

일시적 심근 허혈의 Circadian Variation에 관한 연구

영남대학교 의과대학 내과학교실

강승호 · 이정미 · 박진호 · 김영조 · 심봉섭 · 이현우

= Abstract =

Circadian Variation of Transient Myocardial Ischemia

Seung Ho Kang, M.D., Jung Mi Lee, M.D., Jin Ho Park, M.D.,
Young Jo Kim, M.D., Bong Sup Shim, M.D., Hyun Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Background : Quyyumi et al described circadian variation of ischemic eletrocardiographic changes and heart rate in patients with and without significant coronary disease in 1985. Rocco et al also described circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. They also noted an increase in ischemic electrocardiographic abnormalities in the morning hours. In recent years the importance of circadian variation of cardiovascular phenomena has generated a great deal of interest. Such phenomena include the occurrence of ischemia in patients with both chronic stable angina and variant angina, myocardial infarction, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and platelet aggregability.

Method : To examine whether a significant circadian variation of transient myocardial ischemia exists and to better understand the character of such variation, 35 patients with angina pectoris(15 patients treated with nitrate and/or calcium channel blocker and 20 patients without treatment) underwent 24 hours ambulatory monitoring of ischemic ST segment changes during daily life.

Result : Only 21 % of the episodes of ST depression were accompanied by chest pain, while 79 % were asymptomatic.

A significant circadian increase in ischemic activity was found with 44% of episodes and 40% of total ischemic time in not treated group, and 52% of episodes and 56% of total ischemic time in treated group, occuring between 6 A.M. to 12 P.M.($P < 0.05$ respectively) When the distribution of ischemic episodes was corrected for the variable time of waking the epak ischemic activity was occuring in the 1st and 2nd hours after rising.

There were no significant differences in heart rate at onset and heart rate at 1 min before onset.

Conclusion : Is summary, transient myocardial ischemia in the absence of pain was more common and there were a significant circadian variation of transient myocardial ischemia with peak activity in the morning.

In addition most of transient myocardial ischemia were not preceded by a rise in heart rate.

KEY WORDS : Circadian • Variation.

서 론

협심증 환자에 대한 일반적인 검사방법은 운동 부하 검사, 방사선 동위원소 촬영술, 관상동맥 조영술이 있으나, 이들은 모두 병원 내에서만 시행할 수 있고, 또한 운동부하검사와 방사선 동위원소 촬영술은 운동을 시켜 심근 허혈을 유발시키는 검사이며 짧은 시간만을 반영하므로 일상 생활 중에 일어나는 일시적인 심근 허혈을 찾아 내기에는 부적절하다.

1961년 Holter¹⁾가 처음으로 24시간 Holter심전도를 개발한 이후로는 이 일상생활심전도(ambulatory ECG)를 이용하여 관상동맥 질환을 가진 환자에서 일상생활 중에 일어나는 일시적인 심근허혈을 용이하게 찾아 객관적인 측정을 가능하게 하였다. 그 결과로 허혈성 심장 질환의 특성과 기전에 대해 보다 나은 이해를 줄 수 있게 되었고, 또한 증상의 유무와 관계없이 일시적 심근 허혈을 발견하여 증상이 없는 심근허혈을 치료할 수 있게 되었다.

허혈성 심장 질환 환자에 있어 일상생활심전도를 이용한 이제까지의 연구 결과로, 일시적 심근 허혈은 증상이 없는 경우가 흔하며²⁻⁴⁾, 정신적 긴장 및 육체적 활동과 무관하게 발생하는 수가 많은 것을 볼 수 있었다^{2,4)}. 그리고 심근 허혈의 하루중 주기 변화에 대한 연구 결과는 아침시간대에 가장 많은 허혈 분포를 보이는 것으로 보고되고 있고, 실제 임상에서 협심증 증세를 아침에 많이 호소하는 것을 볼 수 있다.

이에 저자는 허혈성 심장 질환의 특성을 이해하기 위해 일상 생활 동안에 일어나는 일시적 심근 허혈에 의미 있는 하루중 주기 변화가 있는지를 관찰하고 협심증의 치료약제가 일시적 심근 허혈의 일중 주기 변화에 영향을 미칠 수 있는지를 살펴 보며 또한 일시적 심근 허혈과 심박동수와의 연관성을 관찰하여 심근의 산소 요구량 증가가 일상생활 중의 일시적 심근 허혈의 발생에서 차지하는

역할을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1988년 3월부터 1990년 10월까지 약 31개월간 영남대학교 의과대학 부속병원을 내원한 환자중 협심증의 전형적인 흉통의 병력이 있으면서, 24시간 일상생활심전도에서 의미있는 ST절의 하강을, 1회 이상 나타낸 환자 35명을 대상으로 연구를 시행하였다.

