

سندرم گره سینوسی: معرفی یک مورد بررسی تازه های تشخیصی و درمانی

دکتر شاپور جوان - دکتر بهمن شفائیان

شرح حال بیمار:

بیمار مرد ۵۶ ساله ای بوده است که بواسطه ای سرگیجه و حملات متعدد سنکوپ مراجعه نمود. سابقه این عارضه را از چندین سال قبل ذکر مینمود. غیر از سرگیجه و سنکوپ هیچگونه شکایت دیگری نداشت. سابقه بیماری قلبی و ریوی، فشار خون و دیابت رادر خانواده خود ذکر نمی نمود. در معاینه فیزیکی فشار خـون $\frac{160}{90}$ در حالت نشسته و $\frac{160}{100}$ در حالت ایستاده ضربانات قلب ۹۰ در دقیقه. درجه حرارت $36/5$ تنفس ۲۰ درسر و گردن نکته پاتولژیک جلب توجه نمی کرد. در معاینه قفسه سینه ریه ها طبیعی، صداهای تنفسی طبیعی بود صداهای قلب در چهار کانون طبیعی. سوفل نداشت در معاینه شکم و اندام ها علائم مرضی یافت نشد. الکتروکاردیوگرام در حالت خوابیده و نشسته و ایستاده طبیعی بود. تست فعالیت بادو چرخه ارگومترعلائمی دال بر نارسایی کورونر نشان نداد در رادیوگرافی قفسه سینه سایه قلب وریه درحد طبیعی بود در معاینه ته چشم ضایعه عروقی دیده نشد.

در حین یکی از حملات سنکوپ در بیمارستان، بیمار بلافاصله تحت مداوا قرار گرفت و Pacemaker بطنی برای وی گذاشته شد و پس از آن تایکسال پی گیری انجام گردید و دیگر حملات سرگیجه و سنکوپ تکرار نشد. هرچند تستهای تکمیلی برای این بیمار انجام نشد ولی با توجه به فقدان سابقه بیماری قلبی و نبودن اختلال در راههای هدایتی و الکتروکاردیوگرام طبیعی از یکطرف، حملات سنکوپ و تغییرات EKG از نوع بلوک S-A در زمان حملات از طرف دیگری توان تشخیص SICK SINUS Syndrome را برای این بیمار مطرح نمود.

Sick Sinus Syndrome به مجموعه ای از اختلالات گره سینوسی و راههای هدایتی متعاقب آن اطلاق میشود که نشان دهنده نارسایی این مناطق در تولید و پیا انتشار منظم و مداوم امواج دیپلاریزاسیون بوده و به سبب صورت برادیکاردی سینوسی مداوم، بلوک سینوسی دهلیزی و یا برادیکاردی و تاکی آریتمی متناوب در الکتروکاردیوگرام ظاهر میشود (۳۶).

علل سندرم گره سینوسی را می توان به دو گروه تقسیم نمود:

اول - علل مادرزادی مانند سندرم - Jervell Lange-Nielsen که شامل کری عصبی مادرزادی، ازدیاد فاصله Q-Ta حملات سنکوپ - آریتمی های بطنی و مرگ ناگهانی در سنین کودکی بوده و به صورت صفت مغلوب غیر وابسته به جنس منتقل میگردد. در اتوپسی این بیماران فیروز در جدار شریان مرکزی گره سینوسی و گره A-V دیده میشود. (۲۰ و ۱۵) سندرم Romano-Ward نیز شامل علائم فوق الذکر بدون اختلال شنوایی بوده و بصورت صفت غالب منتقل میشود. (۲۰)

دوم - علل اکتسابی شامل ۴ گروه بیماریهای زیر میباشد.

- ۱- بیماریهای سلولی میوکارد میوکاردیت ها، کاردیومیوپاتی ها.
- ۲- بیماریهای عروق کرونر: آرتریواسکلروز.

پس از اولین گزارش های Adams در ۱۸۲۹ و Stokes در ۱۸۴۶ درباره حملات سنکوپ در بیماران قلبی Mackensie در ۱۹۰۲ بلوک سینوسی دهلیزی و Laslett در ۱۹۰۹ برادیکاردی سینوسی توام با حملات آدامس استوکس را توصیف نمودند. در ۱۹۱۶ Levin علائم الکتروکاردیوگرافیک Sinus exit Block و در Short ۱۹۵۴ رابطه برادیکاردی سینوسی را با تاکی آریتمی فوق بطنی مشخص ساختند. (۴۲) تا سال ۱۹۶۴ جمعا ۲۲۴ مورد بلوک سینوسی دهلیزی توسط Greenwood در لیتراتور پزشکی جمع آوری و بررسی گردید. در ۱۹۶۷ Lown برای اولین بار در بیمارانی که بمنظور کنترل فیبریلاسیون دهلیزی مقاوم تحت الکتروشوک قرار گرفته بودند برادیکاردی سینوسی پایدار مشاهده نمود و اصطلاح Sick Sinus Syndrome را بکار برد و (۲۷) در ۱۹۶۸ Ferrer این اصطلاح را به اسمی دیگر از قبیل

Inadequate sinus node Mechanism, Sino-atrial syncope, sluggish sinus node syndrome.

ترجیح داد. (۱۴) - (۴۲)



تعداد الیاف عضلانی میوکارد در گره سینوسی و سایر نقاط سیستم هدایتی کاهش یافته است. در اکثریت قریب باتفاق موارد دژنرسانس در الیاف کلاژن در جدار شرائین کوچک همراه باخیزبین سلولی و ارتشاح غیر اختصاصی سلولهای آماسی و سرانجام فیبروز و اسکروز مشاهده می‌گردد. (۲۱، ۵۰).

علائم بالینی و فیزیکی:

علائم بالینی گاه بسیار مبهم و گمراه کننده بوده و جز با وسایل پاراکلینیک نمی‌توان به تشخیص عارضه دست یافت و گاه بقدری شدید است که بیمار را در تابلو یک اورژانس قلبی ریوی به نزد پزشک میکشاند.

علائم سوژکتیو بیماران را می‌توان ناشی از کاهش برون ده قلب و در نتیجه کاهش پرفوزیون خون در اعضای حیاتی (مغز کلیه قلب) دانست: (۱۵)

- ۱- الیگوری خفیف و پرئودیک.
- ۲- اختلال در حافظه، قضاوت، تکلم و تحریک پذیری، بیخوابی، گیجی و سنکوپ پارزی و اختلال حرکتی.
- ۳- درد عضلات و خستگی و کوفتگی عضلانی.
- ۴- حملات تنگی نفس شبانه و حملات خیز حادریه و مرگ ناگهانی.

