

## 경피적 승모판 성형술 후 교감신경계 활성화도의 변화

부산대학교 의과대학 내과학교실

홍택중·안병재

## Changes in the Sympathetic Activity after Percutaneous Mitral Balloon Valvuloplasty in Patients with Rheumatic Mitral Stenosis

Taek-Jong Hong, MD and Byung Jae Ahn, MD

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

## ABSTRACT

**Background and Objectives :** As mitral stenosis worsens, the cardiac output can be reduced, with a compensatory increase in the sympathetic nervous activity. An accelerated sympathetic nervous activity is responsible for various pathophysiological changes, including atrial thrombus formation, pulmonary congestion and myocardial ischemia. In this study, the sympathetic nervous activity was evaluated in patients with rheumatic mitral valvular stenosis, both before and after a percutaneous mitral balloon valvuloplasty (PMV). **Subjects and Methods :** A PMV was successfully performed in 19 patients with mitral stenosis. The hemodynamic data were obtained by Swan-Ganz catheterization, and the variability in the heart rate evaluated by time domain measure via 24-hour ECG monitoring. An exercise test was performed according to Chung's exercise protocol, with the plasma norepinephrine level obtained before, during and after exercise. **Results :** After the PMV, the right ventricle systolic, mean pulmonary arterial, pulmonary capillary wedge and left atrial pressures were significantly decreased. However, there were no significant changes in the right atrial, right ventricle end-diastolic and left ventricle end-diastolic pressures. After the PMV, the plasma norepinephrine level, an indicator of the sympathetic activity, was significantly decreased. On the other hand, the variability in heart rate, indicator of parasympathetic activity, was significantly decreased. **Conclusion :** In patients with mitral valvular stenosis, the sympathetic activity is accelerated, while the parasympathetic activity is decreased. This situation can be immediately reversed after a successful PMV. (Korean Circulation J 2003;33(12):1134-1139)

**KEY WORDS :** Sympathetic nervous system ; Percutaneous mitral balloon valvuloplasty ; Mitral stenosis.

## 서론

승모판 협착증은 좌심방 압력을 증가시켜 폐혈류 역동학에 영향을 미치므로 승모판 협착증이 심해지면 심박출량이 감소되고 감소된 심박출량을 보상하기 위하

여 교감신경계가 활성화된다.

승모판 협착증과 관련하여 교감신경계가 활성화되면 혈소판 응집을 촉진하여 좌심방내 혈전 생성을 초래하고<sup>1)</sup> 신장에서 renin 분비를 촉진하여<sup>2)</sup> 인체내 체액의 저류를 초래하여 폐울혈을 조장할 수 있다. 이외에도 심박수가 증가하여 이완기를 단축시키고 이로 인해 심근 허혈을 초래할 수 있다. 이와 같이 교감신경계 활성화도의 증가는 승모판 협착증과 관련된 다양한 임상증상의 발현에 중요한 위험인자이다.

Norepinephrine은 심부전이 있을 때 심근 수축력을

논문접수일 : 2003년 8월 8일  
심사완료일 : 2003년 9월 15일  
교신저자 : 홍택중, 602-061 부산광역시 서구 아미동 1가 10번지 부산대학교 의과대학 내과학교실  
전화 : (051) 240-7220 · 전송 : (051) 254-0251  
E-mail : md-phd@hanmail.net

증가시키기 위해서 주입되는 외인성 약물인 동시에 내인성으로 분비되어 고혈압, 허혈성 심질환, 울혈성 심부전 등의 다양한 심장질환의 병태생리에 관여하는 신경성 호르몬이다. 따라서 norepinephrine은 교감신경계 활성도와 심장의 기능적 상태에 대한 신빙성 있는 지표로 간주할 수 있다.<sup>3-5)</sup>

심박수는 육체적 또는 정신적 긴장, 운동, 호흡, 대사 변화 등 여러 가지 요인에 영향을 받으나, 기본적인 심박수와 그 조절은 일차적으로 자율신경계의 활성도, 즉 교감신경계와 부교감신경계의 균형에 의해 이루어진다.<sup>6)</sup> 그러므로 자발적인 정상 심박동의 변동 즉, 심박수 변이도는 심장에 대한 자율신경계 조절상태의 추정치로 자율신경계 활성의 변화나 조절을 반영하는 지표로 간주될 수 있다.<sup>7-10)</sup>

