心内電位を用いた洞調律および心房ペーシング時の房室伝導時間変動の周波数解析 —房室結節に及ぼす自律神経活動の評価—

岩崎雄樹* 宮内靖史* 大坂元久* 小林義典*
斎藤寛和* 加藤貴雄* 高野照夫

房室結節における自律神経活動の評価法は確立していない。本研究は房室伝導時間変動の周波数解析により房室結節に及ぼす自律神経活動の影響を評価し得るか否かを検討した。対象は洞機能、房室結節伝導能が正常の16例。心房連続刺激により洞周期変動を除去した状態、および洞調律中に右房(A)および右室(V)より心内電位を記録、A-AおよびA-V間隔の時系列データを高速フーリエ変換した。A-V間隔変動のパワースペクトラムはA-A間隔変動と同様の周波数域にピークを有し、薬理的自律神経遮断によりそれらは消失し、パワー値は有意に減少した。洞調律中の房室伝導時間変動のパワー値は、心房ペーシング時のそれと比較して有意に小さかったが両者は有意な正相関を示した。以上より、房室伝導時間の周波数解析により房室結節に及ぼす自律神経活動の影響を評価し得るが、洞調律中は洞周期変動の影響を受けパワー値が減弱していることに留意する必要がある。

(心電図, 2003; 23: 190~199)

I. はじめに

交感・副交感両神経は洞結節と房室結節に影響を及ぼし、心拍数とともに房室伝導時間を修飾してい

Keywords

- 心拍変動
- 周波数解析
- 自律神経
- 房室結節

る^{1)~7)}。心拍変動の周波数解析は心臓における自律神経活動の指標として広く用いられている。心拍変動の周波数解析の意義は、高周波成分から副交感神経活動を、異論があるものの低周波成分と高周波成分の比率から交感神経活動を定量的に評価できるところにある。しかしながら房室伝導時間の変動を周波数解析にて評価した報告は少なく^{1), 8)}、その定量的指標としての可能性・有用性を検討した報告はない。

房室伝導時間に及ぼす自律神経の影響は、房室結

* 日本医科大学第一内科

(〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5)

Spectral analysis of atrioventricular interval variability utilizing intracardiac signals

—Assessment of autonomic effect on the atrioventricular node—

Yu-ki Iwasaki, Yasushi Miyauchi, Motohisa Osaka, Yoshinori Kobayashi, Hirokazu Saitoh, Takao Katoh, Teruo Takano

節に対する自律神経の直接作用と、洞周期の変動による二次的な電気生理的作用の両者を介することが知られている^{6), 7)}。たとえば副交感神経刺激時には直接作用により房室伝導時間は延長する方向に働くが、一方で副交感神経刺激は洞周期も延長するため、その二次的な電気生理学的影響により房室伝導時間は短縮する方向に働く。従来の洞調律中の房室伝導時間変動の周波数解析では、先行する洞周期の変動による影響を強く受けている可能性があり、そのパワースペクトラムやパワー値から房室結節に対する自律神経の直接的な影響を評価できるか否かは明らかでない。一方、一定周期の心房ペースリングは、このような先行する洞調律の変動を除外することが可能であり、その房室伝導時間変動は、房室結節に対する自律神経の影響のみを反映することが考えられる。

本研究の目的は、房室伝導時間変動の周波数解析により自律神経が房室結節に及ぼす影響を定性的・定量的に評価し得るか否かを検討することである。そのため我々は、1) 心内電位を用い房室伝導時間(A-V間隔)と房室結節内伝導時間(A-H間隔)の関係を検討し、2) 心房ペースリングにより洞周期変動を除去した房室伝導時間変動と洞調律中の房室伝導時間変動を比較、3) 房室伝導時間変動に対する薬理学的自律神経遮断の影響を検討し、房室伝導時間変動周波数解析の定性的・定量的指標としての有用性を検討した。さらにこの方法を用い、洞結節と房室結節に及ぼす自律神経の影響の関係を検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