- ۵- حملات ترمبوز و آمپولی.
- ۶- حملات درد جلو قلبی و آنژین صدری چه در مرحله تاکی آریتمی و چه در جریان برادیکاردی و حتی در حال استراحت و نکته قابل توجه اینست که مصرف نیتروگلیسرین در این حالت سبب تشدید برادیکاردی و در نتیجه تشدید آنژین صدری می‌گردد. (۱۷)

علائم فیزیکی از فقدان هرگونه علامت تا تابلو یک اورژانس قلبی ریوی متغیر است:

- ۱- برادیکاردی مداوم و غیر منتظره (فرکانس کمتر از ۵۰).
- برادیکاردی ممکنست متغیر و ناپایدار (اختلال گره سینوسی) و یا پایدار (ریتم آهسته گرهی) باشد.
- ۲- حملات سنکوپ وقفه قلب کوتاه مدت با امکان نجات بیمار یا طولانی که به مرگ بیانجامد.

۳- بیماریهای پریکارد: پریکاردیت های رماتیسمی، عفونی و غیره.

۴- عوامل متفرقه: تروماتیسیم جراحی سر و گردن، تروماتیسیم (۲۶، ۵۱، ۵۵) جراحی قفسه سینه و مصرف کربنات لیتیم (در درمان پسیکوزها)

چند کلمه درباره رابطه ضایعات عروق کورنرو (۱۱) S.S.S علیرغم رابطه مشخص و مسلمی که ظاهراً میان امراض عروق کورنرو سندروم گره سینوسی وجود دارد (۴۵) دلایلی در دست میباشد که این رابطه را سست و متزلزل مینماید. این دلایل که مبتنی بر مطالعات وسیع آماری میباشد عبارتند از:

- ۱- بیماریهای عروق کورنرو سندرم گره سینوسی از نظر سنی با هم مطابقت کامل ندارد.
- ۲- در بسیاری از ضایعات دژنراتیو گره سینوسی شریان مرکزی این گره و عروق کورنرو سالم بوده و بعکس در بیماران مبتلا به تنگی شریان مرکزی گره سینوسی، علائم S.S.S دیده نمیشود. (۱۱)

- ۳- آسیستولی و وقفه ریتم سینوسی در S.S.S شایع ولی در امراض عروق کورنرو کمیاب است.
- ۴- در بسیاری از مبتلایان به بیماری عروق کورنرو، شریان مرکزی گره سینوسی در آنژیوگرافی ضایعه ای نشان نمیدهد.

رویه همرفته این نکته مسلم است که تنگی شدید یا انسداد شریان گره سینوسی می‌تواند باعث وقفه ریتم سینوسی و وقفه قلب گردد. در عین حال باید در نظر داشت که وجود S.S.S در بیماریهای عروق کورنرو همیشه دلیل برگرفتاری شریان گره سینوسی نبوده و ممکنست معلول عوامل دیگری چون ایسکمی الیاف کولینرژیک مجاور گره سینوسی باشد (۱۱ و ۱۵).

آسیب شناسی:

علامت برجسته آسیب شناسی، درجات مختلف از دیانسج همبند در جدار عروق کورنرو و شرائین گره سینوسی و گره A-V می‌باشد. ترمبوز و انسداد شریانی بسیار نادر است و تقریباً در همه موارد مطالعه شده شرائین کورنرو و شاخه های مربوطه باز بوده است.

مراحل متناوب تاکی آریتمی و یا برادیکاردی علامت بالارزشی در تشخیص S.S.S می باشد.

چهارم: علائم دیگری چون پهن شدن موج P، بلوک A-V (تا ۶۷٪ موارد) (۳۱) و بلوک داخل بطنی و عدم استقرار ریتم سینوسی بعد از انجام الکتروشوک برای کنترل فیبریلاسیون دهلیزی مقاوم بدرمان نیز به تشخیص عارضه ممکنست کمک کنند. (۱۵)

بلوک A-V و بلوک داخل بطنی در این سندرم نسبتاً شایع بوده و از نظر نحوه درمان و پیش آگهی اهمیت بسزایی دارد.

روشهای تشخیص:

در سالیان اخیر وسایل و امکانات تشخیصی و تحقیقی که دومین قدم برای رسیدن به تشخیص S.S.S بشمار میرود آنچنان گسترش یافته است که نه تنها توانایی کشف این سندرم بلکه توانایی اثبات وجود ضایعات احتمالی اضافی را در راههای هدایتی فراهم ساخته است.

اول - تست مانور والسالوا: ایجاد فشار معین (۱۰ تا ۴۰ میلی متر جیوه) بمدت ده ثانیه در نازوفارنکس گاهی سبب کندتر شدن ریتم سینوسی میشود ولی بنابر مطالعات محققین مختلف این تست فاقد ارزش تشخیصی بوده و گاهی نتایج مثبت کاذب به وجود می آورد. (۱۵ و ۲۸)

دوم - تست سینوس کاروتید: ماساژ سینوس کاروتید یکطرف بمدت ده ثانیه سبب تشدید برادیکاردی سینوسی و گاهی وقفه ریتم سینوسی بمدت ۳-۶ ثانیه در مبتلایان به S.S.S. میشود. حساسیت به ماساژ سینوس کاروتید تا اندازه ای توسط آتروپین تخفیف می یابد و این مسئله مؤید نقش کمکی واگ در مثبت شدن تست می باشد. (۱۵، ۲۸)

سوم - تست فعالیت (TREAD MILL) در بیماران که نارسایی قلبی و یا بیماری پیشرفته کرونر نداشته و شرایط جسمانی آنها اجازه دهد تست فعالیت با دوچرخه ارگومتر و یا توسط (TREAD MILL) انجام پذیر بوده و غالباً سبب افزایش تعداد ضربانات قلب در افراد مبتلا به سندرم گره سینوسی می گردد این افزایش در بسیاری از موارد تا ۸۸٪ می رسد. (۱۵، ۲۸)

چهارم - تست آتروپین: آتروپین علیرغم خواص

۳- حملات تاکی آریتمی با مراحل برادیکاردی در فواصل حملات.

۴- درجات مختلف نارسایی قلب چپ از احتقان خفیف قاعده ریه ها تا حملات مهلک خیز حاد ریه.

۵- علائم نارسایی قلب راست (ثانوی به نارسایی قلب چپ یا عفونت ریوی) نادر بوده و در مراحل پیشرفته بیماری ممکنست دیده شود.

بطور کلی در برابر:

۱- حملات نارسایی حاد قلب چپ همراه با برادیکاردی سینوسی شدید در فواصل حملات.

۲- مراحل متناوب برادیکاردی و تاکی آریتمی ب فواصل کوتاه و

۳- برادیکاردی سینوسی شدید با بلوک سینوسی دهلیزی، وقفه قلبی و حملات سنکوپ باید ذهن پزشک متوجه سندرم گره سینوسی گردد (۱۵، ۱۵، ۴۵).