본 연구에서는 류마티스성 승모판 협착증 환자에서 혈장 norepinephrine 농도와 심박수 변이도를 측정하여 교감신경계가 어느 정도 활성화되는지 알아보았고, 또한 경피적 승모판 성형술 후 각각의 변화를 시술전과 비교하여 경피적 승모판 성형술이 류마티스성 승모판 협착증 환자에서 교감신경계 활성에 어떠한 영향을 미치는지 전향적으로 분석하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

부산대학교 병원에 연속적으로 입원하여 경피적 승모판 성형술을 성공적으로 시행받은 류마티스성 승모판 협착증 환자 19명을 연구대상으로 하였다. 대상 환자중 남자는 6명 여자는 13명으로 연령은 18세에서 43세까지였으며 평균연령은 31세였다. 환자는 NYHA II-III의 기능적 상태를 보였고 심전도에서는 심방세동은 없었으며 모두 정상 동조율을 보였다.

### 심초음파도 검사

대상환자 모두에서 시술전 날과 다음 날 HP Sono 5500의 2.5 MHz 탐촉자를 이용하여 심초음파 검사를 시행하였다. 시술 전 이면성 심초음파 검사를 시행하여 심장의 구조 및 기능을 정확히 파악하였다. 좌심방내 혈전이 있는 환자는 시술도중 색전증의 위험성이 있으므로 모든 환자에서 경식도 심초음파를 시행하여 좌심방 혈전 유무를 관찰하였다.

승모판 면적은 흉골연 단축 단면도(parasternal short axis view)에서 확장기 중기에 승모판막이 뚜렷이 잡히는 영상에서 면적측정법(planimetry)을 이용하여 3회 측정후 평균치를 구하였다. 심첨4방 단면도(apical 4 chamber view)에서 간헐과 도플러를 이용하여 sample volume을 확장기의 승모판상에 놓고 경승모판 혈류를 기록하였으며, 초음파기기에 내장된 컴퓨터를 이용하여 이 혈류를 Bernoulli 공식을 이용해서 압력으로 변환시켜 구하였으며 이 과정을 3회 반복하여 평균치를 구하였다.

### 경피적 승모판 성형술의 시술과 혈액동학적 측정방법

좌측 쇄골하 정맥을 천자하여 7 French의 Swan-Ganz 도자를 넣고 심도자술을 시행하여 열희석법(thermodilution method)에 의해 심박출량을 5회 측정하여, 최고치와 최저치를 버리고 나머지 3회의 값으로 평균치를 구하였으며, 산소분압 측정 및 각 심방과 심실의 압력을 기록하였다.

승모판 폐쇄부전의 정도와 승모판의 위치를 확인하기 위해 pigtail 도자를 사용하여 좌심실 조영술을 시행하였다. 우측 대퇴 정맥을 천자하여 Inoue 풍선도자를 이용해서 승모판 협착 부위를 넓힐 수 있도록 하였다. Inoue 풍선도자를 좌심방으로 위치시킨 다음 좌심방의 압력을 기록하고, pigtail 도자로 좌심실의 압력을 동시에 기록하여 경승모판 확장기 압력차가 만족스럽게 감소하지 않으면 승모판 성형술을 다시 시도하였다. 경승모판 확장기 압력차가 만족스럽게 감소하면 Swan-ganz 도자를 이용하여 혈액동학적인 변화와 시술에 의한 심방중격 결손의 발생여부를 확인하고, pigtail 도자를 이용하여 좌심실 조영술을 시행해서 승모판 폐쇄부전의 정도를 확인하였다.

