

비지속성 심실성 빈맥의 발현 주기*

계명대학교 의과대학 내과학교실, 가정의학과교실**

김윤년 · 박경아 · 배장호 · 이준호 · 김기식 · 권창희**

= Abstract =

Circadian Variation of Non-Sustained Ventricular Tachycardia

Yoon Nyun Kim, M.D., Jun Ho Lee M.D., Kyung A Park, M.D.,
Jang Ho Bae M.D., Kee Sik Kim, M.D., Chang Hee Kwon, M.D.**

Department of Internal Medicine and Department of Family Medicine, Keimyung University,
School of Medicine, Taegu, Korea*

Background : Circadian rhythms have been described for many cardiovascular phenomenon, both physiologic and pathologic. However, its frequency of onset in nonsustained ventricular tachycardia(NVT) has rarely been studied. Hence, this study was performed to examine the occurrence of circadian rhythm in patients with NVT and to access underlying factors affecting it.

Method : Among about 2000 patients who had undergone 24-hour Holter recordings between 1988 and August 1992, 46 patients with one or more ventricular tachycardia(VT) episode were selected. In this group, subjects receiving antiarrhythmic drug, including beta blockers were excluded.

Results : The frequency of onset of circadian rhythm in NVT peaked between 10 to 11 AM and 6 to 7PM. In patients younger than 60 years, its frequency was highest between 9 AM to 12 noon and 6 to 8 PM, whereas peak occurred around 9 AM in the morning in other age groups. In addition, circadian rhythm was more frequent in female NVT patients between 9 to 11 AM, while peaking between 6 to 8 PM in male patients. Moreover, higher frequency was shown during the day in patients with underlying heart disease, although the peak occurred in 9 AM and 8 PM in patients without any heart disease.

Conclusion : In NVT patients, the frequency of onset of circadian rhythm varied with time of the day, showing nearly equal peaks in the morning and in the evening. This is similar to rhythms described for acute myocardial infarction and sudden death. Furthermore, the occurrence was affected by age, sex and presence of underlying disease.

*본 논문은 1993년 동산의료원 특수 과제 연구비 보조로 이루어졌음.

서 론

심혈관 질환의 발병주기에 대하여는 1963년 Pell 등¹⁾에 의해 심근경색증의 발병에 일중 차이가 있다고 보고되었으나, 그 당시는 이에 대한 연구는 활발치 못하였다가, 1985년 Muller 등²⁾에 의한 MILIS(Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size)의 연구에서 심근경색증의 발병이 일중 차이가 있다는 연구 결과가 있은 후 심혈관계 질환의 발병주기나 일중 변동은 많은 관심의 대상이 되었다. 혈압³⁾이나 맥박⁴⁾은 일중 변화가 있으며, 심혈관계 질환으로 심근경색증⁵⁻⁷⁾, 협심증^{8,9)}, 변형협심증^{10,11)}이 발병에 일중 변화가 있으며, 뇌혈관 질환으로 지주막하출혈, 뇌출혈, 뇌전색등이 일중 변화를 보인다¹²⁾는 보고들이 있다. 이외에도 급사 등^{13,14)}에 대한 연구들이 있다. 이러한 발병의 일중 변화에 대한 기전으로는 아직까지 확실히 밝혀져 있지는 않으나 오전중에 증가하는 부신과 교감신경계의 항진^{15,16)}에 따른 혈소판의 응집력의 증가¹⁷⁻¹⁹⁾, 혈장 fibrinogen²⁰⁾, 그리고 응고 인자 농도의 변화²¹⁾ 등에 따른 혈전형성의 증가로 설명되고 있다. 이러한 심혈관계 질환의 발병주기에 대한 연구는 질병의 성상과 치료적인 측면에서 많은 정보를 제공한다고 하겠다. 그러나 여러 심혈관계 질환의 발병의 일중 변동에 대한 연구들은 많이 있으나, 부정맥 발현의 일중변동에 대한 연구들은 많지 않는 듯하며 국내에서는 김 등⁷⁾의 심근경색증에 대한 연구외에는 이에 대한 연구가 거의 없는 듯하다. 이에 저자들은 비지속성 심실성 빈맥 발현의 일중 변화를 조사하여 발현주기를 밝히고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