علائم الکتروکاردیوگرافیک:

گرفتن الکتروکاردیوگرام اولین قدم برای رسیدن به تشخیص بوده و چه بسا با دیدن تغییرات در EKG در بیماری که از علائم مبهم عصبی و یا قلبی عروقی شکایت دارد ذهن پزشک متوجه S.S.S می گردد

مهمترین علامت برادیکاردی سینوسی می باشد برادیکاردی سینوسی مداوم به همراه بلوک S-A و تاکی آریتمی فوق بطنی سه تا بلو مهم S.S.S. را در EKG تشکیل میدهد. (۱۵ و ۳۶)

اول: برادیکاردی سینوسی غالباً "فرکانس سینوسی ۵۰ یا کمتر را نشان می دهد و در صورت رد سایر علل، می توان S.S.S. را مطرح نمود. (۲)

دوم: بلوک Sino-atrial (S-A) که شامل سه مرحله بوده و در مرحله اول بصورت طولانی شدن time - در مرحله دوم بصورت $\frac{2}{1}$ یا $\frac{3}{1}$ و در مرحله سوم بصورت Sino-atrial conduction-arrest، در مرحله Sinus ظاهر میشود. (۱۰، ۱۳)

سوم: تاکی آریتمی یا اکستراسیستول های فوق بطنی که در فواصل آن دوره های برادیکاردی سینوسی بروز می کند.

در بچه ها S.N.R.T. طبیعی بین ۴۲۰ و ۱۲۸۰ هزارم ثانیه متغیر است. (۴۴ و ۵۶)

در مورد مقادیر طبیعی S.N.R.T. اختلاف نظر زیادی وجود دارد رویهمرفته مقادیر بالاتر از ۱۶۰۰-۱۵۰۰ هزارم ثانیه پاتولوژیک محسوب میشود و مقادیر ۱۵۰-۱۲۵۰ مشکوک است. (۲۳)

مکانیسم این وقفه ریتم سینوسی متعاقب قطع عمل Pacemaker دهلیزی را یکی از سه عامل زیر می دانند:

- ۱- افزایش آزاد شدن (release) استیل کولین یا افزایش حساسیت به استیل کولین.
- ۲- افزایش پتاسیم (K^+) خارج سلولی یا افزایش خروج K^+ از سلول.
- ۳- کاهش فعالیت سمپاتیک و در نتیجه افزایش فعالیت پاراسمپاتیک. این مرحله وقفه موقت توسط آترپین کوتاه میشود ولی باید در نظر داشت که در بعضی موارد طولانی شدن مرحله وقفه موقت بعد از قطع عمل Pacing توسط آترپین دیده شده است. (۳ و ۳۸)

(Paradoxical prolongation of S.N.R.T.) رویهمرفته افزایش حساسیت به استیل کولین مکانیسم منطقی تری برای توجیه وقفه ریتم سینوسی متعاقب قطع PACING دهلیزی میباشد (۲۸)

در حقیقت S.N.R.T. عبارتست از فاصله زمانی بین آخرین موج P دهلیزی هنگام عمل Pacemaker و اولین موج P سینوسی که بعد از قطع عمل pacemaker ظاهر میشود.

باید توجه داشت که بعلت entrance block گاه بعضی از امواج pace به گره سینوسی نرسیده و در نتیجه طبیعی بودن این تست دلیل بر رد تشخیص S.S.S. نیست.

ب- تست تولید اکستراسیستول دهلیزی این تست نیز بعنوان یک تست تشخیصی در بررسی S.S.S. مورد استعمال قرار گرفته است. به این طریق که بتوسط pacemaker داخل دهلیز راست اکستراسیستولهای دهلیزی تولید نموده و سپس عمل pacemaker را قطع می کند و S.N.R.T. را اندازه گیری مینمایند. (۳۲)

مطالعات کنترل شده (Double Blind) و آماری نشان داده است که ارزش تشخیصی این تست بمراتب کمتر

فارماکودینامیک ساده اش اثرات متناقض و جالب توجهی بر روی گره سینوسی دارد. بمقدار ۱-۴/۰ میلی گرم تزریق داخل وریدی آتروپین سبب خنثی شدن اثرات موسکارینی استیل کولین و بمقدار ۲-۱ میلی گرم موجب حذف اثرات نیکوتینی استیل کولین میشود.

در حقیقت مقادیر کم آتروپین هسته واگ را در بولب تحریک نموده و مقادیر بیشتر آن از طریق خنثی نمودن استیل کولین استراز موضعی سبب دوام اثر استیل کولین میگردد. که مکانیسم اخیر برادیکاردی سینوسی بعد از واگوتومی دو طرفه را متعاقب مصرف آتروپین توجیه می کند. (۸)

در اکثر مبتلایان به S.S.S. با تجویز داخل وریدی ۱-۲ میلی گرم آتروپین تعداد ضربانات قلب به بیش از ۹۰ در دقیقه افزایش نمی یابد در حالیکه در سایر موارد برادیکاردی سینوسی افزایش بیشتر از ۹۰ در دقیقه دیده میشود.

پنجم - تست ایزوپروترونول: تزریق داخل وریدی Isuprel به مقدار ۱-۲ میکروگرم در دقیقه در شرایط فیزیولوژیک فرکانس ضربانات گره سینوسی را تا ۱۲۰ در دقیقه و یا بیشتر افزایش میدهد در حالیکه در مبتلایان به S.S.S. این افزایش غالباً از ۹۰ در دقیقه تجاوز نمی کند.

هیچیک از تست های ذکر شده فوق اختصاصی نبوده و نتایج آنها معیار دقیقی برای اثبات و یا رد تشخیص محسوب نمیشود و در حقیقت جزو وسایل کمکی در تشخیص سندرم گره سینوسی می باشد.

روش هاییکه از این به بعد مورد بحث قرار میگیرند دارای ارزش تشخیص بیشتر و نتایج مطمئن تری هستند.

الف - تست تولید تاکیکاردی منظم دهلیزی (۲۸ و ۲۹) (atrial pacing) هرگاه یک PACEMAKER دو الکترودی در داخل دهلیز راست گذاشته و به توسط جریان الکتریک دهلیز را وادار به انقباضات منظم و سریع نمایند بطوریکه ریتم دهلیزی جانشین ریتم سینوسی شود و پس از مدت کوتاهی این عمل pacing قطع شود پس از یک مرحله وقفه موقت بمدت ۱۶۰۰-۶۸۰ ریتم سینوسی مجدداً برقرار میشود. (۲۳ و ۲۸ و ۲۹ و ۳۲) این مرحله وقفه را pause Sinus node recovery time, post-pacing یا باختصار S.N.R.T. می نامند.

از تست Pacing دهلیزی و اندازه گیری S.N.R.T بدنبال تولید تاکیکاردی منظم دهلیزی میباشد. (۳۲)

ج - اندازه گیری C.S.R.T.