성공적인 경피적 승모판 성형술은 1) 승모판구의 면적이  $1.5 \text{ cm}^2$  이상이거나 승모판 성형술 이후에 승모판구의 면적이 50% 이상 증가하고 2) 혈전형성이나 1.5 : 1 이상의 좌우단락을 동반한 심방중격 결손이나 시술후에 심초음파로 측정했을 때에 grade II 이상의 승모판 역류를 동반하는 중요한 합병증이 없을 때로 정의하였다.<sup>11)</sup>

### 심박수 변이도의 측정

심박수 변이도는 경피적 승모판 성형술전과 시술 5

일째에 Delmar Model 459 CardioCorder Holter Recorder를 이용하여 24시간 활동 심전도를 시행하고 Delmar Avionics사의 750A Innovator를 사용하여 심박수 변이 분석을 하였다. 분석 과정에서 수작업 과정을 거쳐 정상 R-R 간격이 아닌 것은 다시 확인하여 제외시켰고 이소성 박동(ectopic beat)은 환자당 20회 미만, artifact time은 1,500초 이내로 제한하였다.<sup>12)</sup> 24시간 활동 심전도 기록 평균시간은 모든 환자에서 최소 21시간 이상이였다. 심박수 변이도 분석지표는 R-R 간격의 표준편차와 같은 통계적 수치를 이용하여 심박수 변이를 양적으로 나타내는 다음과 같은 시간계열 분석(time domain analysis)으로 산출하였는데<sup>13)</sup> 첫째, 24시간 정상 심박 간격의 표준편차(SDNN), 둘째, 매 5분 간격의 평균 심박 간격의 표준편차(SDANN), 셋째, 이웃 심박수 간격의 차이의 제곱에 대한 평균의 제곱근(rMSSD), 넷째, 전체 심박 간격수에 대한 이웃 심박 간격이 50 msec 이상 차이가 나는 간격수의 비율(pNN50)을 지표로 사용하였다(Table 1).

#### 운동부하검사 및 혈장 Norepinephrine의 측정

운동부하검사는 Mortara X-Scibe를 이용하여 Chung's protocol<sup>14)</sup>에 의해 경피적 승모판 성형술전과 시술 6일째에 시행되었고 각 환자에서 운동량은 MET (metabolic equivalent)로 측정하였다. 혈액 채취는 운동부하검사전 기립자세, 운동시 한 단계 상승할 때마다, 최고 운동시, 그리고 회복 5분에 각각 이루어졌다.

#### 통계 처리

본 연구에서 얻어진 자료에서 평균치 및 표준편차를 구하여 모든 수치를 평균±표준편차로 표시하였고, 통계적으로 검증하기 위해서 비모수검사를 이용하였으며, 5% 미만의 p를 보이는 경우를 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

## 결 과

#### 시술전 후 혈액동학적 변수의 변화

우심방 압력은 시술전  $0.7 \pm 3.1$  mmHg에서 시술 후  $-1.8 \pm 3.5$  mmHg로 약간 감소하였으나 통계학적 의의는 없었고, 우심실 이완기 압력도 시술전  $1.4 \pm 3.9$  mmHg에서 시술 후  $0.4 \pm 4.3$  mmHg로 약간 감소하

였으나 통계학적 의의는 없었다. 우심실 수축기 압력은 시술 전  $33.1 \pm 10.4$  mmHg에서 시술 후  $26.1 \pm 7.2$  mmHg로 유의하게 감소하였고, 평균 폐동맥압은 시술 전  $21.3 \pm 6.6$  mmHg에서 시술 후  $13.7 \pm 6.2$  mmHg로 유의하게 감소하였으며, 폐모세혈관 췌기압도 시술 전  $15.9 \pm 6.8$  mmHg에서 시술 후  $6.6 \pm 3.1$  mmHg로 유의하게 감소하였다. 좌심방 압력은 시술 전  $15.7 \pm 1.2$  mmHg에서 시술 후  $7.3 \pm 3.8$  mmHg로 유의하게 감소하였고, 심박출량은 시술 전  $5.7 \pm 1.3$  L/min에서 시술 후  $6.7 \pm 2.0$  L/min로 유의하게 증가하였다. 그러나 좌심실 이완기 압력은 시술 전  $3.3 \pm 4.7$  mmHg에서 시술 후  $4.1 \pm 2.7$  mmHg로 의미있는 변화가 없었다 (Table 2).

