18 saatin altında ve/veya normal R vurusunun toplam atım sayısına oranı %85'in altında ise kayıtlar değerlendirmeye alınmadı. KHD analizinin zaman bazlı parametreleri olarak ortalama kalp hızı, bütün R-R intervallerinin standart sapması (SDNN), ardışık R-R aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü (RMSSD) ve tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'n'den fazla fark olan komşu R-R interval sayısının toplam tüm R-R sayısına bölümü (PNN50) ölçüldü. SDNN'deki azalma, sinüs nodundaki azalmış vagal ve/veya artmış sempatik aktivitenin göstergesi olarak kabul edildi.¹² KHD'nin power spektralleri olan yüksek frekans (HF: 0.2-0.35 Hz) ve düşük frekans (LF: 0.02-0.15 Hz) değerleri frekans bazlı metodlardan fast-fourier transform analizi kullanılarak ölçüldü. Yüksek HF artmış parasempatik aktivitenin, yüksek LF ise artmış sempatik, azalmış parasempatik aktivitenin bir göstergesi olarak kullanıldı. Sempatovagal denge LF/HF oranları kullanılarak belirlendi. LF ve HF değerleri ve LF/HF oranları normalize ünit (nü) olarak da belirtildi.

Çalışma protokolü hastanemizin etik komitesince onaylandı ve çalışmaya katılan tüm hastaların bilgilendirilmiş onayları alındı.

İstatistiksel Analiz:

Olguların istatistiksel analizi SPSS 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Inc

Chicago, IL, USA) ve Minitab 14 (Minitab Inc Pennsylvania, USA) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Varyansların eşitliği Levene testi ile gösterildi. Bağımsız gruplar arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında “Student t” testi, parametrelerdeki gün içi değişiklikleri test etmek için tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanıldı. Çalışmanın gücü ve güvenilirliği, $\alpha=0.05$ alınarak Minitab 14 programında “performs a one sample t-test or t-confidence interval for the mean testi” ile test edildi. Power değeri 0.88 olarak bulundu. İstatistiksel analizlerin tümünde $p < 0.05$ değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu ($p > 0.05$). Grup 1’deki 8 hastada toplam 8 adet PAF atağı tespit edildi. Bu atakların 4 tanesi sabah saatlerinde, 1 tanesi gün içinde, 3 tanesi ise gece saatlerinde idi. Atakların tümü spontan olarak sonlanmıştı. Her iki grup arasındaki KHD parametreleri karşılaştırıldığında (Tablo 1) grup 1’de sabah saatlerindeki, gün içindeki ve gece saatlerindeki SDNN değerleri (50 ± 20.6 ms, 38.5 ± 13.9 ms, 45.3 ± 38.2 ms, sırası ile) grup 2’ye göre (127 ± 58 ms, 87.2 ± 29.6 ms, 98.9 ± 60 ms, sırası ile) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüktü. Yapılan gruplar arası karşılaştırmada RMSSD değerlerinin sabah (66.31 ± 45.4 ’e karşın 126 ± 77.5 , $p < 0.05$) ve gece saatlerinde (35.76 ± 30.4 ’e karşın 69.5 ± 45.3 , $p < 0.05$) grup 1’de grup 2’ye göre düşük olduğu fakat gün içinde (22 ± 13.3 ’e karşın 25 ± 14.2 , $p > 0.05$) gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği izlendi. PNN50 değerleri de aynı şekilde sabah (8.5 ± 6.6 ’e karşın 17.5 ± 12.2 $p < 0.05$) ve gece saatlerinde (11.4 ± 14.1 ’e karşın 27.5 ± 13.3 , $p < 0.05$) grup 1’de grup 2’ye göre daha düşükken, gündüz saatlerinde her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (6.1 ± 3.2 ’e karşın 8.1 ± 4.3 , $p > 0.05$). LF değerleri her üç dönemde de grup 1’de istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. LF/HF oranları ise sabah ve gece saatlerinde grup 1’de yüksek bulunmasına rağmen gün içi ölçümlerde her iki grup arasında benzer bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların bazal karakteristikleri ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=32)	P değeri
Yaş	37 \pm 9	35 \pm 10	>0.05
SVEF (%)	58 \pm 7	60 \pm 9	>0.05
Sol atriyum çapı (cm)	3.6 \pm 3.3	3.5 \pm 2.8	>0.05
Cinsiyet (erkek/kadın)	12/22	11/21	>0.05
SDNN (sabah) ms	50 \pm 20.6	127 \pm 58	<0.05
SDNN (gündüz) ms	38.5 \pm 13.9	87.2 \pm 29.6	<0.05
SDNN (gece) ms	45.3 \pm 38.2	98.9 \pm 60	<0.05
RMSSD (sabah) ms	66.31 \pm 45.4	126 \pm 77.5	<0.05
RMSSD (gündüz) ms	22 \pm 13.3	25 \pm 14.2	>0.05
RMSSD (gece) ms	35.7 \pm 30.4	69.5 \pm 45.3	<0.05
PNN50 (sabah) ms	8.5 \pm 6.6	17.5 \pm 12.2	<0.05
PNN50 (gündüz) ms	6.1 \pm 3.2	8.1 \pm 4.3	>0.05
PNN50 (gece) ms	11.4 \pm 8.1	27.5 \pm 13.3	<0.05
LF/HF (sabah)	4.2 \pm 2.1	2.78 \pm 1.7	<0.05
LF/HF (gündüz)	3.1 \pm 2.1	2.8 \pm 1.8	>0.05
LF/HF (gece)	2.1 \pm 1.2	1.3 \pm 0.8	<0.05