対象は、心臓電気生理検査を施行した16例(男9例, 女7例, 年齢 49 ± 16 歳)である。疾患の内訳は通常型房室結節リエントリー性頻拍症9例, 潜在性副伝導路3例, 通常型心房粗動2例, その他2例である。全例で洞機能は正常範囲内であった。通常型房室結節リエントリー性頻拍例の房室伝導は刺激周期600msecの心房ペースリング中において速伝導路を介していた。潜在性副伝導路例における房室結節機能

は正常であった。

2. 電気生理学的検査(EPS)

全例でインフォームドコンセントを得、ミダゾラムによる鎮静下EPSを施行した。抗不整脈薬および自律神経機能に影響を与える薬剤は半減期の5倍以上前より中止した。ミダゾラムは10mgを初回に静注し、以後適宜追加投与した。EPS中は呼吸回数と呼吸深度をTSD101B respiratory transducer[®] (BIOPAC Systems Inc., Santa Barbara, CA, USA)を用いてモニターし、心内電位と同時に記録した。記録中の呼吸回数は 14.2 ± 2.6 回/分、記録中の呼吸回数と呼吸深度の変動係数(標準偏差/平均 $\times 100$)はそれぞれ $7.4 \pm 2.7\%$, $8.9 \pm 5.6\%$ と安定した状態であった。

3. 心内電位記録

大腿静脈より5~7Fの4極電極カテーテルを右心耳(A), 右心室心尖部(V)に挿入し、安定した電位が得られる部位にそれぞれ留置した。10例では、ヒス束領域に4極カテーテルを留置しヒス束電位(H)も同時に記録した。まず洞調律時に5分間の記録を行い、続いて刺激周期600msecで右心耳より連続ペースリングを行い5分間の記録を行った。記録中に期外収縮が生じた場合には再度記録を取り直し、その結果全例で期外収縮のない5分間の連続記録が得られた。心内電位はMP100 Workstation[®] (BIOPAC Systems Inc., Santa Barbara, CA, USA)を用いて周波数2,000Hzでサンプリングし光磁気ディスクにデジタル記録した。

4. 薬理学的自律神経遮断前後での比較

同意を得られた8例において、プロプラノロール(0.2mg/kg)および硫酸アトロピン(0.04mg/kg)による薬理学的自律神経遮断を施行し、その前後で心内電位の記録を行った。

5. 房室伝導時間の測定

データはOff-lineにて解析した。まず、各心拍のAおよびV波をAcqKnowledge[®] (BIOPAC Systems Inc., Santa Barbara, CA, USA)を用いて自動認識させた。このプログラムにおいては任意の閾値以上

の変極点，すなわち電位の頂点を自動認識する．我々は各心拍の最初の頂点を自動認識するように閾値を設定し，後に目視で全記録を確認し必要に応じて手動で修正した．His 束電位については，手動で関心領域を心房波と心室波の間に設定し，同様の方法でHis束波の頂点を自動認識させた．認識された各心拍のA，H，V波の時間データからA-A 間隔，A-H 間隔，H-V 間隔，A-V 間隔を算出した．

6. 周波数解析

まず，A-V および A-H 間隔を対応する A-A 間隔と同時に出現するように時系列データを作成した(図1)．次に A-A 間隔の時系列データに対し American Heart Association の Heart Rate Variability 解析指針⁹⁾にあるように Berger らの方法¹⁰⁾を用いて 8Hz でリサンプリングした等間隔データを作成した．A-V および A-H 間隔の時系列データは A-A 間隔のリサンプリングデータと同期するように 8Hz で補間処理した．これらの時系列データを高速フーリエ変換した．0.04～0.15Hz を低周波数帯域(LF) および 0.15～0.4Hz を高周波数帯域(HF)，各周波数帯域における洞調律中の A-A 間隔変動と A-V 間隔変動，および心房ペース

ング中の A-V 間隔変動のパワー値を求めた．また His 束記録症例では，洞調律中の A-V 間隔変動，A-H 間隔変動，H-V 間隔変動のパワー値を求めた．

7. 統計

パワー値は平均±標準誤差で示し，対数変換後に統計処理を行った．2 群間の比較には Student's unpaired *t*-test を，薬理学的自律神経遮断前後の比較および同一記録から算出した指標間の比較には Student's paired *t*-test を，指標間の相関関係の検定には単回帰分析を使用し， $p < 0.05$ を有意とした．