**Table 1.** Time domain heart rate variability and its definition

	Unit	Definition
SDNN	msec	Standard deviation of all normal RR intervals
SDANN	msec	Standard deviation of mean RR interval for all 5-minute segments of 24-hour ECG recordings
rMSSD	msec	Root mean square successive differences between adjacent normal RR intervals over the entire 24-hour ECG
pNN50	%	Percent of difference between adjacent normal RR intervals that are greater than 50 msec computer over the entire 24-hour ECG recordings

ECG : electrocardiography

**Table 2.** Hemodynamic variables before and immediately after percutaneous mitral valvuloplasty (PMV)

	Pre-PMV	Post-PMV	p
RA pressure (mmHg)	$0.7 \pm 3.1$	$-1.8 \pm 3.5$	NS
RV diastolic pressure (mmHg)	$1.4 \pm 3.9$	$0.4 \pm 4.3$	NS
RV systolic pressure (mmHg)	$33.1 \pm 10.4$	$26.1 \pm 7.2$	0.003
Mean PA pressure (mmHg)	$21.3 \pm 6.6$	$13.7 \pm 6.2$	<0.001
PCWP (mmHg)	$15.9 \pm 6.8$	$6.6 \pm 3.1$	<0.001
LA pressure (mmHg)	$15.7 \pm 1.2$	$7.3 \pm 3.8$	<0.001
LVEDP (mmHg)	$3.3 \pm 4.7$	$4.1 \pm 2.7$	NS
CO (L/min)	$5.7 \pm 1.3$	$6.7 \pm 2.0$	0.008

Values are mean±SE. RA : right atrium, RV : right ventricle, PA : pulmonary artery, LA : left atrium, PCWP : pulmonary capillary wedge pressure, LVEDP : left ventricle end diastolic pressure, CO : cardiac output, NS : not significant, PMV : percutaneous mitral valvuloplasty

### 시술전 후 심조음파 소견의 변화

경흉부 심초음파에 의한 승모판구의 면적은 시술 전  $0.86 \pm 0.25 \text{ cm}^2$ 에서 시술 후  $1.70 \pm 0.19 \text{ cm}^2$ 로 유의하게 상승하였고, 경식도 심초음파에 의한 승모판구의 면적도 시술 전  $0.95 \pm 0.13 \text{ cm}^2$ 에서 시술 후  $1.77 \pm 0.28 \text{ cm}^2$ 로 유의하게 상승하였다(Table 3).

### 시술전 후 혈장 Norepinephrine의 변화

시술전 후로 운동 전 혈장 norepinephrine은  $1059 \pm 911.0 \text{ pg/mL}$ 에서  $336.8 \pm 233.9 \text{ pg/mL}$ 로, 최고 운동중 혈장 norepinephrine은 운동 전  $3059 \pm 1607.1 \text{ pg/mL}$ 에서  $1443.0 \pm 961.3 \text{ pg/mL}$ 로, 운동 후 5분에서 혈장 norepinephrine은  $1123.2 \pm 655.6 \text{ pg/mL}$ 에서  $361.0 \pm 303.6 \text{ pg/mL}$ 로 각각 유의하게 감소하였다(Table 4).

**Table 3.** Changes of echocardiographic data after PMV

	Pre-PMV	Post-PMV	p
Mitral valve area (TTE) ( $\text{cm}^2$ )	$0.86 \pm 0.25$	$1.70 \pm 0.19$	<0.001
Mitral valve area (TEE) ( $\text{cm}^2$ )	$0.95 \pm 0.13$	$1.77 \pm 0.28$	<0.001

Values are mean  $\pm$  SE. TTE : transthoracic echocardiography, TEE : transesophageal echocardiography, PMV : percutaneous mitral valvuloplasty

**Table 4.** Plasma norepinephrine concentration (pg/mL) before, during and after exercise in pre-PMV and post-PMV

	Pre-PMV	Post-PMV	p
Basal	$1059 \pm 911.0$	$336.8 \pm 233.9$	0.021
Peak	$3059 \pm 1607.1$	$1443.0 \pm 961.3$	0.002
Recovery (after 5 min)	$1123.2 \pm 655.6$	$361.0 \pm 303.6$	0.002
MET	$7.8 \pm 2.0$	$11.0 \pm 0.7$	<0.001

Values are mean  $\pm$  SE. MET : metabolic equivalent, PMV : percutaneous mitral valvuloplasty