연구대상은 1988년부터 1992년 8월까지 본원에서 24시간 심전도 검사를 받은 2000명의 환자중에서 항부정맥제의 사용 기왕력이 있는(beta 수용체 차단제를 포함) 환자를 제외한 비지속성 심실성 빈맥을 가진 46명의 환자를 대상으로 하여 비지속성 심실성 빈맥의 발현 주기를 조사하였다. 남자는 19명이었고 여자는 27명이었다. 이들의 연령분포는

17세에서 77세였으며 평균연령은 53.61세였다. 질환별 분포는 심질환이 없는 경우가 24예, 심질환이 있는 경우는 확장성 심근증이 6예, 심근경색증과 판막 질환이 각각 5예, 고혈압성 심질환과 갑상선 기능亢진증이 각각 2예 그리고 허혈성 심질환과 비정상 muscle band가 각각 1예였다(Table 1). 비지속성 심실성 빈맥은 24시간 심전도 중 3개이상의 연속적인 심실성 기외수축으로 분당 100회 이상의 속도를 가진 것으로 정의하였다. 비지속성 심실성 빈맥의 빈도는 제일 적은 환자에서는 1회였고, 많은 환자는 하루 525회였으며 평균은 19.84 ± 77.55 회였다. 빈맥이 많은 환자에 의한 심실성 빈맥의 빈도의 편중을 피하기 위하여 비지속성 심실성 빈맥을 시간당 유무로 표시하여 시간별로 그 빈도를 합하여 분석하였다. 발현주기에 대한 분석은 Fourier transformation방법으로 주기함수를 구하였으며, 성별, 나이, 기존 심질환 유무에 따른 발현주기의 차이 등을 Fourier transformation과 회귀분석을 이용하여 비교 분석하였다.

결 과

46명의 비지속성 심실성 빈맥을 가진 환자에서 심실성 빈맥의 발생을 시간별로 보면 새벽 0시에서 1시사이가 7예, 1시에서 2시사이가 7예, 2시에서 3시사이가 7예, 3시에서 4시사이가 9예, 4시에서 5시사이가 5예, 5시에서 6시사이가 5예, 6시에서

Table 1. Clinical characteristics of subjects

Total patients	46
Gender(M/F)	19/27
Age(yrs.)	53.61 ± 14.79 (range : 17-77)
Underlying heart disease	
None	24
Myocardial infarction	5
Ischemic heart disease	1
Dilated cardiomyopathy	6
Valvular heart disease	5
Hypertensive heart disease	2
Hyperthyroidism	2
Muscle band	1
Frequency of VT.	19.84 ± 77.55 (range : 1-525)

7시사이가 5예, 7시에서 8시사이가 9예, 8시에서 9시사이가 15예, 9시에서 10시사이가 10예, 10시에서 11시사이가 8예, 11시에서 12시사이가 12예, 12시에서 13시사이가 8예, 13시와 14시사이가 8예, 14시와 15시사이가 7예, 15시와 16시사이가 8예, 16시에서 17시사이가 12예, 17시에서 18시사이가 8예, 18시에서 19시사이가 12예, 19시에서 20시사이가 11예, 20시에서 21시사이가 9예, 21시에서 22시사이가 7예, 22시에서 23시사이가 7예, 23시에서 24시사이는 7예였고, Fourier transformation으로 이들을 분석할 경우 오전 5시에서 6시사이에 빈맥의 발생이 가장 낮았으며, 오전 10시에서 11시사이와 18시에서 19시사이가 가장 높았다(Fig. 1). Fourier 분석방법에 의해 구한 비지속성 심실성

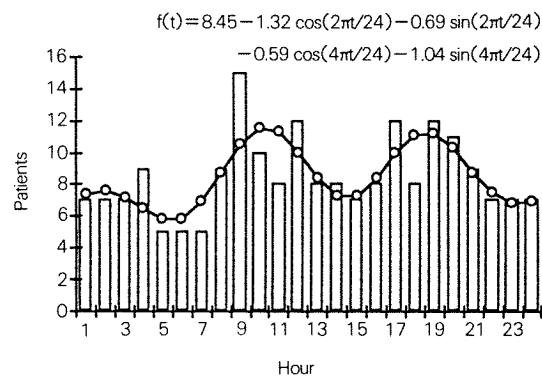


Fig. 1. Circadian variation of nonsustained ventricular tachycardia.