Ⅲ. 結 果

1. A-V 間隔と A-H 間隔・H-V 間隔変動の関係

His 束電位を記録した 10 例のうち，7 例で安定した記録が得られ解析を行った．洞調律中の A-V 間隔，A-H 間隔および H-V 間隔の変動の関係を検討したところ A-H 間隔の変動は A-V 間隔のそれと一致したのに対し，H-V 間隔はほとんど変動を示さなかった(図2)．A-V 間隔変動のパワースペクトラムは A-H 間隔変動のパワースペクトラムとほぼ一致し，H-V 間隔変動のパワースペクトラムは明らかなピークを

図1 A-A および A-V 間隔時系列データの作成法

上段心内電位の自動認識により得られた A-A および A-V 間隔の連続データは A_n 出現時に $A_n A_{n+1}$ 間隔と $A_n V_n$ 間隔をプロットして時系列データを作成した．

認めなかった(図3)．A-V間隔変動のパワー値はA-H間隔変動のパワー値と有意な正相関を示し(LF : $r = 0.86$, $p < 0.05$, HF : $r = 0.79$, $p < 0.05$) だが, H-V間隔変動のパワー値は相関せずA-H間隔のそれと比較すると有意に小であった(LF : 0.2 ± 0.1 vs $1.5 \pm 0.4 \text{ msec}^2$, $p < 0.01$, HF : 0.8 ± 0.3 vs $5.6 \pm 2.1 \text{ msec}^2$, $p < 0.01$)．

2. A-V間隔変動の特徴と薬理学的自律神経遮断の影響

図4左列に洞調律中のA-A間隔変動(上段)およびA-V間隔変動(中段)のパワースペクトラムを示す．A-V間隔変動は微小ながらもA-A間隔変動とほぼ同様にHF領域にピークを有するパワー分布を示した．A-V間隔変動のパワー値はA-A間隔変動より有意に小であった(表1)．また, 図4右列に示すごとく, 薬

図2 ヒス束電位記録例におけるA-V, A-H, H-V間隔の時系列データ(上段)とそれらの相関(下段)

各時系列データの周波数解析のパワースペクトラム, 上段: H-V間隔はほとんど変動せず, A-V間隔はA-H間隔に並行して変動した. 下段: 各心拍のA-H間隔はA-V間隔と良好な正相関を認めた.

理学的自律神経遮断後A-V間隔変動パワースペクトラムのピークはA-A間隔変動と同様に消失し、そのパワー値は自律神経遮断前に比し有意に減少した(表1)。

心房ペースティング時のA-V間隔変動周波数解析の結果を図4下段に示す。心房ペースティング時のA-V間隔変動は洞調律時と同様にピークを有するパワースペクトラムを示した(下段左)。さらに、これらのピークは薬理的自律神経遮断で洞調律時同様に消失し(下段右)、各周波数帯域のパワー値は遮断前に比し有意に低下した(表1)。

3. A-V間隔変動パワー値：洞調律時と心房ペースティング時の比較

図5に、洞調律時と心房ペースティング中のA-V間隔変動パワー値の比較を示す。心房ペースティング時のLFパワー値は16例中14例で洞調律時に比し大であり、残る2例においてはやや小であった。HFパワー値は16例中15例で心房ペースティング時に大であり、残る1例はやや小であった。全体として心房ペースティング中のパワー値は洞調律中に比し各周波数帯域で有意に大であり(表1)、各周波数帯ともに洞調律中の約2.2倍の値を示していた。両者の相関関係をみると、洞調律中の各周波数帯域のパワー値は心房ペースティング中のパワー値と有意な正相関を示した。

4. A-V間隔変動のパワー値：A-A間隔変動のパワー値との関係

図6に洞調律中のA-A間隔変動と心房ペースティング時のA-V間隔変動の各周波数帯域におけるパワー値の散布および相関を示す。LF、HFともに両者のパワー値は有意な正相関を示した。

IV. 考 察

1. 主要所見

我々は心内心電図を用いてヒトにおける房室伝導変動の周波数解析を行い、以下の所見を得た。1)房室伝導時間変動はA-H時間の変動に依存し、そのパワースペクトラムはA-H間隔変動のものとはほぼ同一であった。2)洞調律時の房室伝導時間変動のパワー