تست Pacing را بدین طریق تغییر داده اند که بجای اندازه گیری قدر مطلق S.N.R.T اختلاف این زمان را با زمان بین دو موج P دهلیزی از روی الکتروکاردیوگرام داخل دهلیزی محاسبه نموده و این اختلاف زمان را Corrected Sinus node recovery time

یا باختصار C.S.R.T. می نامند. (۳۲، ۲۳، ۵)

گروهی از محققین نشان داده اند که این تست معیار دقیقتری جهت بررسی و تایید تشخیص S.S.S میباشد و ضمناً نشان داده شده است که تزریق آترپین تا ۳ میلی بر روی زمان C.S.R.T. ندارد و باعث کوتاه شدن آن نمی شود (البته در این مورد هم استثنا وجود دارد). باید دانست که محرکهای گیرنده بتا قادرند C.S.R.T. را تا حدود نصف میزان طبیعی تقلیل دهند. زمان C.S.R.T. در شخص سالم و در شرایط فیزیولوژیک تابع فرکانس و مدت Pacing نبوده و مقدار آن با فرکانس های ۱۶۰-۱۰۰ در دقیقه ثابت می ماند که ۵۲۵-۱۱۰ هزارم ثانیه است. (۳۲)

د - تست سنجش توام time, SNRT

S-A Conduction (SACT) در Rios ۱۹۷۲ و در ۱۹۷۴ Gupta نشان دادند که اندازه گیری توام time, SNRT S-A Conduction با ارزش تر از سنجش S.N.R.T تنها می باشد. (۴۹، ۴۷)

روش اندازه گیری بطور خلاصه بدین قرار است که دو الکتروود یکی مجاور گره سینوسی و دیگری را روی جدار دهلیز قرار میدهند و سپس الکتروود اول را فعال می کنند و زمان انتقال موج دپلاریزاسیون را از گره سینوسی به دهلیز اندازه گیری می نمایند در مرحله بعد الکتروود دوم را فعال نموده و زمان انتقال موج دپلاریزاسیون را از دهلیز (که Pacemaker قلب شده) به گره سینوسی (retrograde activation) محاسبه می کنند. نصف مجموع این دو زمان مقدار نسبتاً دقیق conduction time. Sino-atrial را نشان می دهد. این زمان بطور طبیعی در افراد سالم 90 ± 169 msec است طولانی شدن توام S-A conduction time, S.N.R.T در یک فرد حدس

S.S.S. را نزدیک به یقین میسازد. (۴۸)

ه - در بررسی سیکل های انقباضی بعد از قطع Pacing دهلیزی در ۴۴ نفر سالم و ۳۹ بیمار مبتلا به اختلال عمل گره سینوسی معلوم شد مدت زمان متوسط سیکل های اولیه بعد از قطع عمل Pacemaker نیز مانند SNRT طولانی میشود بطوریکه این رقم در افراد طبیعی و سالم بطور متوسط 50 ± 720 و در بیماران 241 ± 1033 هزارم ثانیه بود (۴). نشان داده شد که علاوه بر طولانی شدن SNRT زمان سیکل های بعدی نیز بطور قابل توجهی افزایش می یابد که آنرا سکوت یا وقفه ثانوی (Secondary Pauses) می نامند (۴) و پس از ۱۰ سیکل باز زمان بحالت طبیعی بر میگردد.

و - الکتروکاردیوگرافی داخل دهلیزی و الیاف His (۱۵، ۳۳) از آنجایی که الکتروکاردیوگرام طبیعی فقط زمان P-R یعنی زمان کلی انتقال موج دپلاریزاسیون را از گره سینوسی به بطن نشان می دهد و محل دقیق ضایعه را آشکار نمی سازد ثبت الکتروکاردیوگرام داخل قلبی از گره سینوسی تا الیاف His و پورکنژ برای تعیین فواصل P-A, H-V, H-H از نظر تعیین محل دقیق ضایعه و انتخاب محل گذاشتن pacemaker فوق العاده اهمیت و ضرورت دارد. بدین ترتیب می توان بی برد که بلوک A-V (طولانی شدن P-R) میتواند نشان دهنده ضایعه یکی از ۴ نقطه مختلف داخل قلب باشد.

۱- ضایعه در فاصله بین گره سینوسی و دهلیز (قسمت مجاور گره A-V) که سبب طولانی شدن P-A میشود.

۲- ضایعه در فاصله بین دهلیز و انتهای تحتانی گره A-V (ابتدای نوار His) که بصورت طولانی شدن A-H تظاهر میکند.

۳- ضایعه در فاصله بین ابتدای نوار His و محل دو شاخه شدن آن باشد که سبب طولانی شدن BH میشود.

۴- ضایعه در فاصله بین ابتدای شاخه چپ یا راست His تا جدار بطن ها که بصورت طولانی شدن H-V بروز می کند. چنانچه بعنوان مثال ضایعه منحصر به P-A, A-H باشد گذاشتن Pacemaker داخل دهلیز راست کافی است ولی اگر ضایعه P-A, A-H با گرفتاری H-V توام باشد

حتما باید از pacemaker داخل بطنی استفاده نمود و از اینجا اهمیت الکتروکاردیوگرافی داخل دهلیزی و نواحی His آشکار میشود. (۱۵، ۲۳)

سیر بیماری:

سیر این عارضه نامنظم و متغیر میباشد. گاهی بیماران مبتلا به S.S.S مثل افراد سالم گره سینوسی عمل طبیعی داشته و ضربانات قلب نیز طبیعی هستند و تا مدت‌ها عارضه از نظر مخفی میماند. گاه بالعکس حملات ادم حاد ریه و نارسایی حاد قلب چپ یا حملات سنکوپ Sinus Arrest این بیماری را بشکل یک اورژانس قلبی جلوه گر میسازد. ضایعه گره سینوسی ممکنست خیلی بکندی پیشرفت کند و در عرض ۱۰-۵ سال تدریجا گره سینوسی فعالیت خود را از دست بدهد (۱۵). ممکنست ریتم سینوسی مجددا ظاهر شود یا ریتم ectopic (ریتم دهلیزی یا به ندرت ریتم Junctional و بطنی) جانشین آن شود. (۱۵) بروز فیبریلاسیون دهلیزی همراه کند شدن تعداد ضربانات بطن در حقیقت نشانه مرحله پیشرفته ضایعه گره سینوسی و مقدمه مرگ و نابودی این کانون پیشگام قلب میباشد. حملات ادم حاد ریه و یا نارسایی قلب چپ نیز نمایانگر ضایعه پیشرفته گره سینوسی با منشاء عروقی بوده و مستلزم درمان فوری و قاطع عارضه میباشد. در شکل مادر زادی غالباً بیماری در سنین طفولیت منجر به مرگ بیمار میگردد.

پیش آگهی:

پیش آگهی قابل ارزیابی و قضاوت نیست ولی رویبهمرفته با توجه به شیوع نارسایی قلب و حملات سنکوپ و وقفه قلب پیش آگهی خوب نیست. درمان دارویی تأثیری بر روی پیش آگهی ندارد ولی گذاشتن pacemaker دورنمای بیماری را بنحو قابل ملاحظه ای روشن و امیدوار کننده میسازد و غالباً درمان بموقع توسط pacemaker به بیماران اجازه میدهد بدون هیچ عارضه ای مثل افراد سالم زندگی کنند. (۱۵)

تشخیص و تشخیص افتراقی:

تشخیص عارضه S.S.S در وهله اول براساس یافته

های بالینی و EKG و در وهله دوم تستهای تکمیلی که قبلاً بدانها اشاره شد متکی میباشد.

