ISSN 2287-6170
Journal of Pain and Autonomic Disorders

REVIEW
Vol. 1, No. 1, November 2012

심장혈관계의 자율신경 조절

순천향대학교 의과대학 신경과학교실, 순천향대학교 부천병원 신경과 어지럼센터

이 태 경

Autonomic Control of Cardiovascular System

Tae-Kyeong Lee, MD, PhD

Dizziness Center, Department of Neurology, College of Medicine, Soonchunhyang University, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

ABSTRACT

The autonomic nervous system plays a critical role in regulating the cardiovascular responses to changing internal and external environment. This integrated control of the circulatory system results from the autonomic regulation of vasomotor tone and cardiac function through parasympathetic and sympathetic divisions. Moreover, autonomic nervous system influences on the systemic volume and the peripheral resistance by modulating the release of certain peptide hormones. The central autonomic network is also of importance in harmonizing the diverse inputs from throughout the body and in transmission of efferent activity to the heart and peripheral resistance vessels. Baroreflexes have an important role in maintaining cardiovascular homeostasis by autonomic system. Impairment or derangement of this reflex can result in serious threatens such as orthostatic intolerance and neurocardiogenic syncope. Understanding of autonomic regulation of cardiovascular system is helpful in managing various neurological and medical diseases.

(J Pain Auton Disord 2012;1:13-18)

KEYWORDS Autonomic, Cardiovascular system, Baroreflex

서 론

자율신경계는 신체 내외부의 변화에 대해 항상성(homeostasis)이 위협받는 것을 방지하기 위해서 심혈관계를 끊임없이 조절하고 있다. 혈압과 맥박의 동요를 막는 것은 여러 반사적, 내분비적 작용에 의하여 이루어지는데, 궁극적으로는 뇌를 포함한 중요장기로 가는 혈류를 유지하는 것이 목적이다. 자율신경계는 교감신경과 부교감신경을 통해 심장과 혈관을 조절함으로써 심혈관계의 안정성을 유지하는데, 뇌간을 포함한 중추신경계는 신체의 다양한 곳으로부터 오는 구심신호를 통합하여 적절한 반응을 유도한다. 심혈관계의 자율신경조절에 가장 중요한 역할을 담당하는 것은 압수용기반사(baroreflex)로서 순간적인 혈압의 동요를 안정시키며, 혈액량의 변동에 대해서도 펩타이드호르몬(peptide hormone)을 분비하도록 함으로써 관여한다. 압수용기반사의 이상은 기립불내증(orthostatic intolerance), 신심장인성실신경(neurocardiogenic syncope)과

Received: June 24, 2012 / Revised: June 24, 2012 / Accepted: June 24, 2012

Address for correspondence: Tae-Kyeong Lee, MD, PhD
Department of Neurology, College of Medicine, Soonchunhyang University, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 1174 Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-763, Korea
Tel: +82-32-621-5220, Fax: +82-32-621-5018, E-mail: xorudoc@schmc.ac.kr

같은 문제를 야기할 수 있다. 본 고에서는 자율신경계에 의한 심혈관계 조절에 대한 이해를 돕기 위해 심장조절, 압수용기반사, 호흡과 심혈관계의 관계로 나누어 해부생리학적 관점으로 기술하였다.

1. 심장에 대한 자율신경계 조절

심장의 자율신경계 조절은 연수의 미주신경핵인 모호핵(ambigus nucleus)과 배측미주신경운동핵(dorsal motor nucleus of vagus)으로부터 유래된 미주신경에 의한 부교감신경지배와 상부흉추의 중간외측척수(intermediolateral column)에서 유래된 교감신경에 의한 긴장성 신경지배를 동시에 받고 있다(Fig. 1).[1] 부교감신경지배는 미주신경의 긴 경로를 통해 심장의 심근세포(cardiac myocyte)로 구성된 동심방결절(sinoatrial node)과 방실결절(atrioventricular node) 근처의 작은 신경절(ganglion)들에 연결된다. 신경절이전섬유(preganglionic fiber)인 미주신경이 아세틸콜린을 분비하면 심장의 작은 부교감신경절의 니코틴수용체(nocotinic receptor)에 결합하여 짧은 신경절이후섬유(postganglionic fiber)를 통해 다시 아세틸콜린을 분비하게 된다. 신경절이후섬유에서 분비된 아세틸콜린은 동심방결절과 방실결절에 있는 무스카린수용체(muscarinic receptor)에 결합함으로써 심장을 느리게 뛰도록 하는 음성심박동수변동(negative chronotropy), 심장수축을 약하게 하는

