

급성심근경색증 발병의 24시간 주기 변동에 관한 연구*

계명대학교 의과대학 내과학교실

김기식 · 송영성 · 허승호 · 박경아 · 배장호 · 김윤년 · 김권배

경북대학교 의과대학 내과학교실

정영채 · 채성철 · 전재은 · 박의현

영남대학교 의과대학 내과학교실

김 영 조 · 심 봉 섭

대구 파티마병원 내과

이 종 주

= Abstract =

Circadian Variation in Acute Myocardial Infarction

Kee Sik Kim, M.D., Young Sung Song, M.D., Seung Ho Hur, M.D.,
Kyung A Park, M.D., Jang Ho Bae, M.D.,
Yoon Nyun Kim, M.D., Kwon Bae Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

Young Chae Jung, M.D., Shung Chull Chae, M.D.,
Jae Eun Jun, M.D., Wee Hyun Park, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

Young Jo Kim, M.D., Bong Sup Shim, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Young Nam University, Taegu, Korea

Jong Joo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Fatima Hospital, Taegu, Korea

Background : An increased occurrence of morning time acute myocardial infarction(AMI), based on subjective self-reports and objective confirmation has been reported in the USA and Europe. We tried to see if the same circadian pattern is found among Korean patients in this regard.

We have also studied how various modifying factors such as age, gender, history of congestive heart failure, previous angina pectoris, hypertension and smoking may affect the circadian pattern.

*본 논문은 동산의료원 특수과제연구비 보조로 이루어 졌음.

Method : The onset of chest pain was studied in 471 patients with AMI admitted to four teaching hospitals in Taegu, Korea. We categorized the patients according to the modifying factors described above.

Results : The patients with AMI indeed showed bimodal variation at the onset of myocardial infarction, with the primary peak between 6 am and 12 noon. The frequency of the onset of pain occurred during this 6 hour period was 1.8 times higher than the average of the remaining period($P<0.001$). The secondary peak occurring in the evening was barely noticeable. On the other hand, the sub-group($n=96$) with a history of congestive heart failure demonstrated its peak(30%) in the evening(6 pm–12 midnight) and the sub-group with a history of hypertension($n=177$) demonstrated its peak(37%) in the afternoon(12noon–6 p.m.). However, the rest of the sub-groups smokers, patients with previous angina and patients over the age of 70 revealed typical circadian rhythm with a pronounced primary morning peak.

Conclusion : This study clearly showed that Korean patients with AMI revealed a remarkably similar circadian pattern, primary morning peak of onset of myocardial infarction and that the marked differences in diurnal patterns of myocardial infarction onset occur in sub-groups of patients with modifying factors, particularly previous congestive heart failure and hypertension.

KEY WORDS : Acute myocardial infarction · Circadian variation.

서 론

심근경색증은 관동맥의 동맥경화와 혈전의 형성으로 인한 관동맥의 완전 폐쇄로 대개 발병케 되며^{1,2)} 우리나라에서도 최근 식생활의 서구화, 인구의 고령화등의 여러 관동맥 질환의 위험인자의 증가로 심근경색증의 발병이 급증하고 있어 이병의 예방과 치료에 많은 관심이 집중되고 있다.

심근경색증의 발병에 일정한 주기변동이 있다는 것은 1963년 Pell 등³⁾에 의해 처음 보고 되었으나 이 당시는 큰 관심을 끌지 못하다 1985년 Muller 등⁴⁾이 MILIS(Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size)의 방대한 자료를 이용한 분석에서 심근경색증의 발병이 오전 6시에서 12시 사이에 많이 발생하는것으로 보고^{5,6)}한 이래 미국과 유럽에서 유사한 결과를 보고한 예가 많았고 협심통의 발작⁷⁾, 변형 협심증⁸⁾, 급사⁹⁾등과 뇌혈관질환¹⁰⁾에서도 발병 시간에 있어 비슷한 24시간 주기 변동을 보인다는 보고가 많다. 이런 주기변동을 유발시키는 인자들로는 오전증 특히 기상후 혈중 Catecholamine치의 상승¹¹⁾, 혈소판 응집능의 상승¹²⁾, 혈압의 상승^{13,14)}, coronary tone의 오전증 증가^{15,16)}등이

알려져 있으며 최근 협심증의 치료시 이러한 촉발인자의 오전증 상승을 변형시키려는 시도를 하고 있다. 이에 저자들은 한국인에서 급성심근경색증의 24시간 주기 변동을 알아보고 또한 임상 양상과 관동맥 질환의 위험인자에 따른 주기 변동 상태를 알아 보기 위해 이 연구를 시행 하였다.

대상 및 방법

연구 대상은 1986년 1월부터 1990년 8월까지 대구 시내에 위치한 4개 종합병원에 급성 심근경색증으로 입원한 환자를 대상으로 하여 심근경색증과 관련된 흉통의 발병 시간을 알 수 있었던 471명의 환자를 대상으로 하였다. 심근경색증의 진단은 1) 30분이상 지속되는 흉통, 2) 심전도상 비정상 Q파 혹은 ST절의 상승이 상관된 2개 이상의 lead에서 보일때, 3) 연속 측정한 혈청 효소치(Creatinine Kinase, CK-MB isoenzyme)의 상승 중 두 가지 이상을 만족시 심근경색증으로 진단하였다. 대상군은 총 471명 이었고 이중 남자가 342명, 여자는 129명 이었다. 대상군의 평균 연령은 61.4 ± 12.8 세였고 60대 환자가 166명으로 가장 많았다(표 1).