بطور کلی در برابر علایم بالینی و اورژانسهایی قلبی فوق الذکر باید بفکر این عارضه بود و اقدام به EKG نمود و سپس جهت تایید تشخیص به انجام تستهای تکمیلی مخصوصاً spacing دهلیزی و اندازه گیری S.N.R.T., C.S.R.T. مبادرت ورزید.

از نظر تشخیص افتراقی باید نکات زیر را در نظر

گرفت:

- ۱- برادیکاردی سینوسی ورزشکاران و واگوتونی
- ۲- برادیکاردی سینوسی متعاقب مصرف داروهایسی چون دیژیتال کینیدین. پروبرانولول املاح پتاسیم و حشره کش‌های فلوئوردارو هیپوتیروئیدی که با اندک دقتی در سابقه بیمار میتوان این مسئله را روشن نمود.
- ۳- برادیکاردی سینوسی که متعاقب آنژیوگرافی کورونر ظاهر میشود بخصوص اگر فرد مورد نظر قبل از عمل مبتلا به برادیکاردی سینوسی بوده و پس از آنژیوگرافی کورونر برادیکاردی شدیدتر شود تشخیص مشکلترا میگردد. (۱)
- مکانیسم برادیکاردی سینوسی متعاقب آنژیوگرافی کورونر را معلول دو عامل زیر می دانند.
 - ۱- تحریک واگ از راه رفلکس که گاهی به آنرپین جواب میدهد ولی گاهی حتی با واگوتومی دو طرفه هم از بین نمی‌رود.
 - ۲- وجود بارورسپتورهای موجود در جدار عروق کورونر و دهلیز و بطن که حساسیت آنها در برابر تغییرات فشار اسمزی (ترریق ماده حاجب هیپرتونیک، ...) موجب تحریک الیاف کولینرژیک شده و به برادیکاردی سینوسی منجر میگردد. باید دانست که Osmo-receptor در گره سینوسی و گره A-V و سایر نقاط قلب وجود ندارد. (۱)
 - ۴- سندرم سینوس کاروتید Sinus Syncope این سندرم غالباً در افراد مسن که دچار زمینه آترواسکلروتیک هستند بروز نموده و علامت برجسته آن سقوط فشار خون و مراحل بیهوشی موقت میباشد. طبیعی بودن S.N.R.T. بروز اسیستولی بمدت سه ثانیه یا بیشتر بعد از ماساژ یکی از سینوس‌های کاروتید بمدت ۱۰ ثانیه یا ۵%

قلبی ناشی از اختلال عمل گره سینوسی را کاهش میدهد. قطع دیژیتال در بیماری که مدتها تحت درمان با این دارو بوده است و دچار برادیکاردی سینوسی می باشد اشتباهی بزرگ بوده و سبب افزایش احتمال بروز Sinus arrest و بالمال مرگ بیمار میگردد.

۲- دیژیتال در مواردی از S.S.S. که با تاکیکاردی حمله ای دهلیزی (P.A.T.) یا فیبریلاسیون دهلیزی همراه باشد کاملاً مؤثر و مفید و ضروری است.

۳- در مواردی از S.S.S. که با نارسایی قلب یا مراحل پیشرفته هیپرتروفی بطن چپ همراه باشد مصرف دیژیتال لازم و مفید است.

۴- دیژیتال (یا اواباین $1 \text{ mg/Kg} \%$) در بیماران بدون هیچگونه نگرانی میتوان از این دارو بمقدار کافی استفاده نمود چه دیژیتال اتوماتیسیته گره سینوسی را افزوده و موجب ازدیاد تعداد Discharge های الکتریکی در واحد زمان در گره سینوسی میگردد. و بدین جهت S.N.R.T. را کوتاه مینماید. (۱۲، ۹).

۵- دیژیتال در مواردی از S.S.S. با بلوک دهلیزی بطنی همراه باشد ظاهراً ممنوع است ولی مطالعات مختلف نشان میدهد که حتی در این حالات نیز مصرف دیژیتال سبب ازدیاد زمان هدایت موج دپلاریزاسیون و تشدید بلوک دهلیزی بطنی نمیشود. (۱۲، ۹)

۶- دیژیتال بدلیلی که دقیقاً روشن نشده در اینجا نقش یک داروی سمپاتومیمتیک (Beta Adrenergic Stimulant) را ایفا نموده و مانع تاخیر در هدایت میشود. (۱۲، ۹)

۷- در S.S.S. دیژیتال در جریان pacing دهلیزی راست سبب افزایش Sino-atrial conduction: time و موجب وقفه انتشار موج دپلاریزاسیون از گره سینوسی به دهلیز شده و یک حالت Sinus entrance block به وجود می آورد. نتیجه این اثرات ازدیاد تعداد discharge الکتریکی گره سینوسی در واحد زمان، کاهش اثر وقفه ای Pacing روی گره سینوسی و کوتاه شدن S.N.R.T. می باشد.

باتمام این احوال و با در نظر گرفتن موارد متعددی از طولانی شدن SACT, P-A متعاقب مصرف دیژیتال

تقلیل در فرکانس ضربانات قلب بدنیاال ماساژ فوق تا اندازه ای سبب تفکیک دو سندرم فوق میگردد. (۲۲)
اثر آتروپین در افزایش ضربانات قلب در سندروم سینوس کاروتید به مراتب واضح تر از سندرم گره سینوسی است. (۲۲)

درمان S.S.S.

اول - درمان شکل حاد: هنگامیکه بیمار مبتلا به S.S.S. در تابلو یک اورژانس قلبی، ریوی مراجعه میکند اولین قدم برای درمان، resuscitation یا نجات جان بیمار از مرگ و سپس درمان صحیح و سریع عارضه مربوطه می باشد. در صورت برادیکاردی شدید میتوان از آتروپین (۱-۲ میلی گرم وریدی) و یا ایزوپروترونول (۱-۲ میکروگرم در دقیقه بصورت پرفوزیون وریدی) استفاده نمود. (۱۵)
تجویز دیژیتال در صورت لزوم (مثلاً برای ادم حاد ریه حاصل از S.S.S.) حایز و ضروری است و با توجه به امکان Pacing سریع برادیکاردی سینوسی نباید مانعی جهت مصرف دیژیتال محسوب شود. (۱۵، ۱۲)

دوم - درمان شکل مزمن: در شکل مزمن مساله مهم درمان صحیح عارضه یعنی pacemaker therapy است که آنهم مستلزم تشخیص S.S.S. می باشد. درمان دارویی بی اثر بوده و یا اثر موقت دارند.
داروهایی که برادیکاردی سینوسی را بر طرف میسازند زمینه را برای بروز تاکی آریتمی فوق بطنی مساعد مینمایند و بالعکس. (۴۰)