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Tartışma

PAF klinikte çok sık karşılaşılan ve ne zaman tekrarlayacağı genellikle tahmin edilemeyen bir aritmidir.¹³ Son dönemlerde otonomik tonustaki bazı değişimlerin PAF atağının başlamasında ve devamında önemli role sahip oldukları gösterilmiştir.¹⁴ Sempatik ve vagal mekanizmalar atriyal efektif refrakter periyodu etkileyerek aritminin başlamasına katkıda bulunur.¹⁵ Sempatik aktivasyonun ek olarak atriyal otomasiteyi arttırması da proaritmik etkisini güçlendirir.¹⁶ Bu aktivite artışı sadece yüzey EKG’inde ektopik atriyal aktivitede artışla değil, aynı zamanda pulmoner ven ile atriyum arasındaki birleşme noktalarında bulunan ektopik odakların spontan aktivitelerini arttırarak da kendini gösterir.¹⁷ Önceki çalışmalarda PAF ataklarının genellikle erken atriyal atımlar tarafından tetiklendiği, bu atımların vakaların 2/3’ünde sol atriyumdan kaynaklandığı¹⁸ ve bu odakların kateter aracılığı ile ablasyonunun bu odaklardan kaynaklanan tetiklenmeyi azaltarak aritminin oluşumunu engellediği rapor edilmiştir.^{19,20}

Kalp hızı değişkenliği kardiyak otonomik tonusun bir göstergesi olarak kabul edilir ve sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi verir.²¹ PAF patogenezi konu alan birçok çalışmada otonomik tonusun rolünün değerlendirilmesinde

KHD analizinden yararlanmışlardır. Lombardi ve ark.²² elektriksel kardiyoversiyon sonrası AF ataklarının tekrar etmesinde otonomik sinir sisteminin rolünü araştırmışlar ve erken nöks görülen vakalarda belirgin yüksek LF/HF değerleri saptayarak bunu 'artmış sempatik tonus ve azalmış vagal aktivite erken AF nöksünden sorumludur' şeklinde yorumlamışlardır. Tomita ve ark.²³ PAF ataklarından hemen önce sempatik tonusta belirgin bir artış olduğunu daha sonra bu artışın kademeli olarak bazal seviyelere döndüğünü saptamışlardır. Çalışmamızda kontrol grubuna göre hasta grubunda, Holter kaydı esnasında PAF atağı gelişsin veya gelişmesin sabah ve gece saatlerinde belirgin sempatik hiperaktivite mevcuttu. Bu sonuç, yapısal kalp hastalığı olmayan PAF'lı hastalarda sabah ve gece saatlerinde normal bireylere göre artmış olarak izlenen sempatik aktivitenin atakların oluşumunda ve tekrarlamasında önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarla PAF ataklarının rastgele oluşmadığı ve sirkadiyen bir ritm izlediği gösterilmiştir.^{8,24,25} Bu çalışmalarda atakların toplandığı saatler konusunda farklılıklar mevcuttur. Kupari ve ark.²⁴ epizotların çoğunun 06:00-12:00 veya 18:00-24:00 saatleri arasında oluştuğunu ileri sürerken, Rostagno ve ark.⁸ atakların çoğunun 21:00-02:00 saatleri arasında, Yamashita ve ark.²⁵ ise 12:00-15:00 ve 20:00-24:00 saatleri arasında görüldüğünü rapor etmişlerdir. Viskin ve ark.¹⁰ PAF atakları bulunan 3343 hastayı içeren çalışmalarında PAF ataklarının daha çok sabah saatlerinde oluştuğunu ve bunu da gece saatlerinin takip ettiğini yani bimodal bir dağılım izlediğini tespit ederken, Mitchell ve ark.²⁶ atriyal defibriltörü olan hastalarda görülen atriyal fibrilasyon ataklarının çoğunun 20:00 ile 08:00 saatleri arasında görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda oluşan 8 PAF atağının 4'ü sabah saatlerinde, 1'i gün içinde ve 3'ü gece saatlerinde kaydedilmiştir. İzlenen atak sayısı istatistiki analiz için yetersiz olsa da 24-saatlik kayıt boyunca izlenen bu ataklardan sadece 1'inin, sempatik tonus açısından iki grubun benzer olduğu saatlerde olması; atakların çoğunun ise sempatik tonusun hasta grubu lehine artmış olduğu saatler olan sabah ve gece saatlerinde kaydedilmesi Viskin ve ark.nın geniş bir hasta serisinde ortaya