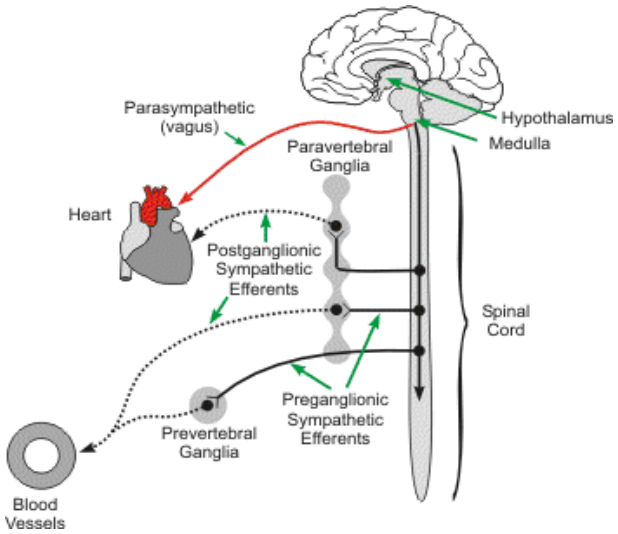

Figure 1. Anatomy of the autonomic nervous systemand its control of the heart.

음성수축력(negative inotropy), 전도를 느리게 하는 음성전도영향(negative dromotropy), 심근의 확장을 더디게 하는 음성확장률(negative lusitropy)로 작용한다. 부교감신경계의 일반적 작용이 휴식을 취하거나 에너지를 충전하는 역할을 하므로 인간에서 휴식을 취할 때는 미주신경긴장도가 증가하여 심박수가 분당 약 70회 이하가 된다.

한편, 교감신경은 흉추의 척수옆신경절(paravertebral ganglion)과 연결된 짧은 신경절이전섬유를 통해 아세틸콜린을 분비하고, 척수옆신경절의 니코틴수용체에 결합하여 신경절이후섬유를 자극하여 동심방결절과 방실결절에 연접하고 있는 긴 아드레날린원심섬유(adrenergic efferent fiber)를 통해 노르에피네프린(norepinephrine)을 분비하게 하여 이것이 베타-아드레날린수용체(β-adrenergic receptor)에 결합함으로써 심박동수를 빠르게(positive chronotropic), 수축을 강하게(positive inotropy), 전도를 빠르게(positive dromotropy), 심근의 확장을 원활하게(positive lusitropy)하는 역할을 한다. 이 같은 작용을 통해 교감신경계는 부교감신경계와는 다르게 심박수를 분당 약 200회까지 올리게 한다. 이와 같이 교감신경계와 부교감신경계는 서로 반대의 역할을 하지만 이들이 동시에 작용하는 것이 아니라 내적, 또는 외적 자극에 대한 반응에 따라 한 쪽이 억제되면서 다른 한 쪽이 자극되는 식으로 작용한다. 즉, 휴식을 취하고 있을 때는 부교감신경이 우세한데, 이는 무스카린수용체 억제제(muscarinic receptor antagonist)인 아트로핀과 베타-아드레날린수용체 억제제인 프로프라놀롤(propranolol)을 이용한 실험으로 증명되었다. 휴식을 취하고 있을 때 인체에 아트로핀(0.04 mg/kg)을 투입하였더니, 부교감신경계가 억제되어 심박수는 분당 110회까지 증가되었고, 프로프라놀롤을 투입하였더니 약 50회 까지만 감소되었다. 또한, 두 가지 약물을 동시에 투입하게 되면 심박동이 약 100회 정도에서 왔다 갔다 하므로 약 100회 정도의 심박수가 심장고유의 박동수(intrinsic heart rate)이며, 휴식을 취하고 있을 때는 부교감신경계가 더 우세하여 심장고유의 박동수를 조절하고 있는 것이라 하였다.[2] 흥분하거나 운동을 시작할 경우 부교감 신경이 억제되면서 교감신경이 활성화 되는 과정을 거치며, 다시 안정상태로 갈 때는 반대로 교감신경의 활성이 감소하고 부교감신경의 활성화되는 과정을 거친다.[3] 우심방에 있는 동방결절은 특별한 심근세포(cardiac myocytes)로서 자동적으로 리듬을 형성하여 후하측 심방사이막(interatrial septum)에