대상 환자 35명 중 24시간 일상생활심전도 검사전에 아무런 투약을 하지 않은 환자는 20명이었고, 나머지 15명은 협심증에 대한 투약(nitrate 단독 투약 환자 5명, 칼슘 길항제 단독 투약 환자 2명, nitrate와 칼슘 길항제를 함께 투약중인 환자 8명)을 받고 있는 중에 24시간 일상생활심전도 검사를 하였다.

2. 방 법

1) 기록 및 분석

환자들은 Del Mar회사의 Model 456A Electrocardiocard recorder cassette recorder를 사용하여 24시간 일상생활심전도를 지속적으로 기록하였으며, 전극 부착 부위는 탐지 유도를 흉골 하단과 좌측 쇄골의 정중선상의 제 5늑간 위에, 접지 유도를 좌·우측 흉골와에, 원거리 유도를 우측 흉부의 최하 늑골 위에 부착시켰다. 또 환자들로 하여금 기록 시작부터 종료까지 24시간 동안의 기상 및 취침 시각, 식사, 복약, 용변, 운동등의 일상 생활 상태 및 흉통등의 증상발생 시간을 상세히 기록하게 하였다.

자료의 분석은 Del Mar회사의 Model 500 Holter Express Holter scanning system을 이용하여 분석하였다.

의미있는 ST절의 하강은 horizontal 또는 downsloping의 형태의 ST절의 하강이 J point로부터 80

msc이후 지점에서 1mm이상의 voltage를 보이는 경우로서 이후 30초 이상 지속되는 것으로 정의 하여, 이러한 의미있는 ST절의 하강을 나타내는 시각과 지속 시간 그리고 ST절의 하강 시작 당시의 심박동수와 하강 1분전의 심박동수를 측정하였다.

2) 통계처리

ST절 하강의 하루중 주기 변화에 대한 통계처리 는, 하루 24시간을 6시간씩 4개의 시간대로 나누어서 각 시간대의 ST절 하강의 빈도 및 지속 시간을 Kruskal-Wallis test로 비교 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자

대상 환자는 남자가 21명, 여자가 14명이었고, 연령 분포는 32세부터 77세 사이였으며 평균 연령 은 54세였다. 환자 모두는 심부전의 중세나 급

성심근 경색의 기왕력은 없었다(Table 1).

2. 일시적 심근 허혈의 전체 빈도 및 지속 시간

35명 환자의 24시간 일상생활심전도상에 나타난 의미있는 ST절의 하강의 전체 빈도는 77회였고 환자당 24시간 동안의 ST절 하강 발생 빈도는 최소 1회에서 최대 7회까지로 비투약군에서는 평균 2.21 회/patient/day였고, 투약군에서는 평균 1.87회/pa-

Table 1. Characteristics of patients

Characteristics	
Age(mean±SD)	54.35±11.14 years
Male sex(%)	60
Medication for angina	
none	20 pts
nitrate only	5 pts
calcium channel blocker only	2 pts
combination of nitrate and calcium channel blocker	8 pts

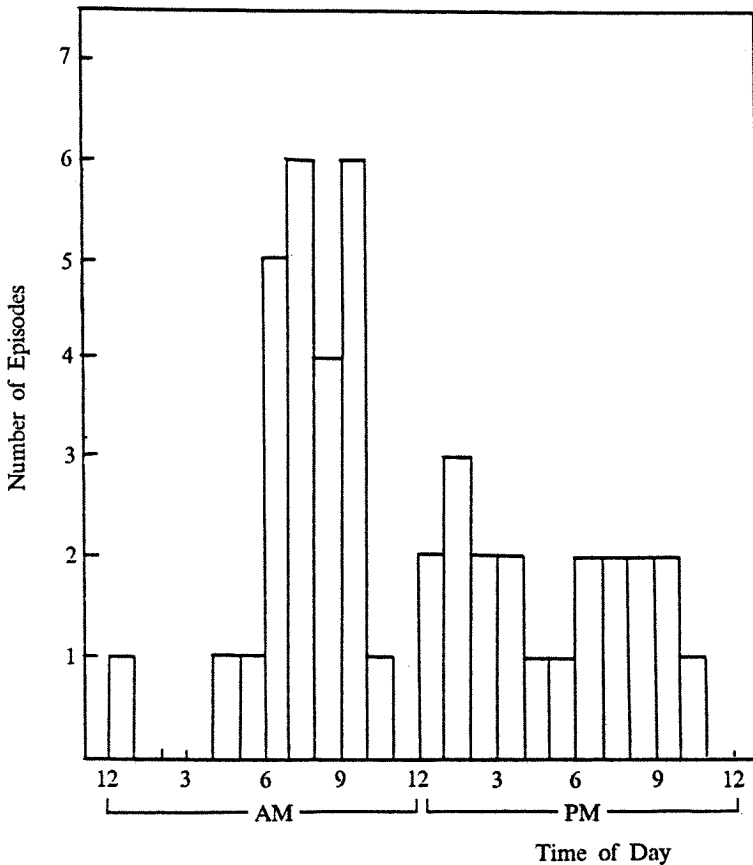


Fig. 1. Hourly distribution of number of ischemic episodes in non-medicated 20 patients with angina pectoris.

tient/day의 빈도로 발생하였다.