흉통의 발병시간은 병력기록을 검토하여 조사하였고 병력 조사시 환자의 나이, 성별, 심근경색증전 협심증 유무, 심부전증 유무, 고혈압 유무를 함께 조사하여 각인자에 따른 소군으로 분류 하였다. 심근경색증의 빈도는 각 시간당 빈도와 24시간을 6시간 간격으로 4기(1기: 0시 1분~6시, 2기: 6시 1분~12시, 3기: 12시 1분~18시, 4기: 18시 1분~24시)로 나누어 각 기당 발병 빈도를 산출하여 비교 검토 하였으며, 전 대상 환자에서는 시간당 빈도 및 기당 빈도를, 각 소군에서는 기당 빈도를 구하여 비교 하였다.

Table 1. Age and sex distribution

Age	Men	Women
≤30	6	—
30~39	14	—
40~49	52	2
50~59	86	26
60~69	112	54
70~79	66	37
≥80	6	10
Total	342	129

통계처리는 각 시간대별 빈도에서 일일 주기성을 보기위해 Harmonic regression analysis를 시행하여 여러 주기 함수를 구한뒤 이를 회귀분석을 시행하여 자료에 가장 근접한 주기함수를 구하였으며 P값이 0.05이하시 유의한 것으로 하였다. 6시간 간격으로 분류한 군에서는 그 차이를 Chi-square test를 이용하여 검정 하였고 P값이 0.05 이하시 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 급성심근경색증에서 24시간 주기변동과 주기함수

총 471예의 환자에서 그림 1에서와 같이 2개의 정점을 나타내는 커브를 보였으며 가장 큰 정점은 오전 8시에 29명(6.2%)이었으며 이후 점차 감소하는 추세를 보이다 오후 8시경 20명(4.2%)으로 이차 정점을 보인후 다시 감소되는 추세를 보였다. 이를 24시간 단위로 주기함수를 구하였을때 다음과 같은 공식으로 나타났다.

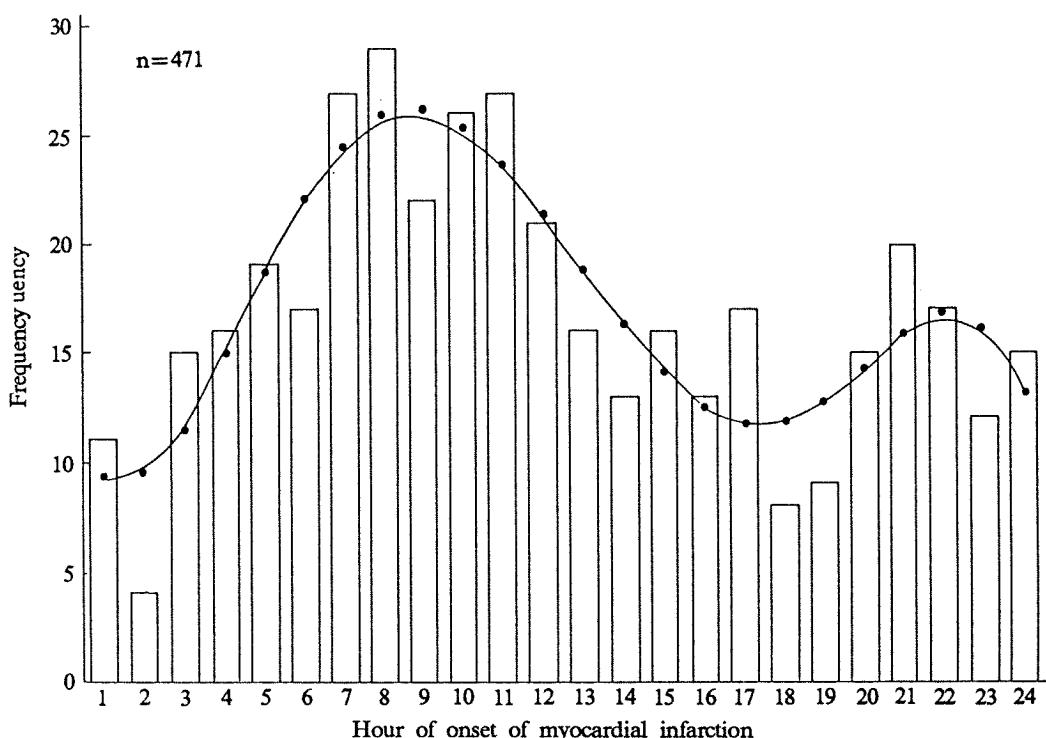


Fig. 1. Hourly frequency of onset of acute myocardial infarction.

$$F(t) = 16.38 - 3.24\cos 2\pi t/24 - 2.238\sin 2\pi t/24 + 4.864\cos 4\pi t/24 - 3.76\sin 4\pi t/24$$

t : time, SIN : sine
COS : cosine

이 주기 함수에 의한 곡선은 그림 1에서 실선과 같으며 실측치와 주기 함수에 의한 예상치를 회귀분석을 한 결과 $R^2=71\%$ (adjusted $R^2=69.7\%$)로서 $p<0.001$ 로 통계학적으로 유의하게 나타났다.