図3 ヒス束電位記録例におけるA-V、A-H、H-V間隔変動のパワースペクトラムの典型例

上段はA-V間隔変動のパワースペクトラム、中段はA-H間隔変動のパワースペクトラム、下段はH-V間隔変動のパワースペクトラムである。A-VおよびA-H間隔変動のパワースペクトラムでは明確なピークが認められるのに対し、H-V間隔では、ピークは認められなかった。

洞調律

心房ペーシング

図4 薬理的自律神経遮断前(A, C, E)および遮断後(B, D, F)のパワースペクトラムの典型例

上段は洞調律中のA-A間隔変動，中段は洞調律中のA-V間隔変動，下段は心房ペーシング中のA-V間隔変動のパワースペクトラムである。自律神経遮断前は同様の周波数帯域にピークを認めたが遮断後はほぼ消失した。横軸は周波数(Frequency)，縦軸はパワー密度(PSD)。

表1 薬理学的自律神経遮断前 (Baseline) および遮断後の各周波数帯域におけるパワー値 (平均±標準誤差)

	Baseline (n=16)			薬理学的自律神経遮断後 (n=8)		
	AA	AV		AA	AV	
		Sinus	Pacing		Sinus	Pacing
LF(msec ²)	481±157	4.4±1.7	8.7±2.1‡	2.7±1.0†	0.3±0.1†	1.2±0.8†
HF(msec ²)	427±135	4.0±1.5	9.6±3.0§	19.0±7.0*	1.0±0.3*	2.5±0.4*
LF/HF	1.4±0.3	1.3±0.4	1.5±0.3	0.2±0.1*	0.4±0.1*	0.4±0.1*

AAは洞調律中のA-A間隔変動, AVは洞調律時(sinus)および心房ペーシング中(pacing)のA-V間隔変動を表す. LFは低周波数帯域(0.04-0.15Hz), HFは高周波数帯域(0.15-0.4Hz)を表す. *: Baselineにおける洞調律中のLFのパワー値に対し $p < 0.05$, †: Baselineにおける洞調律中のHFのパワー値に対し $p < 0.01$, ‡: 薬理学的遮断前(Baseline)の同じ指標に対し $p < 0.05$, §: 薬理学的遮断前(Baseline)の同じ指標に対し $p < 0.001$.

図5 洞調律中(縦軸)と心房ペーシング中(横軸)のA-V間隔変動のパワー値の関係
各周波数帯域において心房ペーシング中のパワー値はほとんどの症例で洞調律中より高値(破線右下)であったが、両者は有意な正相関を示した。破線は縦軸=横軸を示す。LFは低周波数帯域(0.04～0.15Hz), HFは高周波数帯域(0.15～0.4Hz)を表す。

図6 洞調律中のA-A間隔変動のパワー値(縦軸)と心房ペースング中のA-V間隔変動のパワー値(横軸)の関係

各周波数帯域において両者は有意な正相関を示した。
略語は図5と同様である。

スペクトラムは洞調律時のA-A間隔変動と同様の周波数域にピークを有し、これらのピークは薬理的自律神経遮断により消失した。3)心房ペースング中の房室伝導時間変動のパワースペクトラムも同様に洞周期変動と同様の分布を示したが、各周波数帯域でのパワー値は洞調律時の房室伝導間隔変動に比し有意に高値であった。4)房室伝導時間変動のパワー値は洞周期変動のパワー値と有意な正相関を示した。

2. 房室結節におよぼす自律神経の影響の評価法としての本法の妥当性

ヒトにおける房室伝導時間変動の周波数解析を用いた報告は少なくいずれも体表面心電図P-R間隔を用いた検討である。Lefflerらは¹⁾健康人においてランダムな周期の調節呼吸中のP-P間隔およびP-R間隔変動の周波数解析を施行し、両者が同様なパワースペクトラムを示し、両者同一の自律神経支配であることを推定した。また、Kowalikらはカテーテルアブレーションが房室結節に対する自律神経活動へおよぼす影響をP-R間隔変動のパワー値から検討した⁸⁾。これらの検討は洞調律中のP-R間隔変動の周