투약군 및 비투약군의 ST절 하강의 지속 시간은 최저 1분에서 최고 124분 까지로 평균 12.29분이 었다.

3. 일시적 심근 허혈시 증상 동반 유무

의미있는 ST절의 저하와 함께 흉통이 동반된 경우는 총 16회로 ST절 하강의 전체 빈도 중 21%를 차지하여, 증상을 동반치 않은 무증상성 심근 허혈이 더욱 많은 부분을 차지하는 것으로 나타났다 (Table 2).

4. 비투약군과 투약군에서 일시적 심근 허혈의

Table 2. Frequency of painless and painful ST depression in patients with angina pectoris

	frequency(%)
painless ST depression	61 times(79)
painful ST depression	16 times(21)

하루중 주기 변화

환자들의 24시간 일상생활심전도 기록 당일의 평균 기상 시각은 오전 6시 3분, 평균 취침 시각은 오후 11시 30분이었다. 오전 6시부터 정오까지 일어난 ST절의 하강은 비투약군에서는 전체 빈도의 44%, 전체 지속 시간의 40%가, 투약군에서는 전체 빈도의 52%, 전체 지속 시간의 56%가, 이 시간대에 발생하여 그 나머지 시간대인 정오에서 오후 6시까지, 오후 6시에서 자정까지, 그리고 자정에서 다음 날 오전 6시까지와는 유의한 차이를 보여, 투약군, 비투약군 모두에서 오전 6시부터 정오 사이의 아침 시간대에 높은 허혈 분포를 보이는 유의한 하루중 주기 변화가 있는 것으로 나타났다 ($P<0.05$) (Fig. 1, 2, 3, 4).

기상 시각으로부터의 경과 시간별로 보면 기상 직후부터 2시간 내에 가장 많은 빈도로 발생하여, 비투약군에서는 전체 빈도의 26%, 투약군에서는

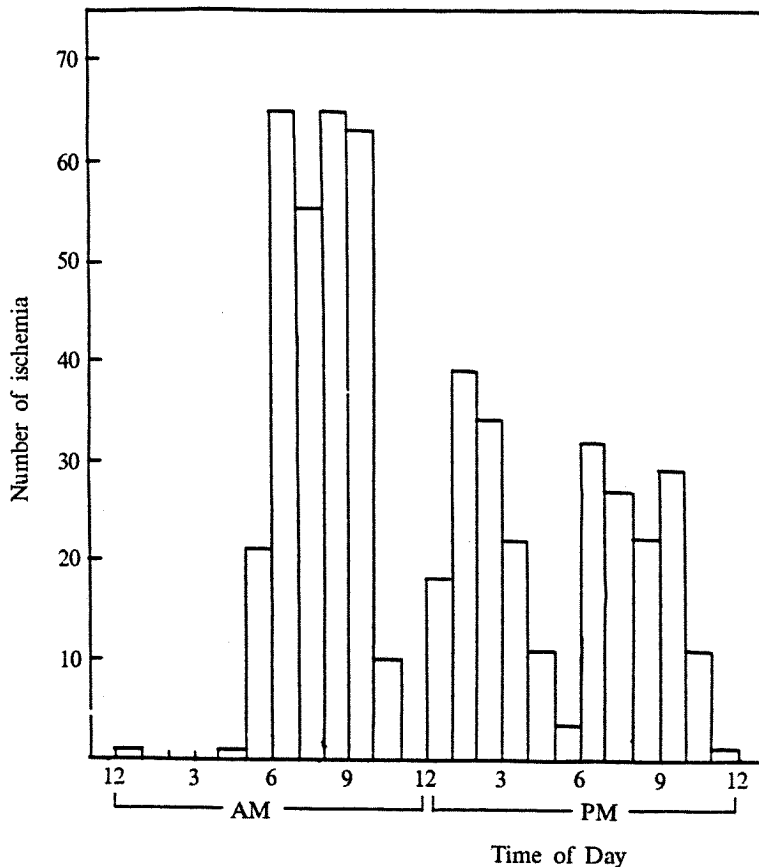


Fig. 2. Hourly distribution of ischemic duration in non-medicated 20 patients with angina pectoris.

전체 빈도의 32%가 발생하였다(Fig. 5, 6).