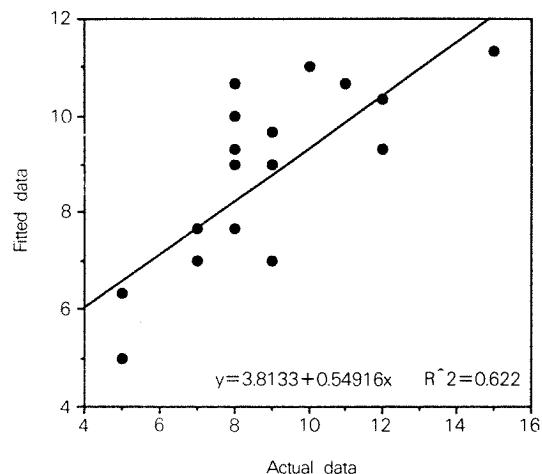


Fig. 2. Relationship between actual data and fitted data.

빈맥의 주기 합수는 다음과 같다. $f(t) = 8.45 - 1.32 \cos(2\pi t/24) - 0.69 \sin(2\pi t/24) - 0.59 \cos(4\pi t/24) - 1.04 \sin(4\pi t/24)$ 실제 데이터(X)와 Fourier 분석으로 얻은 데이터(Y)와의 상관관계는 $Y = 4.00040 + 0.53393X$ 이며 이들의 회귀계수는 $R^2 = 0.610$ 였다(Fig. 2). 나이에 따른 비지속성 심실성 빈맥은 60세 이상에서는 아침 9시경에서만 발현이 높았으며 오후에는 비교적 낮은 분포를 보였다. 그러나 60세미만에서는 오전 9시에서 12시사이와 오후 18시에서 20시사이에 높은 양상을 보여 나이에 따른 비지속성 심실성 빈맥의 발현에 차이를 보였다(Fig. 3). 성별에 따른 비지속성 빈맥의 발현은 여자의 경우 오전 9시와 11시사이에 높은 발현을 보였으며, 남

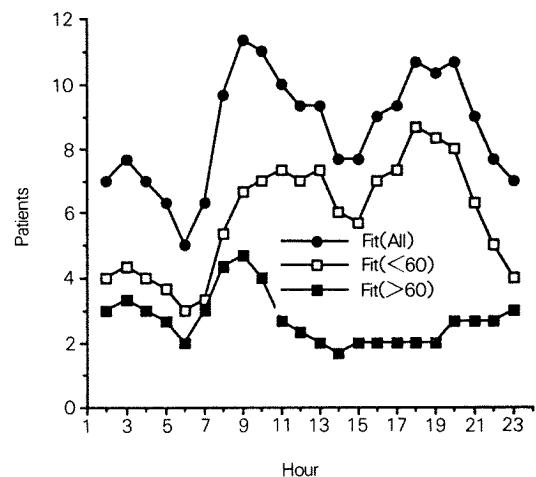


Fig. 3. Circadian variation of VT according to age.

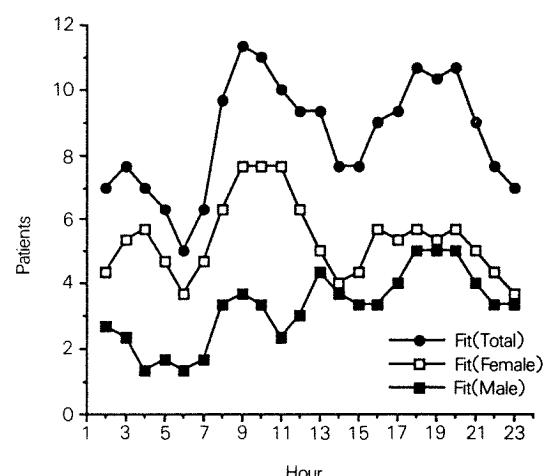


Fig. 4. Circadian variation of VT according to gender.

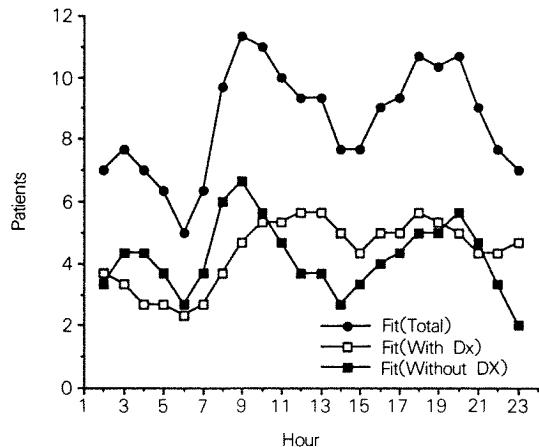


Fig. 5. Circadian variation of VT according to underlying heart disease.