آتروپین و ایزوپروترونول فقط در مرحله برادیکاردی سینوسی اثر موقت دارند. افرین (ephedrine) بشکل خوراکی و بمدت طولانی مورد آزمایش قرار گرفته ولی نتیجه درخشانی نداشته است. مصرف دیژیتال در S.S.S. مساله ایست که مدتها نظر دانشمندان را بخود جلب نموده است و مادر اینجا خلاصه ای از نتایج مطالعات مفصل و وسیعی را که در این زمینه صورت گرفته است نقل می کنیم: (۱۲، ۹، ۱۵، ۳۰)

۱- دیژیتال از یک طرف سبب بروز و یا تشدید برادیکاردی سینوسی میشود ولی از طرف دیگر با فعال کردن کانوهای اکتوپیک و افزایش اینوتروپیسیم میوکارد خطر وقفه

می‌توان چنین نتیجه گرفت که بهتر است از استعمال این گروه از گلیکوزیدهای قلبی قبل از گذاشتن پیس میکر خود داری گردد. (۷) و (۲۸) و (۳۰) داروهای مهارکننده گیرنده بتا اگرچه در تاکی آریتمی حاصل در جریان S.S.S. کاملاً "مؤثر" است ولی بدلائیل زیر بیماران را در معرض خطرات جدی تری قرار می‌دهد: (۱۸، ۴۹، ۵۳)

اول - داروهای بتابلوکر قابلیت هدایت (Dromotropism) را در تمام نقاط میوکارد کاهش داده و چنانچه ضایعه ای در یکی از مناطق حساس (مثلاً A-V Junction) وجود داشته باشد استعمال این داروها میتواند منجر به بلوک کامل قلبی و حملات استوکس آدامس گردد.

دوم - داروهای بتابلوکر تحریک پذیری (Batmotropism) میوکارد را در همه نقاط کاهش داده و در نتیجه از یکطرف سبب تخفیف یا قطع تاکی آریتمی می‌گردد ولی از طرف دیگر از فعال شدن کانونهای اکتوپیک و جانشینی (Escape rhythm) جلوگیری نموده و خطر وقفه قلب و سنکوپ و مرگ ناگهانی را در این بیماران افزایش میدهد.

سوم - توجه به یک نکته که حساسیت گره A-V به داروهای بتابلوکر بمراتب بیشتر از گره سینوسی است (شاید بدلیل کثرت عروق در منطقه گره A-V) (۵۳) نشان میدهد که مصرف این داروها در بیماریکه گره سینوسی فعالیت طبیعی خود را از دست داده است از فعال شدن تنها جانشین مؤثر و مناسب گره سینوسی (یعنی گره A-V) جلوگیری نموده و سبب تسریع وقوع آسیستولی (Sinus arrest) می‌گردد. (۱۸، ۵۳) رویهمرفته با توجه به شیوع اختلال هدایت دهلیز-بطنی در S.S.S. منطقی بنظر میرسد که قبل از ثبت الکتروگرام نوار His و گذاشتن Pacemaker از استعمال داروهای بتابلوکر خودداری شود.

مصرف داروهای ضد انعقاد بصورت پروفیلاکتیک در مرحله تاکی آریتمی توصیه شده ولی اثرات مطلوب آن مورد تردید است. (۱۵، ۴۲)

از گلوکاگن نیز بعنوان یک داروی مفید و با ارزش در اختلالات ریتم سینوسی منجمله بلوک S-A و برادیکاردی سینوسی مقاوم به درمان و S.S.S. استفاده شده است. (۵۲)

این دارو که از سالها قبل بواسطه اثرات محرک و مثبت روی تحریک پذیری، قابلیت هدایت، فرکانس ضربانات و قدرت انقباضی میوکارد، در بسیاری از موارد نارسایی قلب مقاوم به دیژیتال و حاصل از ازدیاد مصرف داروهای بتابلوکر بطور موفقیت آمیزی بکار رفته است دارای خواص منحصر به فرد و امتیازهای ویژه ای می‌باشد. گلوکاگن حتی در صورت قطع الیاف آدرنرژیک و کولینرژیک مستقیماً سبب تشدید اتوماتیسیته گره سینوسی و ازدیاد فرکانس ضربانات گره سینوسی می‌گردد. (۵۲)

امتیاز دیگر این دارو اینست که هرگز کانونهای اکتوپیک دهلیزی یا بطنی را فعال نمی‌نماید و بیمار را در معرض خطر تاکی آریتمی فوق بطنی یا آریتمیهای بطنی قرار نمیدهد. الکترو شوک در تاکی آریتمیهای فوق بطنی ناشی از S.S.S. مطلقاً ممنوع است زیرا سبب از کار افتادن کانونهای اکتوپیک فعال شده میگردد و در نتیجه Sinus arrest پدید می‌آید.

درمان به وسیله Pacemaker (۱۵، ۲۱، ۲۵، ۴۶)

درمان اساسی و قطعی S.S.S. Pacemaker داخل دهلیزی یا بطنی است و بنابر بعضی آمارها S.S.S. S-A block ۱۰٪ آریتمیهای مستلزم Pacemaker therapy را تشکیل میدهد (۳۷) بدون pacemaker بیمار همیشه در معرض خطر مرگ ناگهانی قرار دارد در حالیکه با گذاشتن Pacemaker اغلب بیماران مبتلا به S.S.S. می‌توانند مانند افراد سالم به زندگی خود ادامه دهند.

تذکر این نکته ضرورت دارد که هر چند گذاشتن Pacemaker در همه موارد مانع بروز تاکی آریتمی فوق بطنی نمی‌گردد ولی این امکان را فراهم می‌آورد که بدون نگرانی داروهای مناسب با دوز کافی برای کنترل تاکی آریتمی بکار رود. (۱۵)

Pacemaker را میتوان در داخل دهلیز راست یا بطن راست قرار داد. قبل از انجام Pacing ثبت الکتروکاردیوگرام نوار His فوق العاده اهمیت دارد چه بدین طریق میتوان به وجود ضایعات احتمالی در راههای هدایتی پایین تری برد و محل صحیح قرار گرفتن

۳- پیدایش Pacemaker دو الکترودی در سالهای اخیر تمام اشکالات فوق را برطرف نموده است. در این نوع Pacing یک الکتروود در داخل دهلیز راست و الکتروود دوم داخل بطن راست قرار می‌گیرد و برحسب احتیاج میتوان یکی از دو الکتروود را بکار انداخت.

خلاصه و نتیجه:

یک مورد بیمار مبتلا به بلوک سینوسی - دهلیزی و احتمالاً Sick Sinus Syndrome معرفی گردید. پس از بحث درباره تاریخچه و اتیولوژی این عارضه، رابطه آن با بیماریهای عروق کورنر مورد بررسی قرار گرفت و نتیجه گرفته شد در برابر هر دو ادیکاردی سینوسی، مداوم یا متناوب توام با مراحل تاکی باید به فکر این عارضه بود.