5. 심근 허혈과 심박동수와의 관계

ST절 하강 1분 전 심박동수는 81.79 ± 20.10 회/

Table 3. Heart rate before and at the onset of ST depression

	mena(/min) \pm SD
HR 1 min before ST depression	81.79 ± 20.10
HR at the onset of ST depression	81.96 ± 20.17
HR : heart rate	

Table 4. Change in heart rate before and at the onset of ST depression

Δ HR(beats/min)	Frequency	percentage
-5 ~ -1	9	13%
0 ~ +4	41	58%
+5 ~ +9	16	23%
$\leq +10$	4	6%

Δ HR : heart rate at the onset of ST depression-heart rate 1 min before ST depression

min, ST절 하강 시작당시 심박동수는 81.96 ± 20.17 회/min로서 유의한 차이는 없었으며(Table 3), 35명 환자에서 나타난 총 77회의 ST절의 하강 중 ST절 하강 시작 1분 전에 비해 시작 당시에 심박동수가 분당 5회 이상 10회 미만의 증가를 보인 경우가 16회로 전체 빈도 중 23%를 차지했으며, 분당 10회 이상의 증가를 보인 경우가 4회로 전체 빈도 중 6%를 차지하였다. 따라서 일시적 심근 허혈 이전에 심박동수의 증가가 발생하지 않는 경우가 많았다(Table 4).

고찰

협심증은 심근의 허혈로 일어나는 흉부의 통증을 뜻하며, 이는 심근에 대한 산소 공급보다 심근의 산소 요구량이 더 높을 때 일어난다. 그러나 Holter 심전도의 도입 이후로 흉통을 동반하지 않는 무증상성 심근 허혈이 있다는 것일 알려졌고, 이러한 무증

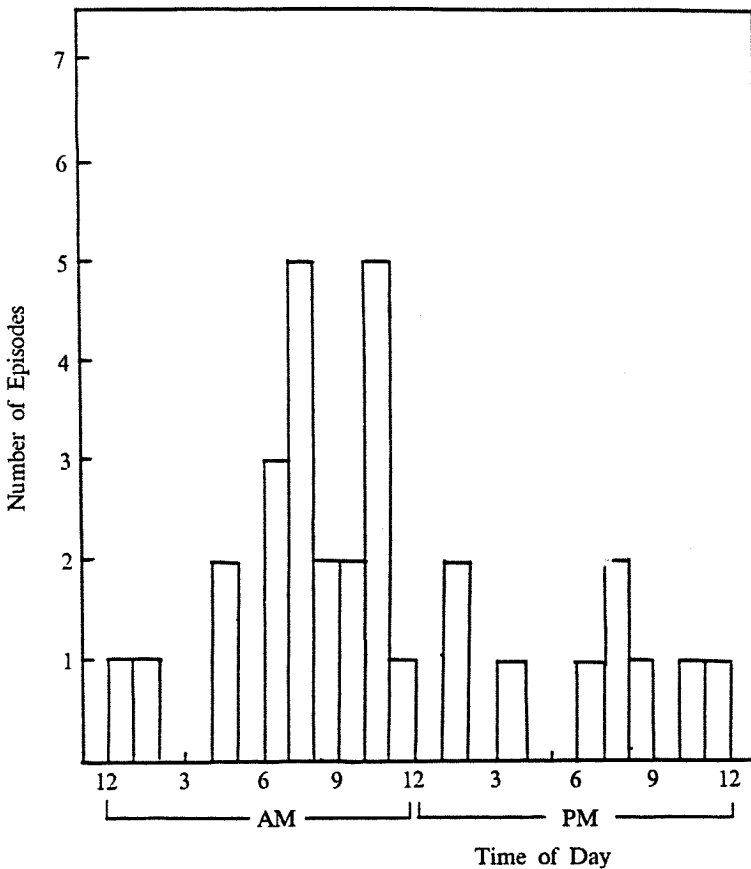


Fig. 3. Hourly distribution of number of ischemic episodes in medicated 15 patients with angina pectoris.

상성 심근 허혈 역시 증상이 있는 심근 허혈과 비교하여 심전도나 혈액동학적 변화에 있어 유사한 것으로 밝혀져, 무증상성 심근 허혈의 발견 및 치료에 대한 관심이 높아졌다.

협심증 환자에서 무증상성 심근 허혈의 빈도는 Deanfield등²⁾이 76%, Chierchia등³⁾이 81%, Rocco등⁴⁾이 87%에서 무증상성 ST절 하강이 발견되었다고 보고한 바 있으며 본 연구 결과에서도, 흉통을 동반한 ST절의 하강이 전체 ST절 하강 빈도의 21%를 차지해, 나머지 79%가 무증상성 심근 허혈로 나타나 대부분의 심근 허혈이 무증상성으로 발생하는 것으로 나타났다.

심근 허혈의 기전은 심근에 대한 산소 공급의 장애나 심근의 산소 요구량 증가, 또는 그 양자가 복합적으로 작용하는 것으로 설명되고, 운동 부하 검사 중에 생기는 심근 허혈은 심근 산소 요구량의 증가가 주요 기전으로 알려져 있으나, Chierchia등³⁾

은 일상 생활 중에 생기는 일시적 심근 허혈은 심근에 대한 산소 공급의 장애가 더 중요한 기전이라고 주장하였다.