koydukları sonuçlarla yani PAF ataklarının bimodal dağılımı ile uyumludur.¹⁰

Sonuç olarak, yapısal kalp hastalığı bulunmayan PAF'lı hastalarda kalp hızı değişkenliği analizi yapılarak belirlenen sempatik aktivite, sabah ve gece saatlerinde normal popülasyona göre artmıştır. Atak sayısı az olsa da kaydedilen atakların çoğunun bu saatlerde gelişmiş olması, PAF'ın sirkadiyen bir ritme sahip olduğunu ve bundan artmış sempatik aktivitenin sorumlu olabileceğini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Muller J, Stone P, Turi Z, et al. Circadian variation in the frequency of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-22.
2. Muller J, Ludmer P, Willich S, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;1:131-8.
3. Rocco M, Barry J, Campbell S, et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987;75:395-400.
4. Watanabe M, Nakagawa M, Nobe S, et al. Circadian variation of short-lasting asymptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Electrocardiol* 2002;35:135-8.
5. Behrens S, Franz MR. Circadian variation of arrhythmic events, electrophysiological properties, and the autonomic nervous system. *Eur Heart J* 2001;22:2144-6.
6. Simantirakis EN, Chrysostomakis SI, Marketou ME, et al. Atrial and ventricular refractoriness in paced patients; circadian variation and its relationship to autonomic nervous system activity. *Eur Heart J* 2001;22:2192-200.
7. Tofler G, Brezinsky D, Schafer A, et al. Concurrent morning increase platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316:1514-8.
8. Rostagno C, Taddei T, Paladini B, Modesti P, Utari P, Bertini G. The onset of symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia is characterized by different circadian rhythms. *Am J Cardiol* 1993;71: 453-5.
9. Kupari M, Koskinen P, Lenonen H. Double-peaking circadian variation in the occurrence of sustained supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1990;120: 1364-9.
10. Viskin S, Golovner M, Malov N, et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10.000 episodes. *Eur Heart J* 1999;20:1429-34.
11. Kleiger, RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Multicenter Post-infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-61.
12. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability, Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation* 1996;93:1043-65.

13. Hamer ME, Wilkinson WE, Clair WK, Page RL, McCarthy EA, Pritchett EL. Incidence of symptomatic atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:984-8.
14. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 1994;15(Suppl A):9-16.
15. Chen YJ, Chen S-A, Tai CT, et al. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:732-8.
16. Waxman MB, Cameron DA, Wald RW. Interactions between the autonomic nervous system and supraventricular tachycardia in humans. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1995. p.699-722.
17. Honjo H, Boyett MR, Niwa R, et al. Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation* 2003;107:1937-43.
18. Vincenti A, Brambilla R, Fumagalli MG, Merola R, Pedretti S. Onset mechanism of paroxysmal atrial fibrillation detected by ambulatory Holter monitoring. *Europace* 2006;8:204-10.
19. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
20. Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patient with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:285-91.
21. Kalman JM, Munawar M, Yapanis A, et al. Atrial tachyarrhythmias following coronary bypass surgery: Sympathetic mechanisms. In: Kingma JH, van Hemel NM, Lie KI, eds. *Atrial Fibrillation, a Treatable Disease?* Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers 1992. p.211-25.
22. Lombardi F, Colombo A, Basilico B, et al. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:157-62.
23. Tomita T, Takei M, Saikawa Y, et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:559-64.
24. Kupari M, Koskinen P, Leinonen H. Double-peaking circadian variation in the occurrence of sustained supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1990;120:1364-9.
25. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1537-41.
26. Mitchell AR, Spurrell PA, Sulke N. Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003;146:902-7.