حملات سنکوپ، آنژین صدری و نارسایی قلب چپ علائم بالینی برجسته عارضه را تشکیل میدهند. تشخیص نهایی براساس اندازه گیری C.S.R.T., S.N.R.T. بوده و طولانی شدن این زمان همراه با افزایش زمان

Sino-atrial conduction time

ماهیت عارضه را آشکار میسازد تشخیص زودرس عارضه و درمان صحیح و به موقع با پیس میکر داخل بطن راست از یک سو خطر مرگ ناگهانی را در بیماران بحداقل ممکن کاهش داده و از سوی دیگر امکان مصرف مقادیر کافی دیژیتال و داروهای آنتی آریتمیک را فراهم می‌آورد.

pacemaker را مشخص نمود.

واضح است که در صورت وجود ضایعه در راه های هدایتی (مثلاً بصورت طولانی شدن (H-V, BH, A-H) Pacing بطنی ضرورت دارد.

رویهمرفته در گذاشتن Pacemaker سه نکته زیر را باید در نظر گرفت.

۱- Pacemaker داخل دهلیزی در موارد اطمینان از عدم وجود هرگونه ضایعه و اختلال در راههای هدایتی پائینتر مجاز است. Pacing دهلیز راست از یکطرف سبب میشود دیپلاریزاسیون و ریپلاریزاسیون دهلیز و بطن همزمان بایکدیگر صورت گیرد و مانع دیپلاریزاسیون بطن در مرحله ای میشود که قاعدتاً بطن باید ریپلاریزه گردد و از طرف دیگر مانع از بین رفتن سیستم دهلیزی شده و اثر کمی آنرا به سیستم بطنی در تثبیت برون ده قلب محفوظ میدارد.

۲- اگرچه ممکنست الکتروگرام نوار His هیچگونه اختلالی را در راههای هدایتی نشان ندهد ولی ممکنست بعدها چنین اختلالی بروز کند زیرا بیماران مبتلا به S.S.S همیشه در معرض ابتلا به بلوک داخل بطنی و شاخه ای قرار دارند و در نتیجه منطقی بنظر میرسد که همواره از Pacemaker داخل بطنی استفاده نمود.

در عین حال مواردی از عدم موفقیت در درمان S.S.S با Pacing بطنی دیده شده که بنحو موفقیت آمیزی با Pacemaker داخل دهلیزی کنترل و درمان گردیده است. (۴۶)

REFERENCES:

- 1- Abe S. Itoh M., Unakami H., Kobayashi T.: Sinus Slowing produced by Intracoronary arterial injection of hyperosmotic solution in man Amer. Heart J. 91, 339, 1976.

- 2- Arguss N.S., Rosin E.Y., Adolph R.J., Fowler, N.O. Significance of Chronic Sinus Bradycardia in Elderly people. *Circulation* 46, 924, 1972.
- 3- Bashour T., Hemb R., Wickrameskaran R.: An Unusual effect of Atropine on Overdrive Suppression. *Circulation* 48, 911, 1973.
- 4- Bendit D.G., Strauss H.C., Behar B.S., Wallace A.G.: Analysis of Secondary Pauses Following Termination of Rapid Atrial pacing in Man. *Circulation* 54, 436, 1976.
- 5- Chadda K.D., Banka V.S., Bodenheimer M.M., Helpant R.H.: Corrected Sinus Node Recovery Time: Experimental Physiologic and Pathologic Determinants. *Circulation* 51, 797, 1975.
- 6- Cheng T.D.: Transvenous ventricular Pacing in the treatment of paroxysmal Atrial Tachyarrhythmia alternating with Sinus bradycardia and standstill. *Amer. J. Cardiol.* 22, 874, 1968.
- 7- Chokshi D.S., Mascarenhas. E., Samet P., Center S.: Treatment of Sino atrial rhythm disturbance with Permanent Cardiac pacing. *Amer. J. Cardiol.* 32, 215, 1973.
- 8- Das. G., Talmers. F.N., Weissler A.M.: New Observations on the effects of Atropine on the S-A and A-V nodes in man. *Amer. J. Cardiol.* 36, 281, 1975.
- 9- Dhingra R.C., F. Amat-Y-Leon, Wyndbam C., Wu D., Denes P., Rosen K.M.: The Electro-Physiological effects of ouabain on sinus node and atrium in man. *J. Clin. Invest.* 56, 555, 1975.
- 10- Easley R.M.: Goldstein S.: Sino-atrial Syncope. *The Amer. J. Med.* 50, 166, 1971.
- 11- Engel T.R., Meister S.G., Feitosa G.S., Fischer H.A., Frankl W.S.: Appraisal of Sinus Node Artery Disease. *Circulation* 52, 286, 1975.
- 12- Engel T.R., Schaal S.F.: Digitalis in the Sick Sinus Syndrome. The Effects of Digitalis on S-A Automaticity and A-V conduction. *Circulation* 48, 1201, 1973.
- 13- Engel T.R., Bond R.C., Schaal S.F.: First Degree Sinoatrial Heart Block. Sino-Atrial Block in the Sick Sinus Syndrome. *Amer. Heart J.* 91, 303, 1976.

- 14- Ferrer M.I.: The Sick Sinus Syndrome in atrial disease. JAMA 206.645.1968.
- 15- Ferrer M.I.: The Sick Sinus Syndrome Symposium on Cardiac Arrhythmias. Circulation 47, 635, 1973.
- 16- Fowler P.B.S. Ikram H., Maini R.N.: Bradycardiac Angina. Amer. Heart J. 80, 288, 1970.
- 17- Fowler P.B.S., Ikram H., Maini R.N., Makey A.R., Kirkham J.S. Bradycardiac Angina: Hemodynamic aspects and treatment. Brit. Med. J. 1, 92, 1969.
- 18- Freeman S.E., Turner R.J.: The Effects of L-Propranolol and practolol on Atrial and Nodal Transmembrane potentials. The J. Pharmac. Expt. Ther. 195, 133, 1975.
- 19- Goldberg J.M.: Intra-Sinoatrial Nodal pacemaker shifts induced by autonomic nerve stimulation in the dog. Amer. J. Physiol. 229, 1116, 1975.
- 20- Hurst J.W., Logue R.B., Schlant R.C., The Heart, Third Edition 52-78, 543-553, 576-577. 585-590. 1974.
- 21- Kaplan B.W., Langendorf R., Lev M. Pick A. Tachycardia-Bradycardia syndrome. (So-called sick sinus syndrome) Pathology, Mechanisms and Treatment. Amer. J. Cardiol 31, 497, 1973.
- 22- Klinnert U., Riesenkampff W.G., Schedler A.: Beitrag zur Differential diagnose Zwischen Karotissinus und sinusknoten Syndrom. Zeitschrift fur Kardiologie 66, 220, 1977.
- 23- Kulbertus H.E., de Leval - Rutten F., Marry L; Casters P., Sinus Node Recovery Time in the Elderly. Brit. Heart J. 37, 420, 1975.
- 24- Kuniaki Otsuka, Takashi Yanaga: Observation on the effect of digitalis on Sinus node function by recording of twenty-four Hour continuous electrocardiogram. Jap. Heart J. 18, 322, 1977.
- 25- Leading "Article: The sick Sinus Syndrome. Brit. Med. J. 2, 677, 1973.
- 26- Livesly B., Osram S.: Trauma to the Sinu-atrial Node. Lancet 2, 426, 1971.