자에서는 오후 18시에서 20시사이에 비지속성 심실성 빈맥의 발현이 높았다(Fig. 4). 기존 심질환의 유무에 따른 비지속성 심실성 빈맥의 발현은 심질환이 있는 경우는 밤보다 낮시간에 발현이 높았으며, 심질환이 없는 경우는 오전 9시경과 오후 20시경에 높은 발현 상태를 보였다(Fig. 5).

고 찰

Muller 등²⁾의 연구 이후 많은 종류의 심질환에서 그 발병에 주기가 있음이 밝혀졌다. 그 예를 들면 급성 심경색증, 허혈성 심질환의 발작, 변형협심증의 발작, 심장성 급사, 뇌졸증 등의 급성 심혈관계 질환이 오전 6시부터 정오에 이르는 시간에서 하루 중 다른 시간대에 비해 높은 발병빈도를 보인다. 이러한 질환들의 발병기전으로는 확실치는 않으나 다음과 같은 여러가지 원인으로 설명되고 있다. 수면에서 깨어 오전중에 신체활동이 증가할 때 수반되는 생리적 변화에 의해 일어난다¹⁵⁻²⁴⁾고 한다. 즉, 수면때보다 활동시 전신 혈압이 20~30 mmHg 정도 증가⁴⁾하며, 이로 인한 혈전판의 파괴가 일어나고, 관상동맥 긴장성 증가²⁵⁾로 심한 협착이 잘 유발되어 관상동맥의 내경의 감소와 이에 따른 관상동맥의 혈류 감소 및 혈전 형성의 가능성성이 증가하게 되며, 신체 활동에 따른 에피네프린이나 노에피네프린등의 교감 신경계의 항진^{15,16)}으로 혈소판의 응집력이 증가¹⁷⁻¹⁹⁾하고 이로 인한 과응집

상태가 주로 아침에 발생하기 때문이라 한다. 이 외에도 자연적인 섬유 용해능이 오전중에 감소하며²⁰⁾, tPA(tissue plasminogen activator)억제제의 수치가 오전중에 가장 많이 올라가며²²⁾, 혈액의 점도도 오전중에 가장 높아져서 폐쇄성 혈전의 생성이 오전중에 증가하기 때문이다²³⁾. 그러나 뇌출혈과 같은 질환에서는 오전중 혈압의 상승에 따른 변화에 의해 발병의 빈도가 높다¹²⁾는 연구가 있다.

부정맥의 발현에도 독특한 주기가 있을 것으로 생각되나 부정맥의 발현주기에 대한 연구는 많지 않는 듯하다²⁶⁻³¹⁾. Lucente 등³²⁾의 연구에 의하면 급성 심근경색후 발생하는 심실성 빈맥의 발현은 밤보다 낮시간에 많다고 하였으며 심실성 빈맥의 빈도는 늦은 아침과 오후에 발현 빈도가 가장 높다고 하였다. Cinca 등^{33,34)}은 입원 환자옆에서 시행한 전기생리학 검사에서도 부회로에 의한 회귀성 빈맥의 유도에서도 밤 12시에서 새벽 6시경이 심방, 방실결절, 심실, Kent 부회로의 효과적인 불용기가 연장되어 빈맥의 유도가 감소되었다고 하였다. 이러한 현상은 심장의 자율신경계의 균형에 일종 변화로 발생되며^{35,36)}, 주로 부교감신경계의 항진으로 심방, 방실결절, 심실의 불용기가 연장되기 때문이라고 하였다³⁶⁾. 이외에도 자율신경계 균형의 변화로 심장, 심실, 방실결절의 불용기 변화가 온다³⁷⁻⁴⁰⁾는 보고들은 많으며, 이들의 연구를 근거로 볼 때 부정맥도 자율신경계의 일종 변화로 발현주기가 달라지는 것을 알 수 있다. Kupari 등⁴¹⁾은 지속성 상심실성 빈맥의 발현에서도 아침 9시경과 오후 8시경에서 발현 빈도가 높다고 하였다. 이들은 아침에 발생이 많은 것은 교감신경계의 항진으로 인하여 발생하며, 오후에 발현의 증가는 부교감계의 항진에 의한 것이라고 하였으며, 오후에 발현의 증가는 주로 저녁식사나 저녁에 휴식을 위한 신체적인 조절 등이 주요한 인자라고 추정하였다. 미주신경에 의한 심방성 빈맥은 휴식의 시작이나 수면중, 혹은 식사도중에 발생할 수 있다⁴²⁾고 하며 오후에 나타나는 부정맥의 유발에 주요한 인자로 작용된다고 하였다. 베타차단제를 사용한 연구에서는 심근경색이나 허혈성 발작이 오전중에 감소하거나 없어진다⁴³⁾는 보고들이 많으며 이는 교감신경계의 항진이 심혈관계 질환의 오전 발현에 중요한 인자임을 입증한다고 하겠다. 심실성 기