위치한 동방결절로 신호를 보내게 되고 동방결절에서 좌우측 심실사이막(interventricular septum)에서 심첨부(cardiac apex)까지 뻗어 있는 히스다발(His bundle)을 통해 심장전도근육세포섬유(Purkinje fiber)를 흥분시킴으로써 심장을 수축하게 한다. 이러한 심장 고유의 전도시스템에 대한 자율신경의 영향은 주로 동방결절에 작용하게 되는데, 부교감신경의 활성화로 동방결절에 있는 신경절에서 아세틸콜린이 분비되면 동방결절의 무스카린수용체에 결합하여 심장근육세포의 탈분극(depolarization)을 느리게 하고 동시에 교감신경절후신경섬유에서 노르에피네프린이 분비되는 것을 억제한다.[4]

2. 압수용기반사(baroreflexes)

혈압 또는 혈액량의 변화는 압수용기에 의해 감지되어 자율신경에 의한 심혈관계조절이 시작된다. 압수용기반사에는 두 가지 종류의 압수용기반사가 작용하는데 경동맥동(carotid sinus)과 대동맥궁(aortic arch)에 있는 동맥압수용체(arterial baroreceptor)에 의한 반사와 폐심장압수용체(cardiopulmonary baroreceptor)에 의한 반사가 그것이다(Fig. 2).[1,5] 대동맥궁과 경동맥동에는 혈압의 변화에 민감하게 작용하는 기계적수용체(mechanoreceptor)가 있어 동맥압이 높으면 활동이 증가

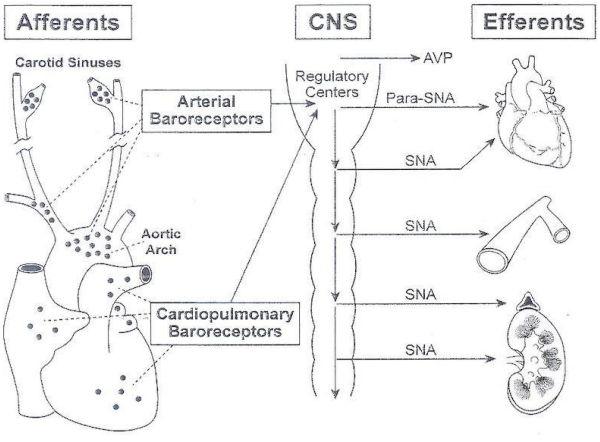

Figure 2. Location of barorecptors and neural pathways mediating baroreflex responses. Arterial baroreceptro afferents innervated carotid sinuses, arotic arch and the right carotid artery-right subclavian artery juncture. Cardiopulmonary baroreceptors innervated veno-atrial juncture, atria, ventricles, and pulmonary vasculature. The baroreflexes modulate parasympathetic nerve activity (paraSNA) and sympathetic nerve activity (SNA) to numerous organ systems and vasopressin (AVH) release. Adapted from reference.

하고, 낮으면 활동이 감소하여 음성되먹이기 기전에 의해 신속하게 혈압의 변동에 대처하도록 한다. 한편, 심장, 대정맥(vena cava), 폐혈관계에는 폐심장압수용체가 있어 흉곽내 혈류량의 변화에 따라 작용하므로 다른 말로 혈량수용체(volume receptor) 또는 저압력압수용체(low-pressure baroreceptor)라고도 한다. 대동맥궁에 있는 압력수용체의 신경세포체는 추체신경절(petrosal ganglion)에 존재하고 미주신경의 구심성분으로서 고립로핵(nucleus tractus solitaries, NTS)으로 신호를 전달한다. 경동맥동을 지배하는 신경세포체는 결절신경절(nodose ganglion)에 있고 설인신경의 구심성분으로서 고립로핵에 전달된다. 고립로핵은 심혈관계, 호흡계, 그리고 다른 내장성분으로부터 오는 구심성 신호를 받아서 부교감신경계와 교감신경계의 긴장성 활동에 영향을 미친다. 고립로핵은 하부 연수의 [6]미측복외측연수(caudal ventrolateral medulla, CVLM), 모호핵, 배측미주운동핵, 시상 등으로 신호를 보낸다. CVLM은 문측복외측연수(rostral ventrolateral medulla, RVLM)를 긴장성으로 억제하고 있다가 혈압의 변동에 대해 RVLM이 작용하도록 하는데, RVLM은 교감신경계에 의한 혈관조절의 중심으로서 흉추의 중간외측척수(intermediolateral column)로 원심성 교감신경신호(sympathetic efferents)를 보내 여기에서 신경절이전섬유(preganglionic fiber)가 흉추신경절을 통해 나온다(Fig. 3).[5] 심박동과 심박출량은 교감신경성 신호에 의해서는 증가되고, 부교감신경성 신호에 대해서는 감소되는 긴장성 지배(tonic innervation)를 받고 있다. 뇌간에서 심장으로 보내지는 부교감신경의 원심섬유는 미주신경을 따라 나오고, 교감신경의 원심섬유는 RVLM에서 나오게 된다. 경동맥동과 대동맥궁에서 전신혈압의 감소가 감지되어 고립로핵으로 전달되면 부교감신경계와 교감신경계로 보내지는 긴장성 활동이 감소하게 되고, 평소 긴장성 흥분신호를 보내던 미주신경성 부교감신경계에 대해서는 흥분성 활동이 감소하게 되어 부교감 신경에 의하여 억제되고 있던 심장의 동심방결절(sinoatrial node)을 풀어서 심박출량과 맥박을 증가시키는 방향으로 작용하게 하고, 평소 긴장성 억제를 하고 있던 RVLM에 대해서는 탈억제(disinhibitory) 효과를 나타내게 하여 교감신경에 의한 골격근 혈관의 긴장도를 증가시켜 말초혈관의 저항성이 커지도록 함으로써 혈압을 올린다. RVLM이 탈억제 되는 기전은 다음과 같다. RVLM은 평소 미측복외측연수(caudal ventrolateral medulla, CVLM)에 의해 억제되고 있는데,