총 대상 환자를 6시간 간격으로 4기로 나누어 그 발병 빈도를 비교해 보았을 때 2기(6시에서 12시)에 발병 빈도가 38%로 다른 시간대에 비해 1.8

배 정도 높게 나타났으며 통계적 유의성도 있었다 ($p<0.01$). 이차정점은 오후 6시에서 12시 사이에 22%로 나타났다(그림 2).

2. 임상적 특성에 따른 소군에서의 주기변동

대상군의 연령, 성별, 흡연 유무, 협심증의 유무, 심부전증의 유무, 고혈압의 유무에 따른 소군으로 분류하여 24시간 주기변동을 보았을 때 70세 이상의 노년층이나, 70세이하군 모두 6시에서 12시 사이에 최고 정점을 이루는 양상을 보였고, 남녀 성별, 흡연력, 심근경색증전의 협심증의 여부는 전체적인 심근경색증의 주기변동과 같은 전형적인 오전(6시

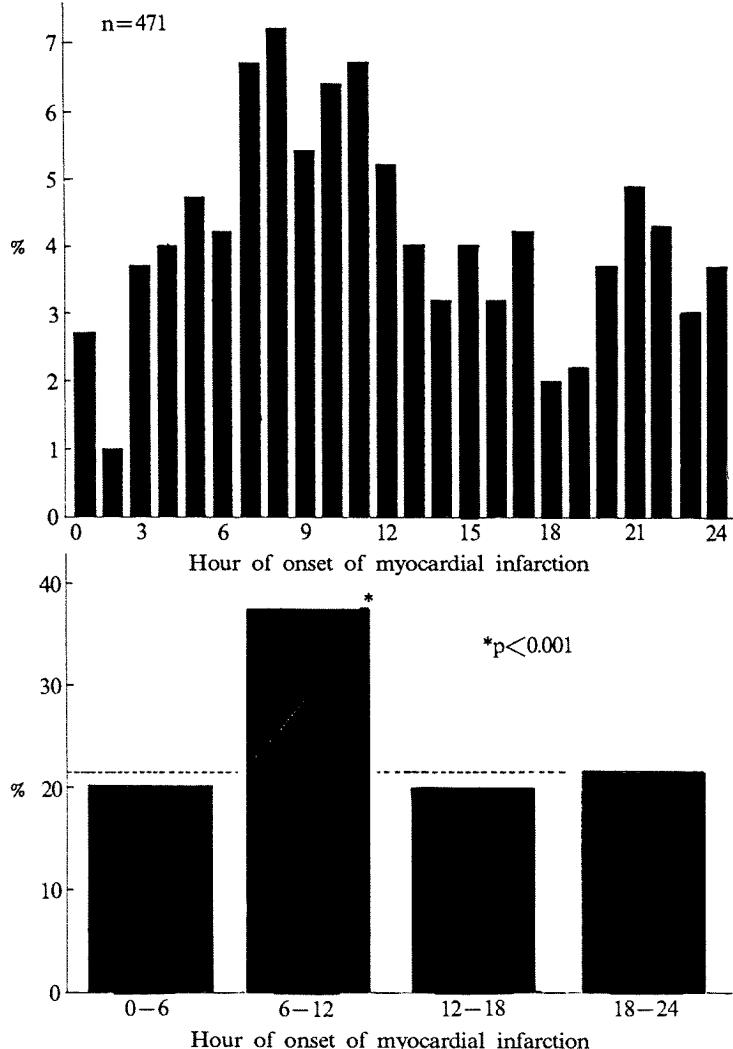


Fig. 2. Bar graphs for entire population. Distribution of hours of symptom onset of myocardial infarction for entire population by hour (top) and by 6-hour intervals (bottom).

에서 12시)에 정점을 이루는 양상을 보였다($p<0.05$, 표 2, 그림 3).

비전형적인 양상을 보인 소군은 심근경색전 심부전증의 증상이 있었던 군으로서 심부전증이 없는 군에서는 34.4%의 환자가 제2기에 발병의 정점을 이루었으나 심부전증이 있었던 군에서는 제4기(오

후 6시에서 12시 사이)에 30.2%의 최고의 발병빈도를 보이는 비특이적인 양상이었다(그림 4). 또한 심근경색증전 고혈압이 없었던 소군에서는 제2기에 33.0%로서 가장 높았으나 고혈압이 있었던 군에서는 오후 12시부터 18시 사이에 37.3%로서 그 발병 빈도가 가장 높은 비특이적인 양상을 보

Table 2. Percentages of patients with and without various factors in the four 6-Hour intervals of symptom onset

	Time interval			
	12 : 01AM~6 : 00AM	6 : 01AM~12 : 00noon	12 : 01PM~6 : 00PM	6 : 01pM~12 : 00midnight
<i>One peak</i>				
Age \leq 70	22.4	29.5*	24.6	23.5
Age $>$ 70	23.3	38.9*	21.1	16.7
Men	20.2	35.9*	19.7	24.3
Women	22.8	32.5*	22.8	21.9
Nonsmokers	21.8	41.1*	17.7	19.4
Smokers	20.2	34.1*	22.5	23.2
No Hx of angina	20.0	34.7*	21.1	24.2
Hx of angina	21.0	40.0*	20.0	19.0
<i>Atypical pattern</i>				
No Hx of CHF	16.1	34.4*	30.1	19.4
Hx of CHF	16.1	27.1	26.0	30.2*
No Hx of hypertension	10.4	33.0*	31.9	24.7
History of hypertension	11.9	20.9	37.3*	29.9

*Percentages are peak periods of symptom onset.