波数解析により房室結節に対する自律神経の影響を定性・定量化できることを前提としているものの、実際にそれを示した報告はなく、洞調律中の房室伝導時間変動が房室結節に対する自律神経の直接的な影響を反映しているかは不明であった。本研究では心房ペースングにより洞周期変動の影響を除外しても房室伝導時間変動のパワースペクトラムが洞調律時の洞周期変動と同様の分布であること、および従来の報告と同様に^{7), 11), 12)}房室伝導時間の変動が房室結節内の伝導時間に依存することを示した。これらのことから、房室伝導時間は洞調律変動による受動的变化のみではなく自律神経の房室結節に対する直接的な影響を受けて洞調律と同様に変動していることが示された。さらに、薬理的自律神経遮断により洞調律中および心房ペースング中の房室伝導時間変動がほぼ消失したことにより、房室伝導時間変動がカテーテルの位置の変化や呼吸による静脈還流の変化による心サイズの周期的な変化などのアーティファクトではなく自律神経活動自体により生じていることが示された。

迷走神経刺激¹³⁾および交感神経刺激¹¹⁾を用いた動物実験において、心房ペーシングにより洞調律変動の影響を除去することにより同等の刺激による房室伝導時間の変化がより大であったとする報告がある^{6), 7)}。それらの結果と同様に、本研究では心房ペーシング中の房室伝導時間変動のパワー値は洞調律中のパワー値に比し有意に大であった。すなわち洞調律中は周期変動による二次的な電気生理学的な影響が自律神経の本来の直接的な影響と相反し房室結節伝導時間の変動を減弱させていると考える。したがって、洞調律中の房室時間変動の周波数解析から自律神経の直接的な影響を正確には定量し得ないと考えられる。しかしながら、洞調律中と心房ペーシング中の房室伝導時間の各周波数帯パワー値は正相関を示し、洞調律中の各周波数帯パワー値は心房ペーシング中のおよそ2分の1であったことから、洞調律中の房室伝導時間のパワー値は房室結節に対する自律神経の影響の半定量的な指標として有用であることが示唆された。

3. 洞結節と房室結節におよぼす自律神経の関係

洞結節、房室結節を支配する自律神経の起源が同一か否かはいまだ議論が多い。交感神経刺激、迷走神経刺激を用いた動物実験では刺激部位によって洞周期および房室伝導時間の度合いが異なることが報告されている^{2), 14)~16)}。また、ヒトにおいてKowallikらは睡眠中に心拍数が大きく変動する時間帯におけるP-P間隔とP-R間隔の関係から両者の支配は独立していると結論した⁵⁾。一方、近年の報告ではネコに対し様々な周波数成分を有する刺激間隔による迷走神経¹³⁾または交感神経刺激¹¹⁾を行い、洞周期および房室伝導時間の両者が同様の周波数成分を有する変動を示し、両者同一の起源であることを示唆した。両者が独立であるとした検討が洞周期や房室伝導時間の絶対値を指標としたのに対し、同一であるとした研究では本研究と同様に周波数解析を用いた。洞周期や房室伝導時間の絶対値が自律神経の緊張度自体を反映するのに対し、周波数解析は自律神経活動の変化の性質と大きさを反映すると考えられている⁹⁾。

本研究において房室伝導変動のパワースペクトラムは洞周期変動と同様の形態を示し両者のパワー値が正相関を示した。したがって少なくとも安静時などの定常状態においては、自律神経活動の変化が洞結節および房室結節に及ぼす影響は同様な周波数成分を有し、両者に及ぼす大きさは正相関するものと考えられる。

4. 問題点

本研究では、心拍変動を減弱させると報告されている^{17), 18)}ミダゾラムによる鎮静下で記録を行った。実際に、本研究における洞周期変動のパワー値は従来報告されている心拍変動に比しやや低値であり⁹⁾、房室伝導時間変動の大きさも非鎮静時には本研究の結果よりも大である可能性がある。

V. 結 語

房室伝導時間の周波数解析により房室結節に及ぼす自律神経活動の影響を評価し得るが、洞調律中には洞周期変動の影響によりその変動が減弱されていることに留意する必要がある。房室結節に及ぼす自律神経活動の影響は洞周期変動と同様の周期を有し、その大きさは洞周期変動の大きさと正相関する。