**Table 5.** Time domain heart rate variability in pre-PMV and post-PMV

	Pre-PMV	Post-PMV	p
SDNN (msec)	$142.7 \pm 32.2$	$195.4 \pm 61.8$	<0.05
SDANN (msec)	$132.1 \pm 33.1$	$173.6 \pm 46.8$	<0.05
rMSSD (msec)	$31.6 \pm 12.8$	$51.4 \pm 18.6$	<0.05
pNN50 (%)	$26.6 \pm 28.2$	$87.9 \pm 96.4$	<0.05

Values are mean  $\pm$  SE. PMV : percutaneous mitral valvuloplasty

### 시술전 후 심박수 변이도의 변화

시술전 후로 SDNN은  $142.7 \pm 32.2 \text{ msec}$ 에서  $195.4 \pm 61.8 \text{ msec}$ 로, SDANN은  $132.1 \pm 33.1 \text{ msec}$ 에서  $173.6 \pm 46.8 \text{ msec}$ 로, rMSSD은  $31.6 \pm 12.8 \text{ msec}$ 에서  $51.4 \pm 18.6 \text{ msec}$ 로, pNN50은  $26.6 \pm 28.2\%$ 에서  $87.9 \pm 96.4\%$ 로 모두 유의하게 증가하였다(Table 5).

## 고 찰

Norepinephrine은 울혈성 심부전이 있을 때 보상적으로 분비되어 혈압을 유지하고 심근의 수축력을 유지하는데 도움을 준다. 반면에 비정상적으로 다량 분비되면 울혈성 심부전의 비보상적 회로에 악영향을 주는 요소이기도 하다. 그동안 이전의 연구에서는 승모판 협착증 환자와 정상 대조군에서 안정시 혈장 norepinephrine 농도에 관하여 다양한 연구결과를 보여주었다. 말초 교감신경계에서 오직 소량의 norepinephrine이 전신적인 순환으로 유입되기 때문에 혈장의 norepinephrine 농도는 교감신경계의 활성화에 대해서는 예민하지 못한 지표이며<sup>15)16)</sup> 심지어 저박출성의 심부전 환자에서 norepinephrine의 청소율이 증가되기 때문에 이런 환자에서는 혈장 norepinephrine이 교감신경 활성화도 지표로서 신빙성이 떨어진다는 견해도 일부 제시되었다.<sup>17)18)</sup> 이런 이유로 본 연구는 안정때 외에도 운동 때와 회복기 때에 혈장 norepinephrine을 각각 측정하였다. 경피적 승모판 성형술을 시행하기 전 안정, 최고 운동, 회복 5분 때에 혈장 norepinephrine이 높게 상승하였다가 경피적 승모판 성형술후에 혈장 norepinephrine이 각 단계에서 모두 의미있게 감소하였고 시술 후 총 운동량은 의미있게 상승하였다. 따라서 승모판 협착증 환자에서 가벼운 운동에도 심박출량이 감소하는 이유는 운동 시 혈장 norepinephrine이 과도하게 분비되어 빈맥이 발생하고 이로 인해 좌심실 이완기가 단축되어서 협착된 승모판구를 통한 혈액 유입량이 감소되어 발생하는 것으로 보인다. 이러한 심박출량의 감소는 다시 혈장 norepinephrine의 분비를 자극하여 악순환의 고리가 형성된다. 이외에도 과도하게 상승된 혈장 norepinephrine은 혈전의 생성을 촉진하고, 폐동맥압을 상승시킬 수 있다.