CHF, congestive heart failure ; Hx, history

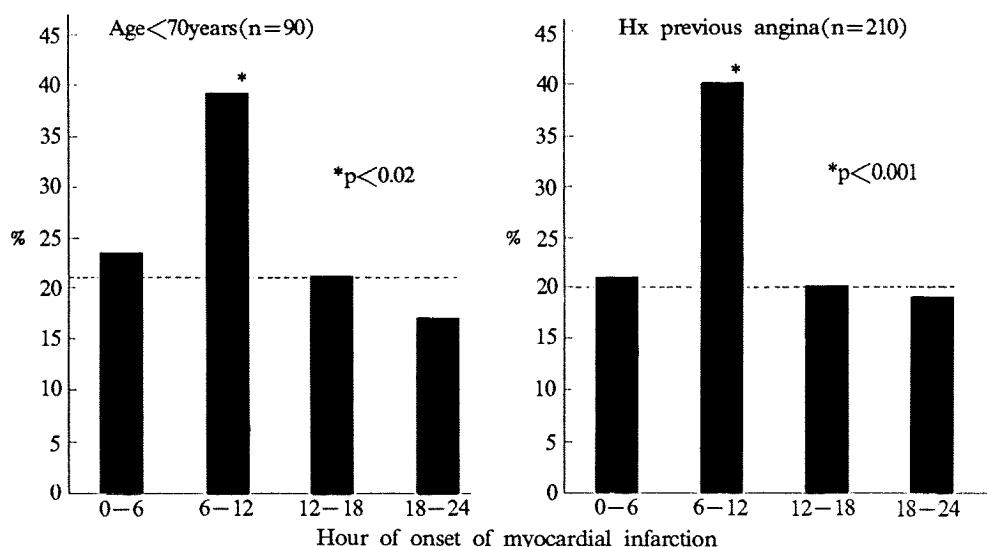


Fig. 3. Bar graphs for subgroups with one peak. Distribution of hours of symptom onset of myocardial infarction by 6-hour intervals for subgroups with late morning peak.

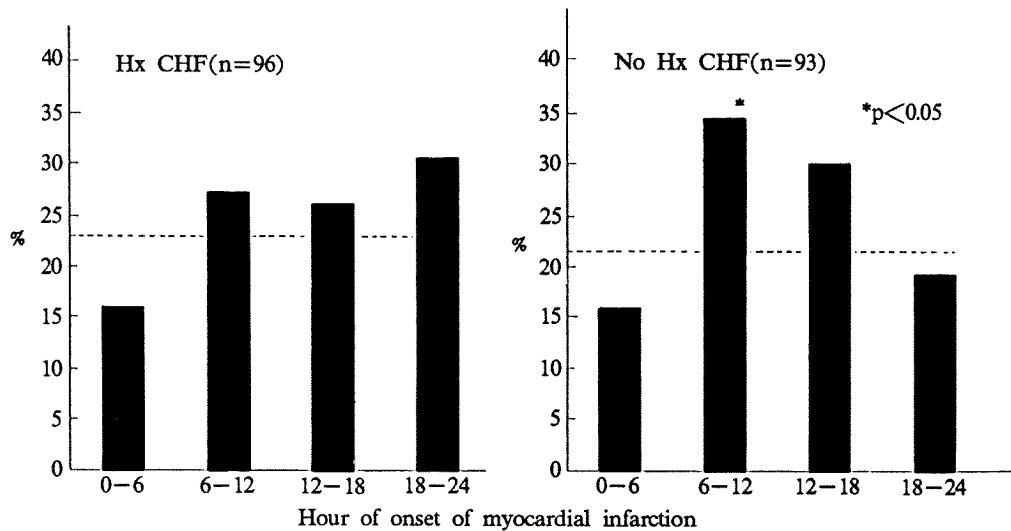


Fig. 4. Comparison of the time onset of myocardial infarction in patients with and without a history of congestive heart failure(CHF) before the onset of infarction.

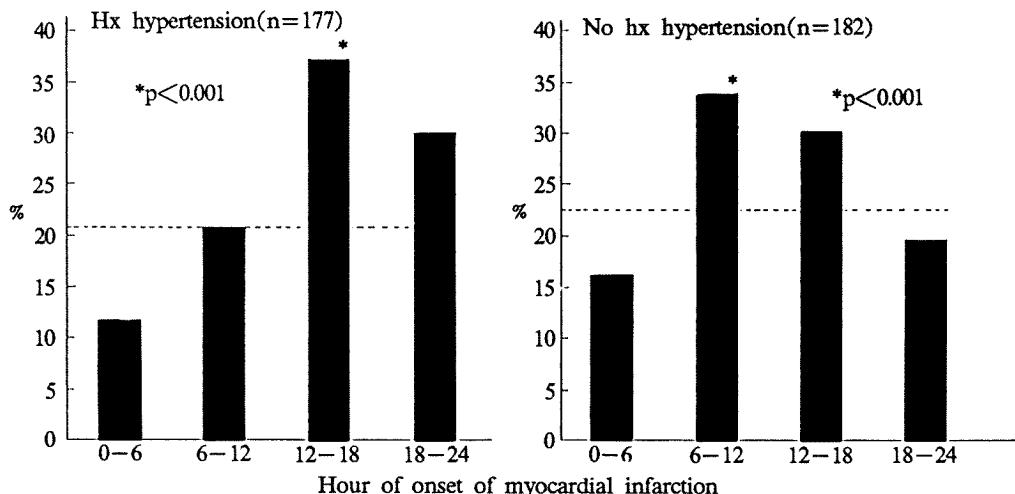


Fig. 5. Comparison of the time onset of myocardial infarction in patients with and without a history of hypertension before the onset of infarction.