〔文 献〕

- 1) Leffler CT, Saul JP, Cohen RJ : Rate-related and autonomic effects on atrioventricular conduction assessed through beat-to-beat PR interval and cycle length variability. J Cardiovasc Electrophysiol, 1994 ; 5(1) : 2~15
- 2) Salata JJ, Gill RM, Gilmour RF Jr, Zipes DP : Effects of sympathetic tone on vagally induced phasic changes in heart rate and atrioventricular node conduction in the anesthetized dog. Circ Res, 1986 ; 58(4) : 584~594
- 3) Levy MN, Zieske H : Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. J Appl Physiol, 1969 ; 27(4) : 465~470
- 4) Irisawa H, Caldwell WM, Wilson MF : Neural regulation of atrioventricular conduction. Jpn J Physiol, 1971 ; 21(1) : 15~25
- 5) Kowallik P, Meesmann M : Independent autonomic modulation of the human sinus and AV nodes :

- evidence from beat-to-beat measurements of PR and PP intervals during sleep. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1995 ; 6(11) : 993 ~ 1003
- 6) Kawada T, Chen SL, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Tatewaki T, Sugimachi M, Sunagawa K : Dynamic sympathetic control of atrioventricular conduction time and heart period. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001 ; 280(4) : H1602 ~ H1607
 - 7) Chen SL, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Miyano H, Sato T, Sugimachi M, Takaki H, Sunagawa K : Dynamic counterbalance between direct and indirect vagal controls of atrioventricular conduction in cats. *Am J Physiol*, 1999 ; 277 (6 Pt 2) : H2129 ~ H2135
 - 8) Kowallik P, Escher S, Peters W, Braun C, Meesmann M : Preserved autonomic modulation of the sinus and atrioventricular nodes following posteroseptal ablation for treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998 ; 9(6) : 567 ~ 573
 - 9) 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(5) : 1043 ~ 1065
 - 10) Berger RD, Saul JP, Cohen RJ : Assessment of autonomic response by broad-band respiration. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1989 ; 36(11) : 1061 ~ 1065
 - 11) Mancina G, Bonazzi O, Pozzoni L, Ferrari A, Gardumi M, Gregorini L, Perondi R : Baroreceptor control of atrioventricular conduction in man. *Circ Res*, 1979 ; 44(6) : 752 ~ 758
 - 12) Talajic M, Nattel S : Frequency-dependent effects of calcium antagonists on atrioventricular conduction and refractoriness : demonstration and characterization in anesthetized dogs. *Circulation*, 1986 ; 74(5) : 1156 ~ 1167
 - 13) Forester J, Bo H, Sleigh JW, Henderson JD : Variability of R-R, P wave-to-R wave, and R wave-to-T wave intervals. *Am J Physiol*, 1997 ; 273(6 Pt 2) : H2857 ~ H2860
 - 14) Inoue H, Zipes DP : Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length. *Circ Res*, 1987 ; 60(6) : 942 ~ 951
 - 15) Ardell JL, Randall WC, Cannon WJ, Schmachet DC, Tasdemiroglu E : Differential sympathetic regulation of automatic, conductile, and contractile tissue in dog heart. *Am J Physiol*, 1988 ; 255(5 Pt 2) : H1050 ~ H1059
 - 16) Furukawa Y, Narita M, Takei M, Kobayashi O, Haniuda M, Chiba S : Differential intracardiac sympathetic and parasympathetic innervation to the SA and AV nodes in anesthetized dog hearts. *Jpn J Pharmacol*, 1991 ; 55(3) : 381 ~ 390
 - 17) Zickmann B, Hofmann HC, Pottkamper C, Knothe C, Boldt J, Hempelmann G : Changes in heart rate variability during induction of anesthesia with fentanyl and midazolam. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1996 ; 10(5) : 609 ~ 613
 - 18) Komatsu T, Singh PK, Kimura T, Nishiwaki K, Bando K, Shimada Y : Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. *Can J Anaesth*, 1995 ; 42(11) : 1003 ~ 1009