외수축도 베타차단제의 사용후 오전중에 발현이 감소한다⁴⁴⁾고 한다. 그러나 심실성 기외수축은 베타차단제사용후 오전중에는 감소하나 저녁이나 밤에 주로 나타난다고 한다. Siegel등⁴⁵⁾의 연구에서는 고혈압 환자에서 심실성 부정맥의 발현주기도 오전 6시에서 정오사이가 가장 높다고 하였다. 그러나 Irwin등⁴⁶⁾의 연구에서는 상심실성 빈맥을 가진 환자에서 빈맥의 발현은 주로 오후 4시경이 가장 높다고 하였다. McClelland⁴⁷⁾은 허혈성 심질환에서 심실의 전기적 불안정성에 일중 변동이 있는지를 확인하기 위하여 전기생리학적 검사를 시행하여 심실성 빈맥의 유도 시간에 대한 일중변화를 관찰하였으나 전기적 자극에 의한 심실성 빈맥이나 기외수축의 발현에는 일중 변화를 보이지 않는다고 하였다. 그러나 이들의 검사는 주로 낮시간에 시행하여, 오전 시간과 오후에 보이는 발현주기는 없다고 하나, 다른 연구에서 보이는 밤에 발현이 낮다는데 대한 반론은 제기치 못하였다. 비록 입원 그 자체가 생리적인 주기에 영향을 주지 않는다는 연구는 있으나⁴⁸⁾ 실제 입원 환자들에서는 신체적 활동이 줄어들고 이로 인한 신장의 수분과 전해질과 배설에 변화가 온다⁴⁹⁾고 하며 심한 질환을 앓을 경우에 여러가지 생리적인 주기에 변화가 온다고 한다. 그러므로 McClelland등⁴⁷⁾의 결과를 분석해 볼 때, 이들은 입원 환자를 대상으로 전기생리학적 검사를 시행하였고 전기적 자극에 의한 유도검사 자체가 심실성 부정맥의 발현주기에 영향을 미쳤을 가능성도 배제할 수 없다.

심실세동으로 진행될 수 있는 심실성 부정맥과 급사의 연관성을 보고⁵⁰⁾한 연구들이 많이 있지만, 치명적인 부정맥을 유발하는 기전에 대해서는 아직 확실히 밝혀져 있지는 않다. 급사에 대한 대개의 연구들에서는 급사도 밤보다는 오전 6시에서 정오 사이에 많이 발생한다^{13,14)}고 한다. Muller등¹³⁾의 병원의 급사 환자를 대상으로 한 급사의 발생시간의 일중변동에 대한 연구에서도 밤보다는 오전 7시에서 정오 사이가 가장 높았으며, 이는 다른 심질환들과 비슷한 양상을 보인다고 하였다. 급사환자의 1/3에서는 관상동맥의 혈전에 의한 관상동맥의 폐쇄가 급사의 원인이 된다고 하였으며 나머지 2/3는 관상동맥의 완전 폐쇄는 생기지 않는다⁵¹⁾고 하였다. 관상동맥의 폐쇄가 없는 경우에도 관상동맥의