였다(그림 5).

고 안

3. 요일 및 계절별 주기변동

그림 6에서와 같이 요일별 주기 변동은 수요일, 목요일, 금요일에 발병 빈도가 다른曜일에 비해 높았으며, 계절별 주기 변동은 봄에(3, 4, 5월) 발병이 다른 계절에 비해 높게 나타났다($p<0.05$, 그림 6, 7).

이제까지의 미국 및 유럽에서의 보고를 보면, 급사⁹⁾, 협심증⁷⁾, 무통성 심근 허혈^{7,17)}, 변형 협심증⁸⁾, 뇌졸증¹⁰⁾, 상실성 빈맥¹⁸⁾ 등의 많은 심혈관 질환의 발병에 있어 24시간 주기성이 있다는 것으로 알려져 있으며 심근경색증에서도 다른 심혈관 질환과 같이 24시간 주기성을 보인다는 보고^{3,19-21)}가

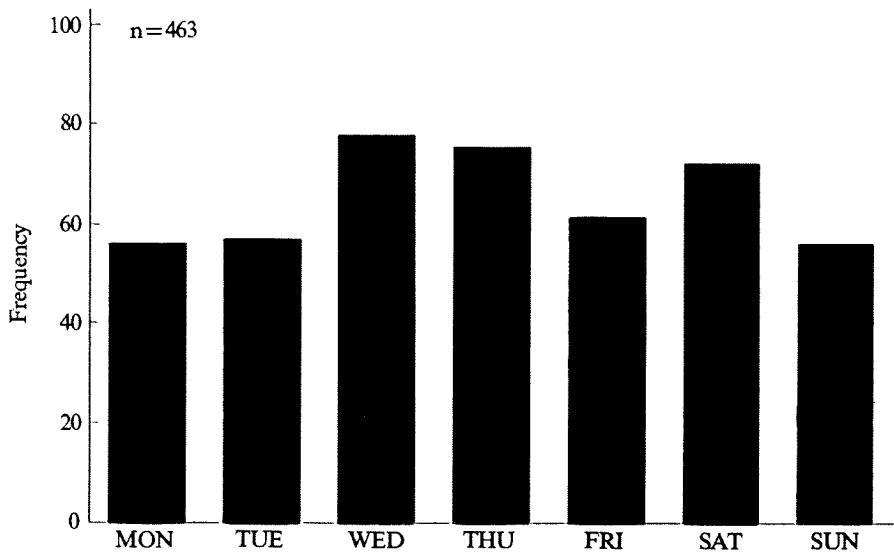


Fig. 6. Weekly frequency of onset of acute myocardial infarction.

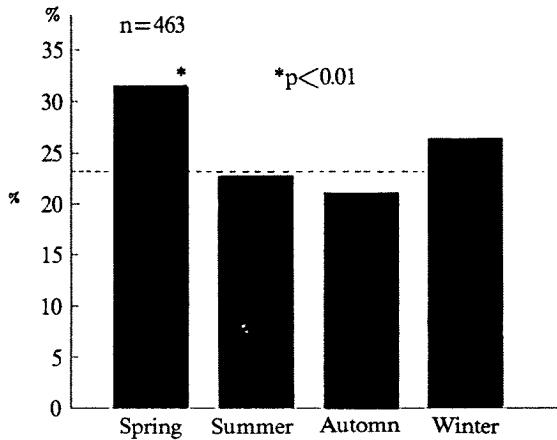


Fig. 7. Seasonal occurrence of onset of acute myocardial infarction.

있었으나 1985년 Muller 등⁴⁾이 급성심근 경색증에서도 오전 9시경을 중심으로 오전 6시에서 12시간 사이에 많이 발병한다고 보고한 이래 심근경색증의 24시간 주기 변동에 대한 관심이 고조되고 이후 여러 보고^{5,6)}들이 이와 유사한 결과를 보고 하고 있다.

또한 최근 Goldberg 등²²⁾은 기상후 1시간내에 심근경색증의 발병이 조사 대상환자중 23%나 되며 이는 시간당 발병 예상치보다 5배나 되어 아침에 심혈관계 질환의 발병이 증가되는데에 대한 여러 가지 분석이 있어 왔다.

저자들의 연구에서도 타 보고에 비해 예수가 적은 연구의 한계성은 있으나 이제까지의 보고에서와 유사한 결과를 볼 수 있었다. 즉 한국인에서도 서양인과 유사한 양상을 보이는 아침 8시경에 가장 높은 정점을 보였고 오후 8시경이 이차 정점을 보이는 양상을 알 수 있었으며 오전 6시에서 12시간 사이에 타 시간대에 비해 약 1.8배 정도 높게 발병 빈도를 보여 다른 보고들과 유사한 결과를 보였다.