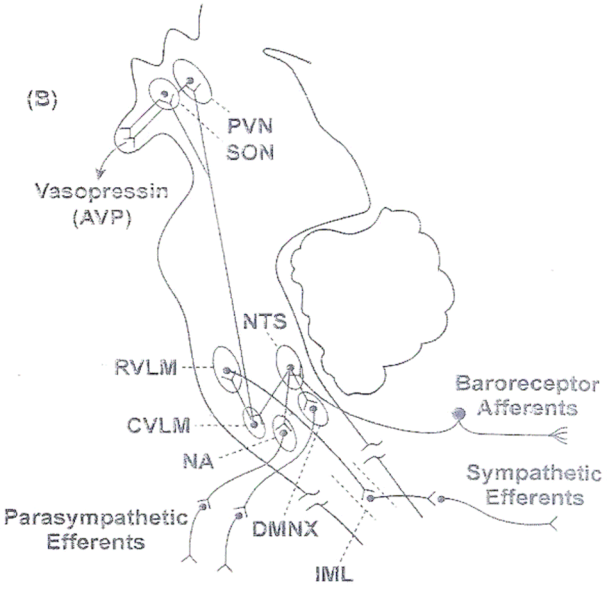

Figure 3. major nuclei involved in baroreflex control. Increases in BP and baroreceptor activity activate excitatory neural projections from nucleus tractus solitaries (NTS) to preganglionic parasympathetic neurons in nucleus ambigus (NA) and dorsal motor nucleus of vagus (DMNX) resulting in increases in parasympathetic nerve activity and decreases in HR. activation of excitatory projections from NTSto caudal ventrolateral medulla (CVLM) causes subsequent inhibition of premotor sympathetic neurons in rostral ventrolateral medulla (RVLM) that project to preganglionic sympathetic neurons in the intermediolateral (IML) column of the thoracolumbar spinal cord. Increased baroreceptor activity also inhibits secretion of AVP from magnocelluar neurons in paraventricular nucleus (PVN) and supraoptic nucleus (SON) of hypothalamus. Adapted from reference

CVLM은 고립로핵에 의해 긴장성 흥분신호를 받고 있다. 고립로핵으로부터 오는 긴장성 신호가 감소하게 되면 CVLM의 긴장도가 감소하면서 RVLM이 탈억제 되는 것이다.