병변부위에 혈소판이 응집하여 심근허혈이 초래되어 이로 인하여 급사가 발생하고 이러한 혈소판의 응집은 불안정하여 감지되기 전에 소실되기 때문이라 하였다^{52,53)}. Kowey등⁵⁴⁾은 동물실험에서 일부 고정된 관동맥 협착을 만들었을 때, 일정한 주기로 관동맥 혈류에 변화가 있음을 보고하였으며, 이러한 변화들은 혈소판의 응집과 작은 혈전에 의한 전색으로 초래되며, 이로 인한 심근 허혈로 반복적인 기외수축과 심실세동등을 유도할 수 있는 심근의 threshold가 현저히 감소하게 된다고 하여 심실성 부정맥의 발생을 심근 허혈과 연관시켜 설명하였다. 그러나 허혈성 심질환에서의 급사가 원발성 부정맥에 의해 초래된다는 연구⁵⁵⁾도 있으며 아침시간에 증가하는 교감 신경계 항진으로 아침시간에 심근의 전기적 불안정성이 증가하기 때문에 부정맥이 발생한다⁵⁶⁾고 하여 부정맥의 발현도 자율 신경계의 변화에 따라 달라짐을 보여준다.

질병의 발현주기에 대한 연구는 질병의 치료적인 측면에 많은 영향을 준다. 현재까지 알려진 심혈관계 질환들은 대개 자율 신경계의 일중 변화와 이에 수반되는 여러가지 생리적 현상들의 변화 및 혈소판의 응집등의 원인으로 생각되어 이들 질환의 치료에 이러한 현상들이 많이 고려되고 있다. 부정맥 발현이 자율신경계의 일중 변화와 밀접한 관계가 있으므로 이들의 치료에서도 발현주기는 반드시 고려되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

심혈관계의 생리적 현상이나 질환의 발병에 특정한 주기가 있다고 알려져 있으나 부정맥의 발현에 대한 연구는 드물다. 이에 연구들은 부정맥의 발현이 일중 차이가 있는지를 알고자 이 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법 :

연구대상은 1988년부터 1992년 8월까지 24시간 심전도(Holter monitor)를 시행한 2000여명의 환자중에서 항부정맥제를 사용하는 자나 기왕력이 있는 환자를 제외한 비지속성 심실성 빈맥을 가진 46명을 대상으로 하여 발현주기에 대하여 일중변화, 연령, 성별 및 심질환의 유무에 따른 발현주기의

차이를 조사하였다.

연구결과 :

비지속성 심실성 빈맥의 발현은 하루중 오전 10시에서 오전 11시사이와 오후 18시와 19시사이에 높은 발현을 보였다. 나이에 따른 비지속성 심실성 빈맥의 발현은 60세미만에서는 늦은 오전과 늦은 오후에 각각 높은 발현을 보였으나 60세 이상의 환자에서는 오전에만 높은 발현을 보였다. 성별에 따른 차이는 남자에서는 밤보다 낮 시간에 자주 발현하며 특히 늦은 오후에 많이 발생하였으나 여자들의 경우는 오전에 많이 발생하였다. 심질환이 있는 경우는 낮 시간에 전반적으로 높았으나 심질환이 없는 것으로 보인 환자들에서는 오전 9시경과 오후 8시경에 높은 발현을 보였다.

결 론 :

지속성 심실성 빈맥도 다른 심질환과 같은 양상의 발현주기를 보였으며, 이는 자율신경계의 일중변화에서 기인하는 것으로 생각되며, 이들의 발현주기에 나이, 성별, 심질환등이 영향을 주는 것으로 사료 된다.

References

- 1989
- 6) Thompson DR, Sutton TW, Jowett NI, Pohl JEF : *Circadian variation in the frequency of onset of chest pain in acute myocardial infarction*. Br Heart J 68 : 177-178, 1991
 - 7) 김기식 · 송영성 · 허승호 · 박경아 · 배장호 · 김윤년 · 김권배 · 정영채 · 채성철 · 전재은 · 박의현 · 김영조 · 심봉섭 · 이종주 : 급성심근경색증 발병의 24시간 주기변동에 관한 연구. 순환기 23(2) : 173-183, 1993
 - 8) Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP : *Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease*. Circulation 75 : 395-400, 1987
 - 9) Pepine CJ : *Circadian variations in myocardial ischemia*. JAMA 265 : 386-390, 1991
 - 10) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S : *Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina : Role of exercise-induced coronary arterial spasm*. Circulation 59 : 938-948, 1979
 - 11) Waters DD, Miller DD, Bouchard A, Bosch X, Theroux P : *Circadian variation in variant angina*. Am J Cardiol 54 : 61-64, 1984
 - 12) Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, Gill SK, Beevers DG : *Diurnal variation of and activity during the onset of stroke*. Neurosurgery 17 : 901-904, 1985
 - 13) Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos L, Stone PH : *Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death*. Circulation 75 : 131-138, 1987
 - 14) Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE : *Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study Population*. Am J Cardiol 60 : 801-806, 1987
 - 15) Vendsalu A : *Studies on adrenaline and noradrenaline on human plasma*. Acta Physiol Scand 49 (suppl 173) : 7-114, 1960
 - 16) Turton MB, Deegan T : *Circadian variation of plasma catecholamine, cortisol and immunoactive insulin concentration in supine subjects*. Clin Chim Acta 55 : 389-397, 1974
 - 17) Levine SP, Towell BL, Suarez AM, Knieriem LK,