심근경색증을 포함한 여러 종류의 심혈관 질환이 아침 시간대에 많이 발병하는데에 대한 이론적 배경은 여러가지가 있다. 관동맥의 동맥경화성 혈전판은 여러 생리적 상황에 노출되어 파열의 가능성을 갖고 있는데 현재까지 알려진 혈전판 파열을 촉진시키는 인자들은 다음과 같다. 기상후의 동맥압의 갑작스러운 증가로 혈전판의 파열을 조장시킬 수 있고²³⁾, 관동맥 긴장도(tone)의 증가¹⁶⁾는 관동맥 혈류를 감소 시키며, 혈중 점도의 증가²⁴⁾, 혈소판 응집능의 상승²⁵⁾, Tissue Plasminogen Activator의 부적절한 반응²⁶⁾등이 혈중 응고능을 상승시켜 혈전의 형성을 증가 시킨다. 이외에도 기상후의 교감신경계의 활성, 혈청 catecholamine치의 상승, cortisol치의 기상후 증가¹¹⁾, 기상후의 fibrinolytic activity의 감소²⁷⁾ 등이 기상과 함께 복합적으로 작용하여 죽상경화 혈전판의 파열을 조장시키며

또한 혈전의 형성을 증가시켜 관동맥 폐쇄를 촉진시키는 것으로 알려져 있다.

그러나 저녁에 나타나는 이차 정점에 대한 설명은 아직 확실치는 않으나 야간 협심증의 발병이 심박수의 감소와 앙와위에서 좌심실의 충만암의 증가로 인해 좌심실의 확장이 저녁에 심근경색의 발병과 유관할 것으로 추측²⁹⁾하고 있다. 그러나 야간의 정점은 보고자에 따라 달리 보고되고 있는데 가장 많은 예를 보고하고 있는 세계보건기구(WHO)의 1976년 보고³⁰⁾에서는 저녁 정점이 보이지 않는 것이 보고되었으나 이외 다른 많은 보고에서는 저녁 정점이 있는 것으로 보고하고 있다.^{1, 3-5)}

저자들의 연구에서도 오후 8시에서 10시 사이에 아침 정점보다는 작지만 2차 정점을 발견할 수 있었고 주기함수에 의한 통계적 분석에서도 2차 정점이 통계적으로 유의함을 알 수 있었다.

이제까지 많은 보고들이 심근경색증의 발병은 흉통의 시작 시간으로 설정하여 조사하였기 때문에 실제 심근경색의 발병시간과 이견이 있을 수 있다. 그러나 Muller 등의 보고⁴⁾에 의하면 CK-MB 효소 치에 의한 심근경색의 시작과 흉통에 의한 심근경색의 시작시간은 거의 일치하는 결과를 보여 흉통의 시작 시간으로 심근경색을 진단하는데는 무리가 없는 것으로 보인다.

비심장질환으로 24시간 주기변동을 보이는 것으로 뇌경색증과 지주막하 출혈이 있는데 Agnoli 등³¹⁾과 Tsementzis 등¹⁶⁾은 뇌경색증에서 10시에서 12시 사이에 최고 정점이 있다고 보고하였고 뇌출혈에서도 10시에서 12시 사이에 정점을 보인다고 보고하여 심근경색증의 발병과 유사한 양상을 보이고 있다.

저자들이 아직 보고치 않은 연구에서도 189명의 뇌출증환자에서 오전 7시에서 9시 사이에 가장 높은 정점을 보였고 다시 오후 7시경에 이차 정점을 보여 심근경색증의 발생 리듬과 유사한 양상을 보였다. 이런 뇌혈관 질환의 발병은 심혈관 질환과 같은 이유로 아침에 증가되는 양상을 나타내는 것으로 추정할 수 있다.

심근경색증의 발병시 임상적 특성에 따른 소군에서의 24시간 주기변동에 관한 연구는 아직 많지는 않으나 최근 여기에 대한 분석도 증가되고

있다.

임상적 특성에 따른 소군에서의 주기변동은 전체적인 양상과 같은 아침정점이 주인 전형적인 군과 저녁에 정점을 보이는 비전형적인 군으로 크게 대별할 수 있다.

Muller 등⁴⁾은 연령, 성별, 흡연유무, 협심증 유무는 그 차이에 관계없이 아침정점을 보이는 전형적 양상이었고 심근경색증의 발병전 베타차단제를 사용했던 군에서는 저녁에 최고 빈도를 보이는 비전형적 양상을 보인다고 보고하였으며 Woods 등³²⁾은 calcium길항제나 베타차단제를 사용한 군에서는 저녁의 이차정점이 더 현저해지고 아침정점이 감소되는 양상을 보인다고 보고하였고 Gilpin 등³³⁾도 심부전증, Non-Q 심근경색증이 있는 환자에서 비전형적 양상을 보인다고 보고한바 있다. 특히 임상적 특성에 따른 소군에서 24시간 주기변동을 보고한 여러 보고자^{33, 34)}에서 심부전증시 오후 6시부터 12시 사이의 저녁 정점을 많이 보고하고 있는데 이는 전술한바와 같이 야간 협심통의 발생과 같은 이유로 추정할 수 있다.