본 연구에서는, 교감 신경 활성도를 반영하며 또한 심근 산소 요구량의 지표로 생각되는 심박동수와 심근 허혈의 상관 관계를 조사하였는데, 그 결과 대부분의 심근 허혈에 심박동수의 증가가 동반되지 않는 것으로 나타났다. 따라서 일상 생활 중에 생기는 일시적 심근 허혈은 심근 산소 요구량의 증가보다도 심근에 대한 산소 공급의 일시적 장애가 보다 중요한 이유가 된다고 생각된다.

현재까지 보고된 관상 동맥 질환들의 하루중 주기 변화에 관한 연구 결과로는, 급성 심근 경색⁶⁻¹⁰⁾과 돌연사¹¹⁾ 그리고 심실성 부정맥^{12,13,14)}이 아침 시간대에 최고 발생 빈도를 보이는 것으로 보고되고 있고, 일시적 심근 허혈의 하루중 주기 변화에 대해서는 Rocco등⁴⁾과 Deanfield⁵⁾가 각기 아침 시간

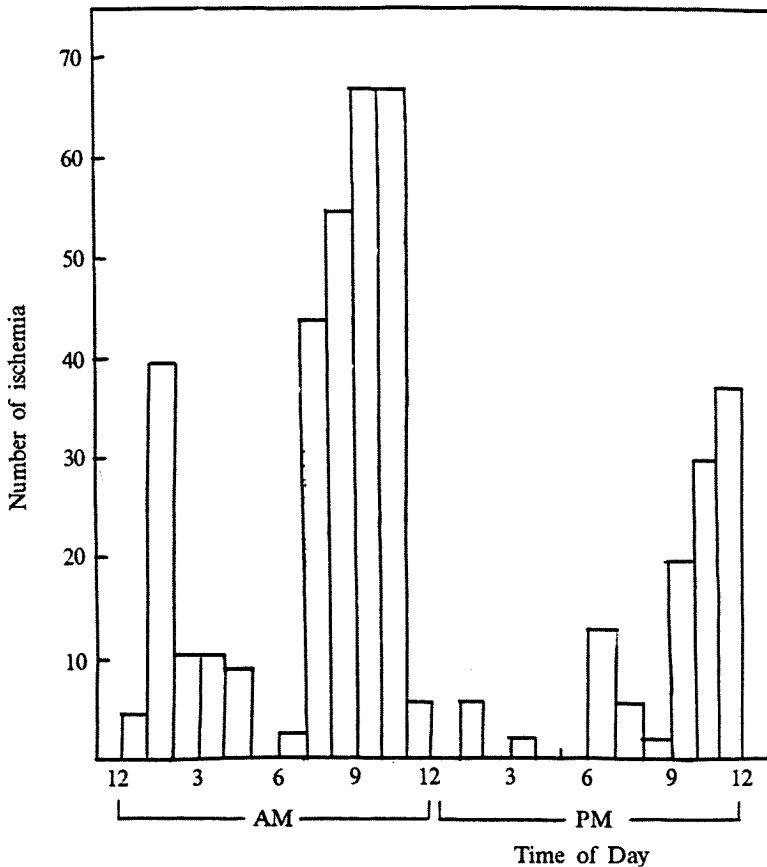


Fig. 4. Hourly distribution of ischemic duration in medicated 15 patients with angina pectoris.

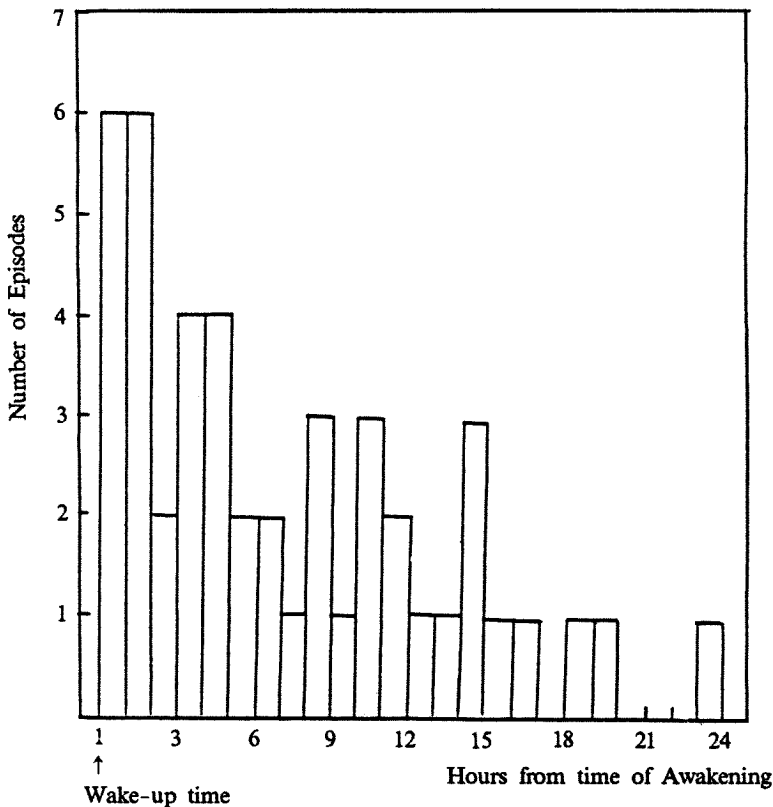


Fig. 5. Hourly distribution of number of ischemic peisodes which is corrected for the time of waking in non-medicated 20 patients with angina pectoris.