- Harris MM, George JN : *Platelet activation and secretion associated with emotional stress.* *Circulation* 71 : 1129-1134, 1985
- 18) Brezinski DA, Tofler GH, Muller JE, Pohjola-Sintonen S, Willich SN, Schafer AI, Czeisler CA, Williams GH : *Morning increase in platelet aggregability : association with assumption of the upright posture.* *Circulation* 78 : 35-40, 1988
- 19) Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, Gleason RE, Williams GH, Muller JE : *Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden death.* *N Engl J Med* 316 : 1514-1518, 1987
- 20) Rosing DR, Brakman P, Redwood DR : *Blood fibrinolytic activity in man. Diurnal variation and the response to varying intensities of exercise.* *Circ Res* 27 : 171-184, 1970
- 21) Huber K, Resch I, Rose D, Schuster E, Glogar DH, Binder BR : *Circadian variation of plasminogen activator inhibitor(PAI) and the incidence of severe ischemic attacks in patients with coronary artery disease(Abstract).* *Thromb Homos* 58 : 66, 1987
- 22) Mayer GA : *Diurnal, postural, and postprandial variations of hematocrit.* *Can Med Assoc J* 93 : 1005, 1965
- 23) Ehrly AM, Jung G : *Circadian rhythm of human blood viscosity.* *Biorheology* 10 : 577, 1987
- 24) Decousus HA, Croze M, Levi FA, Jaubert JG, Perpoint BM, DeBonadona JF, Reinberg A, Queneau PM : *Circadian changes in anti-coagulant effect of heparin infused at a constant rate.* *Br Med J* 290 : 341-344, 1985
- 25) Fujita M, Franklin D : *Diurnal Changes in coronary blood flow in conscious dogs.* *Circulation* 76 : 488-491, 1987
- 26) Saito K, Matsuyama K, Niki T, Mori H : *Characteristics of nonsustained ventricular tachycardia detected by ambulatory electrocardiography.* *Jpn Circ J* 48 : 421-426, 1984
- 27) Twidale N, Taylor S, Heddle WF, Ayres BF, Tonkin AM : *Morning increase in the time of onset of sustained ventricular tachycardia.* *Am J Cardiol* 64 : 1204-1206, 1989
- 28) Pickering T, Goulding L, Coborn BA : *Diurnal variations in ventricular ectopic beats and heart rate.* *Cardiovasc Med* 2 : 1013-1015, 1977
- 29) Michelson EL, Morganroth J : *Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic monitoring.* *Circulation* 61 : 690-695, 1980
- 30) Canada WB, Woodward W, Lee G, De Maria A, Low R, Mason DT, Laudu A, Shapiro W : *Circadian rhythm of hourly ventricular arrhythmia frequency in man.* *Angiology* 34 : 274-282, 1983
- 31) Raeder EA, Hohnloser SH, Graboys TB, Podrid PJ, Lambert S, Lown B : *Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia.* *A Am Coll Cardiol* 12 : 656-661, 1988
- 32) Lucente M, Rebuzzi AG, Lanza GA, Tamburi S, Cortellessa MC, Coppola E, Iannarelli M, Manzoli U : *Circadian variation of ventricular tachycardia in acute myocardial infarction.* *Am J Cardiol* 62 : 670-674, 1988
- 33) Cinca J, Moya A, Figueras J, Roma F, Rius J : *Circadian variation in the electrical properties of the human heart assessed by sequential bedside electrophysiologic testing.* *Am Heart J* 112 : 315-321, 1986
- 34) Cinca J, Moya A, Bardaji a, Figueras J, Rius J : *Daily variability of electrically induced reciprocating tachycardia in patients with atrioventricular accessory pathways.* *Am Heart J* 114 : 327-333, 1987
- 35) Spear JF, Moore EN : *Influence of brief vagal and stellate nerve stimulation on pacemaker activity and conduction within the atrioventricular conduction system of the dog.* *Circ Res* 32 : 27-41, 1973
- 36) Kolman BS, Verrier RL, Lown B : *Effect of vagus nerve stimulation upon excitability of the canine ventricle : role of sympathetic-parasympathetic interactions.* *Am J Cardiol* 37 : 1041-1045, 1976
- 37) Dhingra RC, Amat-y-Leon F, Wyndham C, Denes P, Wu D, Pouget JM, Rosen KM : *Electrophysiologic effects of atropine on human sinus node and atrium.* *Am J Cardiol* 38 : 429-434, 1976
- 38) Kralios FA, Millar CK : *Sympathetic neural effects on regional atrial recovery properties and cardiac rhythm.* *Am J Physiol* 240 : H590-596, 1981
- 39) Wellens HJJ, Brugada P, Roy D, Weiss J, Bar FW : *Effect of isoproterenol on the antegrade refractory period of the accessory pathway in patients with*