심박수 변이도의 측정은 자율신경계에 대한 평균치

라기보다는 심장으로 유입되는 자율신경계의 변동정도를 보여주는 것이다. 심박수 변이도의 분석방법으로 시간계열 분석과 주파수계열 분석이 사용되고 있다. 시간계열 분석에는 R-R 간격을 분석하는 경우와 R-R 간격차를 분석하는 방법이 있다. R-R 간격을 분석하는 방법으로 저자는 SDNN, SDANN을 사용하였고 R-R 간격차를 분석하는 방법으로 rMSSD와 pNN50을 사용하였다. SDNN은 주로 단시간내 R-R 간격의 변화를 초래하는 미주신경의 활성을 반영할 뿐 아니라 일중 R-R 간격의 변화에 강한 영향을 받는 지표이다. SDANN은 SDNN에 비해 5분 이내의 단시간내 R-R 간격의 변동에는 예민하지 못하지만 일중 R-R 간격의 변화를 잘 반영한다. rMSSD와 pNN50은 단시간의 심박 변동성의 지표로 장시간의 R-R 간격의 경향에는 거의 영향을 받지 않는다. 이들 지표는 고주파 성분과 밀접한 관계를 가지며 주로 단시간 R-R 간격에 영향을 미치는 미주신경 활성도의 변화를 반영한다.<sup>19)</sup> 중증의 관동맥질환, 울혈성 심부전, 고령화, 당뇨병성 신경증, 심장 이식 등에서 심박수 변이도가 낮다고 알려져 있다. Kleiger 등<sup>7)</sup>의 보고에 의하면 심근경색증 환자에서 심박수 변이도가 낮은 경우에 사망률이 높아 심박수 변이도의 측정이 심근경색증의 예후 판단에 중요한 지표로 알려져 있다.<sup>20)</sup> 본 연구에서는 위에서 언급한 부교감신경계의 활성도를 반영하는 지표들이 경피적 승모판 성형술<sup>21-23)</sup>을 받은 후 의미있게 증가함이 관찰되었다. 즉 승모판 협착증 환자에서는 미주신경계에 대한 반응이 감소되어 있다가 경피적 승모판 성형술 후에 이러한 반응도가 상승한다는 것을 알 수 있었다.

결론적으로 승모판 협착증에서는 교감신경계의 활성이 증가되어 있으며 상대적으로 부교감 신경계의 활성이 감소되어 있으나 경피적 승모판 성형술 후에 이러한 자율신경계의 활성도의 역전이 발생함을 확인할 수 있었다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

승모판 협착증은 좌심방 압력을 증가시켜 폐혈류 역동학에 영향을 미치므로 승모판 협착증이 심해지면 심박출량이 감소하고 감소된 심박출량을 보상하기 위하여 교감신경계가 활성화된다. 승모판 협착증과 관련하여 교

감신경계가 활성화되면 다양한 병태생리학적 변화를 야기한다. 본 연구는 류마티스성 승모판 협착증 환자에서 교감신경계가 활성화되어 있는지를 혈장 norepinephrine 농도와 심박수 변이도를 이용하여 측정하였고 또한 경피적 승모판 성형술후 이러한 교감신경계 활성이 유의하게 감소하는지를 동일한 방법으로 측정하여 시술전과 비교하였다.

### 방 법 :

성공적으로 경피적 승모판 성형술을 시행받은 류마티스성 승모판 협착증 환자 19명을 연구대상으로 하였다. 심박수 변이도는 경피적 승모판 성형술전과 시술 5일째에 Delmar Model 459 CardioCorder Holter Recorder를 이용하여 24시간 활동 심전도를 시행하고 Delmar Avionics사의 750A Innovator를 사용하여 시간계열 분석법에 의하여 심박수 변이도를 분석하였다. 운동검사는 Mortara X-scibe를 이용하여 경피적 승모판 성형술전과 시술 6일째에 시행되었고 각 환자에서 운동량은 MET로 측정하였다. 혈액의 채취는 운동검사전 기립자세에서, 운동시 한 단계 상승할 때 마다 그리고 최고 운동시와 회복 5분에 각각 이루어졌다.

### 결 과 :

경피적 승모판 성형술후에 여러 혈액동학적 지표 중 우심실 수축기압, 평균 폐동맥압, 폐모세혈관 췌기압, 그리고 좌심방압은 유의하게 감소하였고, 심박출량이 유의하게 증가하였으며 우심방압, 우심실 이완기압, 그리고 좌심실 이완기압은 의미있는 변화가 없었다. 운동전, 최고운동시, 회복 5분 혈장 norepinephrine은 모두 시술전에 비하여 유의하게 감소하였다. 부교감신경 활성도의 지표인 SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50 모두 시술 전에 비하여 유의하게 증가하였다.

### 결 론 :

승모판 협착증 환자에서 교감신경계의 활성이 증가하고 상대적으로 부교감 신경계의 활성이 감소하였으나 경피적 승모판 성형술후에 이러한 자율신경계의 활성도의 역전이 발생함을 확인할 수 있었다.