대에 최고 허혈 분포를 보인다고 보고하여 공통적으로 아침 시간대에 관상 동맥 질환이 빈발하는 경향이 있음을 보여 주었다.

일시적 심근 허혈의 하루중 주기 변화의 유무에 대한 본 연구의 결과는, 오전 6시에서 정오 사이의 아침 시간대에, 그 중에서도 특히 기상 시각으로부터 2시간 이내에 가장 많은 허혈 분포를 보이는 의미있는 하루중 주기 변화가 있는 것으로 나타났다.

일시적 심근 허혈 및 다른 관상 동맥 질환이 아침 시간대에 빈발하는 이유는 여러 가지로 설명되어지고 있는데, Yasue등¹⁵⁾은 운동 부하 검사시에 흉통 및 ST절 하강이 오후 보다 오전에 보다 낮은 운동 정도에서 유발되며, Prinzmetal's angina환자에서 관상 동맥의 직경이 오후보다 오전에 작으며, Nitroglycerin에 의한 혈관 확장이 오전에 더 크다는 것을 관찰함으로써, 관상 동맥 긴장도의 일중 주기 변화를 시사한 적이 있다.

또한 현재까지 알려져 있는 많은 생리적 현상의 하루중 리듬이 일시적 심근 허혈의 하루중 주기 변화와 일치하여, 이들 생리적 변화들이 심근 허혈의 하루중 주기 변화에 일부 기여하는 것으로 생각되어지고 있다. 즉 혈중 catecholamine치¹⁶⁾, 혈중 cortisol치¹⁷⁾, 심박동수¹⁸⁾, 동맥 혈압¹⁸⁾이 심근 허혈의 최고 빈발 시기 동안에 증가하는 것으로 알려져 있고, 몇몇 혈관 응고 체계에서도 일중 주기 변화가 있어 오전 시간대에 fibrinolytic activity가 떨어지고¹⁹⁾, 혈소판 응집은 증가한다는 것이다²⁰⁻²²⁾. 이외에도 기상시에 관계되는 외부적 자극과 신체 활동의 증가가 심근 허혈의 오전 시간대의 최고 빈도와 관계되는 것으로 설명되기도 한다.

본 연구에서는 심근 허혈이 일중 주기 변화가 있음을 관찰하였지만, 앞으로 이러한 일중 주기 변화를 일으키는 인자들에 대한 연구가 활발히 이루어져, 이들이 규명된다면 그 인자들의 조절로서 심근 허혈의 발생을 예방할 수도 있을 것으로 생

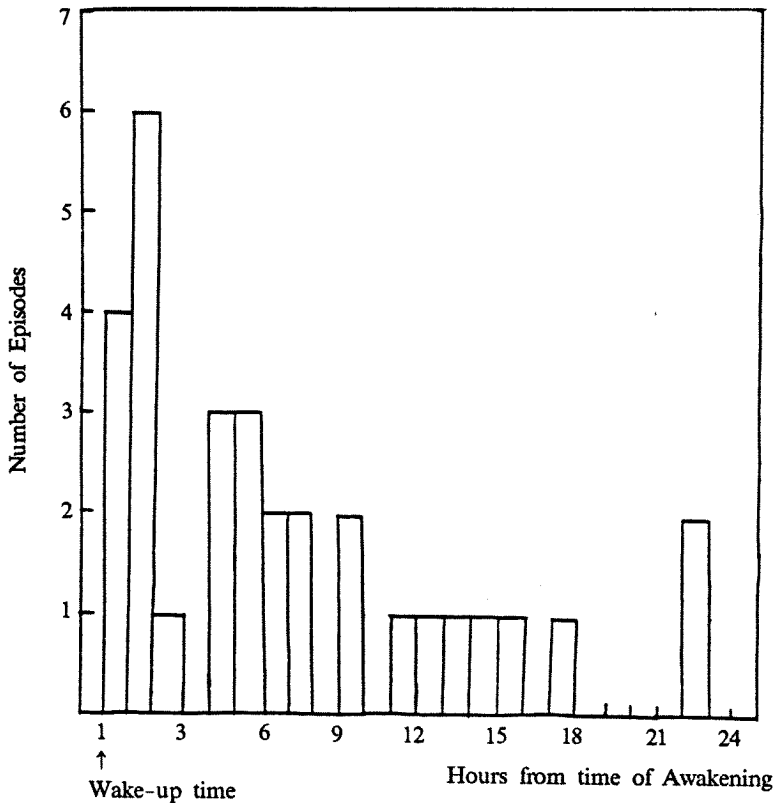


Fig. 6. Hourly distribution of number of ischemic episodes which is corrected for the time of waking in medicated 15 patients with angina pectoris.