- the Wolff-Parkinson-White Syndrome. Am J Cardiol* 50 : 180-184, 1982
- 40) Cinca J, Evangelista A, Montoyo J, Barutell C, Figeras J, Valle V, Rius J, Solar-Soler J : *Electrophysiologic effects of unilateral right and left stellate ganglion block on human heart. Am Heart J* 109 : 46-54, 1985
- 41) Kupari M, Koskinen P, Leinonen H : *Double-peaking circadian variation in the occurrence of sustained supraventricular tachyarrhythmias. Am Heart H* 120 : 1364-1369, 1990
- 42) Coumel P, Lechercq JF, Attuel P : *Paroxysmal atrial fibrillation. In Kulbertus HE, Olsson SB, Scheppler M, eds. Artrial fibrillation. Molndal : AB Hassle*, p158-178, 1982
- 43) Mir MA : *Effect of a long-acting beta-adrenergic blocker on diurnal variation of cardiac dysrhythmias. Postgrad Med J* 62 : 175-178, 1986
- 44) Deedwania PC, Sotalol-Propranolol Study Group : *Effects of sotalol versus propranolol on the circadian rhythmicity of ventricular arrhythmia(Abstract). Circulation* 80(suppl) : 653, 1989
- 45) Siegel D, Black DM, Seeley DG, Hulley SB : *Circadian variation in ventricular arrhytmias in hypertensive men. Am J Cardiol* 69 : 344-347, 1992
- 46) Irwin JM, McCarthy EA, Wilkinson WE, Pritchett ELC : *Circadian occurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. Circulation* 77 : 298-300, 1988
- 47) McClelland J, Halperin B, Cutler J, Kudenchuk P, Kron J, McAnulty J : *Circadian variation in ventricular electrical instability associated with coronary artery disease. Am J Cardiol* 65 : 1351-1357, 1990
- 48) Conroy RTWL, Mills JN : *Human circadian rhythms. London : J.A. Churchill*, p127-135, 1970
- 49) Luban MC, Tredre BE : *Renal diurnal rhythms in human subjects during bed rest and limited activity. J Physiol* 171 : 26-27, 1964
- 50) Panidis IP, Morganroth J : *Holter monitoring and sudden cardiac death. Cardiovasc Rev Rep* 5 : 283, 1984
- 51) Muller JE, Tofler GH : *Circadian variation in onset of cardiovascular disease. Heart Disease Update* p13-24
- 52) Fuster V, Steele PM, Chesebro JH : *Role of platelets and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death. J Am Coll Cardiol* 5(Suppl) : 175-184, 1985
- 53) Davies MJ, Thomas A : *Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. N Engl J Med* 310 : 1137-1140, 1984
- 54) Kowey PR, Verrier RL, Lown B, Handin RI : *Influence of coronary platelet aggregation on ventricular electrical properties during partial coronary stenosis. Am J Cardiol* 51 : 596-602, 1983
- 55) Hoffman BF, Rosen MR : *Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. Circ Res* 49 : 1-15, 1981
- 56) Corbalan R, Verrier R, Lown B : *Psychological stress and ventricular arrhythmias during myocardial infarction in the conscious dog. Am J Cardiol* 34 : 692-696, 1974