**중심 단어 :** 교감신경계 ; 경피적 승모판 성형술 ; 승모판 협착증.

## REFERENCES

- 1) Clayton S, Cross MJ. *The aggregation of blood platelets by catecholamines and by thrombin. J Physiol* 1963;169:

- 82-3.
- 2) Keeton TK, Campbell WB. *The pharmacologic alteration of renin release. Pharmacol Rev* 1980;32:81-227.
- 3) Dimsdale JE, Ziegler MG. *What do plasma and urinary measures of catecholamines tell us about human response to stressor? Circulation* 1991;83 (Suppl II):II36-42.
- 4) Mancia G, Daffonchio A, di Rienzo M, Ferrari AU, Grassi G. *Methods to quantify sympathetic cardiovascular influences. Eur Heart J* 1998;19 (Suppl F):F7-13.
- 5) Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. *Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and function. Physiol Rev* 1990;70:963-85.
- 6) Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. *Time domain measurements of heart rate variability. Cardiol Clin* 1992;10:487-98.
- 7) Kleiger RE, Miller JP, Begger JT Jr, Moss AJ. *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
- 8) Malik M, Camm AJ. *Heart rate variability. Clin Cardiol* 1990;13:570-6.
- 9) Kautzner J, Hnatkova K. *Correspondence of different methods for heart rate variability measurement. In: Malik M, Camm AJ, editor. Heart Rate Variability. NY: Futura Publishing Company; 1995. p.119-32.*
- 10) Arselrod S. *Components of heart rate variability. In: Malik M, Camm AJ, editor. Heart Rate Variability. NY: Futura Publishing Company; 1995. p.147-63.*
- 11) Tsuchihashi K, Sawai N, Takizawa H, Takahashi N, Ishiguro T, Hikita N, Ogata H, Yonekura S, Shimamoto K, Iimura O. *Plasma noradrenaline as an indicator of functional state in hearts with mitral stenosis: the influence of acutely reduced left atrial pressure by balloon mitral commissurotomy. Heart Vessels* 1993;8:85-90.
- 12) Castellanos A, Moleiro F, Chakko S, Acosta H, Huikuri H, Mitrani RD, Myerburg RJ. *Heart rate variability in inappropriate sinus tachycardia. Am J Cardiol* 1998;82:531-4.
- 13) 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.
- 14) Chung EK. *Exercise Electrocardiography. Williams & Wilkins; 1983. p.119-31.*
- 15) Esler M, Jennings G, Korner P, Blombery P, Sacharias N, Leonard P. *Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. Am J Physiol* 1984;247: E21-8.
- 16) Hoeldtke RD, Cilimi KM, Rechard GA Jr, Borden G, Owen OE. *Assessment of norepinephrine secretion and production. J Lab Clin Med* 1983;101:772-82.
- 17) McCance AJ, Forfar JC. *Plasma noradrenaline as an index of sympathetic tone in coronary arterial disease: the confounding influence of clearance of noradrenaline. Int J Cardiol* 1990;26:335-42.
- 18) Davis D, Bailly R, Zelis R. *Abnormalities in systemic norepinephrine kinetics in human congestive heart failure. Am J Physiol* 1988;254:E760-6.
- 19) Sgarbossa EB, Yamanouchi Y, Rejna TG, Miller DP, Morant VA, Pinski SL. *Autonomic imbalance in patients with in appropriate sinus tachycardia [abstract]. J Am Coll Cardiol* 1995;25:193A.
- 20) Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, Camery RM, te Velde A, Freedland KE. *Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. Am J Cardiol* 1988;62:714-7.
- 21) Hong TJ. *The effect of percutaneous mitral valvuloplasty in patients with mitral stenosis. J Pusan Med Coll* 1993;33:91-8.
- 22) Koh WS, Kim JH, Kim BW, Hwang SY, Hong TJ, Shin YW, Shin YK. *Evaluation of the mitral valve resistance as a hemodynamic parameter in mitral stenosis. Korean Circ J* 1995;25:451-8.
- 23) Park YI, Kim SH, Ha JK, An BJ, Lee HG, Bae WH, Park YH, Chun KJ, Hong TJ, Shin YW. *Changes of pulmonary function in patients with mitral stenosis after percutaneous mitral balloon valvuloplasty. Korean Circ J* 2000;30:580-5.