- 27- Lown B. Electrical Reversion of Cardiac Arrhythmias Brit. Heart J. 29, 469, 1967.
- 28- Mandel W.J., Hayakawa H., Allen H.N., Danzig R., Kermaier A.I., Assessment of Sinus Node Function in patients with the sick Sinus Syndrome Circulation 46, 761, 1972.
- 29- Mandel W.J., Hayakawa H., Danzig R., Marcus H.S.: Evaluation of Sino-atrial node function in man by overdrive suppression. Circulation 44, 59, 1971.
- 30- Margolis J.R., Strauss H.C., Miller H.C., Gilbert M., Wallace A.G.: Digitalis and the Sick Sinus Syndrome. Clinical and electrophysiologic documentation of a severe toxic effect on sinus node function. Circulation 52, 162, 1975.
- 31- Narula O.S. A-V conduction defects in patients with Sinus Bradycardia Circulation 44, 1096, 1971.
- 32- Narula, O.S., Samet P, Javier R.P.: Significance of the Sinus Node Recovery Time. Circulation 45, 140, 1972.
- 33- Narula O.S.: Scherlag B.J., Samet P., Javier R.P.: Atrio-ventricular Block. Localisation and classification. by His Bundle Recordings. Amer. J. Med. 50, 146, 1971.
- 34- Nordenberg A., Varghese P.J., Nugent E.W. Spectrum of Sinus Node Dysfunction in two Siblings. Amer. Heart. J. 91, 507, 1976.
- 35- Nugent E.w., Varghese P.J., Pieroni J.R., Rowe R.D.: Sluggish Sinus Node Syndrome as part of congenital heart disease Amer. J. Cardio. 33, 160, 1974.
- 36- Pop.T., Effert S. Fleischmann D.: Die electrophysiologische konstellation des Sogenannten syndroms des Kranken Sinus knotens Zeitschrift fur kardiologie 66, 303, 1977.
- 37- Rasmussen K.: Chronic Sino-atrial Heart Block. Amer. Heart J. 81, 38, 1971.
- 38- Riffel J.A., Bigger J.T., Giardina E.V. Paradoxical prolongation of the sinus node recovery time after atropine in the sick sinus syndrome. Amer. J. cardiol 36, 98, 1975.

- 39- Rios J.n., Bashour T., Cheng T.O., Motomiya T.: Artial pacing in sick sinus node syndrome (Abstract) circulation 45 & 46 Suppl II., 211.
- 40- Rokseth R., Hatle L., Gedde-Dahl D., Foss P.O.: Pacemaker therapy in S-A block complicated by paroxysmal tachycardia Brit. Heart J. 32,93,1970.
- 41- Rosen K.M. Loeb H.S., Sinno M.Z., Rahimtoola S.H., Gunnar R.M. Cardiac Conduction in patients with symptomatic sinus node disease. Circulation 43,836, 1971.
- 42- Rubenstein J.J., Schuman C.L., Yurchak P.M., DeSanctis R.W.,: Clinical Spectrum of the Sick Sinus Syndrome Circulation 46, 5.1972.
- 43- Sauerwein H.P., Roos J.C., Becker A.E.: Dunning A.J.: The Sick Sinus Syndrome Acta. Medica Scandinavica 199, 467, 1976.
- 44- Scott O., Macartney F.J., Deverall P.B.: The Sick Sinus Syndrome in children. Archi ves of Diseases in childhood 51, 100, 1976.
- 45- Siguard B., Jensen ; G., Meibom J. Sandoe E.: Adams - Stokes Syndrome caused by sino-atrial block. Brit. Heart J. 35,1002,1973.
- 46- Silverman L.F., Mankin H.T., McGoon D.C.: Surgical treatment of an inadequate sinus mechanism by implantation of a right atrial pacemaker electrode. J. Thorac. Cardiovas. Surg. 55, 264, 1968.
- 47- Steinbeck G., Luderitz B.,: Comparative study of S-A conduction Time and Sinus Node Recovery Time. Brit. Heart J. 37, 956,1975.
- 48- Strauss H.C., Brigger J.T., Saroff A.L., Giardina E.G.: Electrophysiologic Evaluation of Sinus Node Function in patients with Sinus Node Dysfunction Circulation 53: 763. 1976.
- 49- Strauss H.C., Gilbert C.M., Svenson R.H., Miller H.C., Wallace A.G., Electro Physiologic Effects of propranolol on Sinus Node Function in patients with Sinus Node Dysfunction Circulation 54, 452,1976.
- 50- Sugiura M., Ohkawa S., Hiraoka K., Okimoto T., Ueda K., Shimade H., Matsuo H.,

- Toku A.: A clinicopathological study on the Sick Sinus Syndrome. Jap.Heart J.17,731, 1976.
- 51- Tung KSK, James T.N., Effler D.B., Mc.Cormack L.J.: Injury of the sinus node in open-heart operations. J.thorac.cardiovas. Surg. 53,814,1967.
- 52- Urthaler F., Isobe J.H., James T.N.: Comparative Effects of Glucagon on automaticity of the sinus node and a-v junction. Amer. J. Physiol, 227.1415, 1974.
- 53- Urthaler F., Millar K., Burgess M.J., Abiloskov J.A., James T.N.: Comparative Dependence on Adrenergic neural tone by Automaticity in the Sinus Node and in the A-V junction J.Pharmacol. Exp.Ther. 187,269/1973.
- 54- Wan S.H., Lee G.S., Ton C.S.: The Sick Sinus Syndrome. A study of 15 cases. Brit.Heart.J.34,942,1972.
- 55- Wellen H.J., Cats V.M.Duren.D.R.: Symptomatic Sinus node abnormalities following lithium carbonate therapy. Amer. J. Med. 59, 285, 1975.
- 56- Yabek S.M., Jarmakani J.M., Roberts N.K.: Sinus Node Function in children. Factors Influencing its Evaluation Circulation 53, 28, 1976.
- 57- Zakauddin vera, Mason D.T., Awan N.A., Miller R.R., Jangen D., Tonkon M.J., Vismara L.A.: Improvement of Symptoms in patients with Sick Sinus Syndrome by Spontaneous development of stable atrial fibrillation. Brit. Heart J. 39, 160,1977.