각된다.

최근 Lambert등²³⁻²⁵⁾은 아드레날린성 베타 수용체 차단 약물을 써서 심근 허혈 발생의 morning peak를 효과적으로 감소시킬 수 있었다고 보고하고 있다. 본 연구에서는, nitrate와 칼슘 길항제에 의해 일시적 심근 허혈의 일중 주기 변화에 어떤 변화가 오는지를 조사하였으며, 그 결과 nitrate와 칼슘 길항제 투약군에서도 ST절 하강의 일중 주기 변화는 역시 아침 시간대에 특히 기상후 2시간 이내에 가장 높은 분포를 보이는 마찬가지로 유형을 보여 nitrate와 칼슘 길항제가 심근 허혈 발생의 morning peak를 없애지 못하는 것으로 나타났다. 그러나 일반적인 환자들의 약물 복용 습관에 따르면, 저녁시간의 복용으로부터 아침 시간의 복용까지의 시간 간격이 다른 시간대보다 길기 때문에 아침 시간대에 혈청 약물 농도가 떨어져, 심근 허혈 발생의 morning peak를 없애지 못했을 가능성도 배제할 수는 없었다. 따라서 약물 복용 시간의 조절이나 장시간 지

속형 칼슘 길항제의 사용을 시도해 볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 베타 수용체 차단 약물을 쓰고 있는 환자에서의 일중 주기 변화에 대한 조사는 대상 환자 수의 부족으로 시행치 못했으나, 베타 수용체 차단 약물에 의한 영향이 기대되는 바이므로 이후로 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

결론적으로 일상 생활 중에 생기는 일시적 심근 허혈은 심근 산소 요구량의 증가보다는 심근에 대한 산소 공급의 일시적 장애가 보다 중요한 기전으로 생각되며, 아침시간대에 최고 허혈 분포를 보이는 유의한 일중 주기 변화가 있고 nitrate와 칼슘 길항제는 이러한 오전 시간대의 최고 허혈 분포를 의미있게 감소시킬 수 없는 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

Quyyumi²⁶⁾와 그의 동료들이 의미있는 관상동맥 질환이 있는 환자에서 심박동수와 허혈성 심전도의 변화가 주기변화를 한다고 기술 하였다. Rocco²⁷⁾와 그의 동료들도 관상동맥질환이 있는 환자에서 일시적 심근허혈의 주기변화를 언급하였고 아침 시간대에 일시적 심근허혈이 증가된다고 보고 하였다. 최근에 와서 만성 안정형 협심증과 변이성 협심증의 허혈, 돌연사, 심실성 부정맥과 혈소판 응괴능이 24시간 주기분포를 하면서 일어남으로써 주기분포의 중요성²⁸⁾이 대두되었다.

방 법 :

협심증의 전형적인 흉통의 병력이 있으면서 24시간 일상생활심전도상에 의미있는 ST절의 하강을 보인 환자 35명을 대상으로, 24시간 일상생활심전도를 분석하며 다음과 같은 결과를 얻었다.

결 과 :

증상을 동반하지 않는 ST절의 하강이 전체 ST절 하강 빈도의 79%를 차지하였다.

오전 6시부터 정오까지 일어난 ST절의 하강이 비투약군에서는 전체 ST절 하강 빈도의 44%, 전체 ST절 하강 지속 시간의 40%를, 투약군에서는 각각 52%, 56%를 차지하여 이 시간대에 최고 허혈 분포를 보이는 의미있는 일중 주기 변화를 나타냈고 ($P<0.05$) 기상 직후로부터 2시간 내에 비투약군에서는 전체 ST절 하강 빈도의 26%, 투약군에서는 32%가 발생하여, 가장 많은 빈도의 ST절 하강이 이 시간대에 발생하였다.

ST절 하강 1분전과 시작시의 심박동수는 유의성은 차이가 없었다.

결 론 :

이상을 요약하면 대부분의 심근 허혈이 무증상이었고, 아침 시간대에 최고 허혈 분포를 가지는 심근 허혈의 의미있는 일중 주기 변화가 있었으며, nitrate와 칼슘 길항제는 이러한 일중 주기 변화에 영향을 미치지 못하였고, 심근 허혈 당시 유의한 심박동수의 증가가 동반되지 않는 것으로 나타났다.