저자들의 소군에서 24시간 주기변동 조사에서 심부전증이 있었던 환자에서 오후 6시에서 12시 사이에 30.2%가 발병한 사실을 알 수 있었고, 고혈압이 있었던 환자에서는 이를 오후(12~18시)에 발병빈도가 37.3%로 유의한 차이를 보였다.

그러나 타보고³⁴⁾에서는 고혈압 환자에서 전형적 양상을 보였다고 보고하고 있다.

심혈관 질환의 24시간 주기변동은 그 치료적 적용에 큰 의미가 있다. 이미 알려진대로 베타차단제와 calcium길항제는 이러한 24시간 주기변동에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. Peter 등^{35, 36)}은 심근경색증후 급사환자에서 propranolol을 사용치 않은 군은 오전 5시에서 11시 사이에 38%의 빈도를 보였으나 propranolol을 사용한 군에서는 24%의 급사가 있었다고 보고하였고 Muller 등³⁷⁾도 유사한 보고를 한 바 있다.

Propranolol외에도 metoprolol³⁸⁾, atenolol³⁹⁾과 같이 B1-선택성이 있는 약제가 심근허혈의 빈도를 낮출 수 있다는 보고가 있으며 이런 베타차단제의 작용기전으로 혈압 및 심박수의 감소⁴⁰⁾, 혈소판의 응집능과 혈액의 응고기전의 변형^{25), catecholamine 41)}과 수용체의 변화³⁸⁾, 부정맥의 감소⁴²⁾ 등의 기

전으로 설명할 수 있다. 또한 최근에는 작용시간이 긴 calcium차단제에 의해서도 24시간 주기변동에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.

결론적으로, 이상의 검토에서 우리나라 환자에서도 심근경색증 발병시 아침에 증가되는 24시간 주기변동을 나타내었고, 앞으로는 협심증, 변형협심증 등 심근경색증의 위험이 있는 환자의 치료시 24시간 주기변동을 조정할 수 있는 치료 방침이 설정되어야 할 것으로 생각되며 임상적 특성 즉 소 그룹에 따른 24시간 주기변동에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

최근 외국의 보고에서 심근경색증이 아침에 발병빈도가 증가된다는 보고가 많다. 이에 저자들은 한국인에서도 급성심근경색의 발병에 24시간 주기변동의 양상이 있는지를 알아보고 심부전증, 고혈압, 연령, 성별, 흡연등의 인자가 주기변동에 영향을 주는지를 알아 보기위해 이 연구를 시행했다.

방 법 :

대구시내 4개 종합병원에 입원한 급성심근경색증환자 471명을 대상으로 흉통의 시작시간을 기준으로 시간당 빈도와 6시간 간격의 기당 빈도를 산출하여 검토하였고 각 임상적 특성에 따른 소군으로 분류하여 기당 빈도를 비교하였다.

결 과 :

심근경색증은 시간당 빈도에서 2개의 정점을 가진 주기변동 양상을 보였고 가장 최대빈도는 오전 8시경이었다. 각기당 빈도의 비교에서 오전 6시부터 12시 사이에 다른 시간대에 비해 1.8배 정도 높게 나타났으며($p<0.001$) 임상양상에 따른 소군에서는 나이, 성별, 사전 협심증, 흡연 유무에 관계없이 오전에 최대빈도를 보이는 전형적 양상이었으나 심부전증이 있었던 군(n=96)에서는 저녁에 최대빈도(30%)를 보였고 고혈압이 있었던 군에서 오후 12시부터 16시 사이에 최대빈도를 보이는 비전형적인 양상을 보였다.

결 론 :

본 연구에서는 한국인의 심근경색증의 발병에도 아침에 많이 발병하는 24시간 주기변동을 보였고

심부전증, 고혈압이 있었던 군에서는 변형된 주기변동 양상을 보였다.

References

- 1) DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, golden MS, Lang HT : *Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction*. *N Engl J Med* 303 : 897, 1980
- 2) Constantinides P : *Plaque fissure in human coronary thrombosis*. *J Atheroscler Res* 1 : 1, 1986
- 3) Pell S, D'Alonto CA : *Acute myocardial infarction in a large industrial population : Report of a 6-year study of 1,356 cases*. *JAMA* 185 : 831, 1963
- 4) Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, Sobel BE, Willerson JT, Braunwald E, MILIS study group : *Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction*. *N Engl J Med* 313 : 1315, 1985
- 5) Willich SN, Linderer T, Wegscheid K, Alamerky I, Schooder R and ISAM Study Group : *Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study, absence with prior beta-adrenergic blockade*. *Circulation* 80 : 853, 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, 1991
- 7) Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldmann L, Selwyn AP : *Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease*. *Circulation* 75 : 395, 1987
- 8) Waters DD, Miller D, Bouchard A, Bosch X, Theroux P : *Circadian variation in variant angina*. *Am J Cardiol* 54 : 61, 1984
- 9) Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, tofler GH, Alymer G, Klangos I, Stone PH : *Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death*. *Circulation* 75 : 131, 1987
- 10) Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, Gill SK, Beevers DG : *Diurnal variation of and activity during the onset of stroke*. *Neurosurgery* 17 : 901, 1985
- 11) Turton MR, Deegan T : *Circadian variation of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insu-*