References

- 1) Holter NT : *New method for heart studies. Science*. 134 : 1214-1233, 1961
- 2) Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, Ribeiro P, Chierchia S, Krikler S : *Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina : its relation to symptoms and heart rate changes. Lancet* 1 : 753-758, 1983
- 3) Chierchia S, Gallino A, Smith G, Deanfield JE, Morgan M, Croom M : *Role of heart rate in pathophysiology of chronic stable angina. Lancet* 15 : 1353-1357, 1984
- 4) Rocco MB, Barry JBA, Campbel S, Nabel E, Cook EF, Goldman L : *Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Circulation* 75 : 395-400, 1987
- 5) Deanfield JE : *Holter monitoring in assessment of angina pectoris. Am J Cardiology* 59 : 18C-22C, 1987
- 6) Muller JE, Stone PH, Turi ZE, Rutherford JD, Charles A, Czeisler C, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, Sobel BE, Willerson JT, Braunwald E, and the MILIS Study Group : *Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Eng J Med* 313 : 1315-1322, 1985
- 7) Poll S, and D'Alonzo CA : *Acute myocardial infarction in a large industrial population : report of a 6-year study of 1,356 cases. JAMA* 185 : 831-838, 1963
- 8) Jahansson BW : *Myocardial infarction in Malmö 1960-1968. Acta Med Scand* 191 : 505-515, 1972
- 9) Pedoe HT, Clayton D, Morris JN, Brigden W, and McDonald L : *Coronary heart attacks in East London. Lancet* 2 : 833-838, 1975
- 10) Myocardial infarction community registers : *results of a WHO international collaborative study by the regional office for Europe. Public Health in Europe No.5, Copenhagen : Regional Office for Europe* 1-232, 1976
- 11) Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH and Muller JM : *Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. Am J Cardiol* 60 : 801-806, 1987
- 12) Lucente M, Rebuzzi AG, Lanza GA, Tamburi S, Cortellessa MC, Copolla E, Iannarelli M and Manzoli U : *Circadian variation of ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. Am J Cardiol*

62 : 670-674, 1988

- 13) Raeder EA, Hohnloser SH, Graboys TB, Podred PJ and Lown B : *Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol* 12 : 656-661, 1988
- 14) Twidale N, Taylor S, Heddle WF, Ayres BF and Tonkin AM : *Morning increase in the time of sustained ventricular tachycardia. Am J Cardiol* 64 : 1204-1205, 1989
- 15) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Mwiwa K, Kato H, Tanaka S and Akiyama F : *Pathogenesis and treatment of angina pectoris at rest as seen from its response to various drugs. Jpn Cir J* 42 : 1-10, 1987
- 16) Turton MB and Deegan T : *Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol, and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects. Clin Chim Acta* 55 : 389-397, 1974
- 17) Weitzmann ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF and Hellman L : *Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J Clin Endocrinol* 33 : 12-22, 1971
- 18) Millar-Craig MW, Bishop CN and Raftery EB : *Circadian variation of blood pressure. Lancet* 1 : 795-797, 1987
- 19) Rosing DR, Brakman P, Redwood DR, et al : *Blood fibrinolytic activity in man : diurnal variation and the response to varying intensities of exercise. Circ Res* 27 : 171-184, 1970
- 20) Petralito A, Mangiafico RA, Gibiino S, et al : *Daily modifications of plasma fibrinogen, platelet aggregation, Howell's time, PTT, TT and antithrombin III in normal subjects and in patients with vascular disease. Chronobiologia* 9 : 195-201, 1982
- 21) Tofler GH, Damian Brezinski, Andrew I, Schafer, Charles A, Czeisler, Rutherford JD, Willich SN, Gleason RE, Williams GH and Muller JE : *Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. N Eng J Med* 316 : 1514-1518, 1987
- 22) Brezinski DA, Tofler GH, Muller JE, Pohjola-Sintonen S, Willich SN, Schafer AI, Czeisler CA and Williams GH : *Morning increase in platelet aggregability. Association with assumption of upright posture. Circulation* 78 : 35-40, 1988
- 23) Lambert CR, Coy K, Imperi G and Pepine CJ : *Influence of beta-adrenergic blockade defined by time series analysis on circadian variation of heart rate and ambulatory myocardial ischemia. Am J Cardiol* 64 : 835-839, 1989
- 24) Imperi GA, Lambert CR, Coy K, Lopez L and Pepine CJ : *Effects of titrated beta blockade (metoprolol) on silent myocardial ischemia in ambulatory coronary artery disease. Am J Cardiol* 60 : 519-524, 1987
- 25) Willich SN, Sintonen PS, Bhatia SJS, Shook TL, Tofler GH, Muller JE, Curtis DG, Williams GH and Stone PH : *Suppression of silent ischemia by metoprolol without alteration of morning increase of platelet aggregability in patients with stable coronary artery disease. Circulation* 79 : 557-565, 1989
- 26) Quyyumi AA, Mockus L, Wright C, Fox KM : *Morphology of ambulatory ST changes in patients with varying severity of coronary artery disease. Investigation of the frequency of nocturnal ischemia and coronary spasm. Br Heart J* 53 : 186-193, 1985
- 27) Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook F, Goldman L, Selwyn AP : *Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Circulation* 53 : 186-193, 1987
- 28) Muller JE, Tofler GH, Stone PH : *Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation* 79 : 733-743, 1989