- lin concentrations in supine subjects. Clin Chin Acta* 55 : 389, 1974
- 12) Brezinski DA, Tofler GH, Muller JE, Pohjola-Sintonen S, Willich SN, Schafer AI, Czeisler CA, William GH : *Morning increase in platelet aggregability : Association with assumption of the upright posture. Circulation* 78 : 35, 1988
 - 13) Hill L : *On rest, sleep and work and the concomitant changes in the circulation of the blood. Lancet* 795 : 1978
 - 14) Floras JS, Jones JV, Johnson JA, Brooks DE, Hassan MO, Sleight P : *Arousal and circardian rhythm of blood pressure. Clin Sci Mol Med* 55 : 3955, 1978
 - 15) Ebstein SE, Talbot TL : *Dynamic coronary tone in precipitation, exacerbation and relief of angina pectoris. Am J Cardiol* 48 : 797, 1981
 - 16) Fujita M, Franklin D : *Diurnal changes in coronary blood flow in conscious dogs. Circulation* 76 : 488, 1987
 - 17) Rocco MB, Nabel EG, Selwyn AP : *Circadian rhythm and coronary artery disease. Am J Cardiol* 59 : 13, 1987
 - 18) Kupari M, Koskinen P, Leinonen H : *Double peaking circadian variation in the occurrence of sustained supraventricular tachyarrhythmias. Am Heart J* 120 : 1364, 1990
 - 19) Master AM : *The role of effort and occupation (including physician) in coronary occlusion. JAMA* 174 : 942, 1960
 - 20) Johansson BW : *Myocardial infarction in Malmo. Acta Med Scand* 191 : 505, 1971
 - 21) Pedoe HT, Clayton D, Morris JN, Brigden W, McDonald L : *Coronary heart attack in east London. Lancet* 2 : 833, 1975
 - 22) Goldberg RJ, Brady P, Muller JE, Chen Z, Groot M, Zonnenveld P, Dalen JE : *Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 66 : 140, 1990
 - 23) Miller-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB : *Circadian variation of blood pressure. Lancet I* : 795, 1978
 - 24) Ehrly AM, Jung G : *Circadian rhythm of human blood viscosity. Biorheology* 10 : 577, 1973
 - 25) Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, Gleason RE, Williams GH, Muller J : *Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. N Eng J Med* 316 : 1514, 1987
 - 26) Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR : *Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden death, and stroke. Am J Cardiol* 62 : 635, 1988
 - 27) Rosing DB, 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, 1970
 - 28) Tofler GH, Stone PH, MacLure M : *Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS study). Am J Cardiol* 66 : 22, 1990
 - 29) Figueras J, Singh BN, Gant W, Charuzi Y, Swan HJC : *Mechanism of rest and nocturnal angina observation during continuous hemodynamic and electrocardiographic monitoring. Circulation* 59 : 955, 1979
 - 30) Myocardial infarction community registers result of a WHO international collaborative study coordinated by the regional office for Europe. : *In Public Health in Europe, No 5 Copenhagen. Regional Diffuse for Europe (World Health Organization)* 5 : 1-232, 1976
 - 31) Agnoli A, Manfredi M, Mossuto L, Princinelli A : *Rapport entre les rythmes hémorécytaux de la tension artérielle c sa pathogénie de l' insuffisance cérébrale vasculaire. Rev Neurol* 131 : 597, 1975
 - 32) Woods K, Fletcher S, Jagger C : *Modification of the circadian rhythm of onset of acute myocardial infarction by long-term antianginal treatment. Br Heart J* 68 : 458, 1992
 - 33) Gilpin EA, Hjalmarson A, Ross J : *Subgroups of patients with atypical circadian patients of symptom onset in acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 66 : 7G, 1990
 - 34) Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, Dittrich H, Henning H, Engler R, Blacky R, Smith SC, Ricou F, Ross J : *Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. Circulation* 80 : 267, 1989
 - 35) Peters RW, Muller JE, Goldstein S, Byington R, Friedman LM, for the BHAT study group : *Propranolol and the morning increase in the frequency of sudden cardiac death (BHAT study). Am J Cardiol* 63 : 1518, 1989
 - 36) Peters RW, Byington R, Arsenberg D, Friedman LM, Romhilt DW, Barker A, Laubach C, Wilner GW, Gol-

- dstein S : *Mortality in the Beta-blocker Heart Attack Trial : circumstances surrounding death.* J Chron Dis 40 : 75, 1987
- 37) Muller JE, Tofler GH, Stone PH : *Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease.* Circulation 79 : 733, 1989
- 38) Willich SN, Pohjola-Sintonen S, Bhatia SIS, Shook TL, tofier GH, Muller JE, Curtis DG, William GH, 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, 1989
- 39) Mulahy D, Keegan J, Cunningham D, Quyyumi A, Crean P, Park A, Wright C, Fox K0 : *Circadian variation of total ischemic burden and its alteration with antianginal agents.* Lancet 2 : 755, 1988
- 40) Imperi GA, Lambert CR, Coy K, Lopez L, Pepine CJ : *Effects of titrated beta blockade(metoprolol) on silent myocardial ischemia in ambulatory patients with coronary artery disease.* Am J Cardiol 60 : 519, 1987
- 41) Weksler BB, Gillich M, Pink J : *Effect of propranolol on platelet function.* Blood 49 : 185, 1977
- 42) Lichstein E, Morganroth J, Harrist R, Habble E, for the Beta-blocker Heart Attack Trial Study Group : *Effect of propranolol on ventricular arrhythmia : the Beta-blocker Heart Attack Trial experience.* Circulation 67 : 15, 1983