동맥압의 증가에 의해 압수용기반사가 유발되어 심장, 혈관, 호르몬분비 등에 미치는 영향을 반응을 도식적으로 표현하면 그림 4와 같다.[5]

경동맥동과 대동맥궁에 있는 기계적 압수용체는 압력에 의해 반응하지만 혈압에 대해 직접적으로 반응하기 보다는 혈관벽에 있는 수용기의 기계적 변성(mechanical deformation)에 대해 반응한다. 따라서, 노화, 동맥경화, 만성고혈압과 같은 상황에서는 압수용기반사의 민감도가 감소할 수 있다. 또한, 평균동맥압의 급격한 변동에 대해서는 반응성이 증가하지만 평균동맥압의 지속적인 증가상태에서는 압수용기의 반

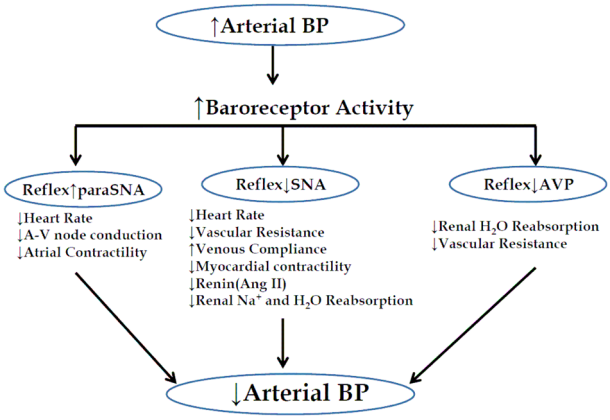

Figure 4. Effector mechanisms mediating reflex reponses to increases in barorecptor acitivity. Increases in arterial BP and barorecptor activity increase parasympathetic acitivity (paraSNA), decrease sympathetic activity (SNA), and inhibit release of AVP leading to an array of cardiovascular, humoral and renal responses. Decreases in arterial BP evoke directionally opposite reflex responses. A-V node, atrio-ventricular node; Ang II, angiotensin II; H_2O, water. Adapted from reference

응성이 감소한다. 또한, 혈압상승 후에 혈압이 감소하게 될 때 압수용체 활동은 흥분 후 감소현상(post-excitatory depression, PED)을 보인다. 이러한 지속적인 혈압의 변화에 대한 압수용기적응(baroreceptor adaptation)은 혈압-압수용기 반응의 관계를 재설정하여 지속적인 고혈압에 대해서는 혈압과 맥박을 떨어뜨리는 반응을 하지 않게 되지만 압수용기의 반응성은 유지됨으로써 순간적인 혈압의 변동에 대해서는 반응을 하게 한다. 이러한 압수용기적응은 중추자율신경계에 대해 조절되는 것으로 보인다.[7,8]

한편, 정맥성 수용체에 의한 압수용기반사는 중심정맥압(central venous pressure)의 감소에 대하여 작용하므로 혈류량의 감소가 가장 큰 자극이다. 폐와 심장에 있는 수용체가 자극되면 동맥성 수용체와 같은 경로를 통해 심장의 부교감성 원심신경과 사지동맥의 교감신경성 반응을 일으킨다.

압수용기반사에서 주된 신경전달물질은 노르에피네프린으로서 순간 순간 변화하는 혈압에 대해 소동맥의 긴장도를 조절한다.[9] 이에 반해 지속적 기립성 스트레스에 대해서는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 작용한다. 신장의 사구체 옆기구(juxtaglomerular appratus)에서 관류의 변화가 감지되면 레닌이 분비되고, 차례로 안지오텐신과 알도스테론이 분비되어 소디움의 농도를 높이며 체액량이 증가한다. 그 외

에 항이뇨호르몬의 분비도 체액량의 저하와 고농도에 대해 반응하여 분비되는데, 정상인에서는 그 역할이 미미하지만, 노인에서와 심한 기립저혈압 환자에서는 매우 중요한 역할을 하며, 기립저혈압 환자에서 오전에는 심하지만 주간에 증상이 심하지 않은 것은 항이뇨호르몬의 작용이 도움을 주기 때문이다. 레닌에 의한 혈압의 조절 기전은 자율신경계 이상에 의해서는 별로 영향을 받지 않지만 항이뇨호르몬은 뇌의 도파민과 오피오이드 수용체에 작용하므로 다발신경계위축증(MSA)의 경우 항이뇨호르몬의 작용에 장애가 있으나, 말초성 자율신경병에서는 반응이 정상적이다.[10]

3. 호흡과 심혈관계조절의 관계

호흡은 호흡과 관련된 근육들의 시간적-공간적 협동운동에 의해 이루어지는 신체의 산소교환 작용이다. 호흡근은 폐의 팽창과 수축, 흡기와 호기를 일으키는 펌프근육(횡경막, 복근, 늑간근)과 상기도를 열고 닫는 근육(구강인두, 후두근 등)으로 구성된다. 각 호흡근은 서로 조화를 이루며 신호를 보내는 신경원들에 의해 작동되는데, 연수에 모여있는 호흡신경원들이 그 주된 역할을 하며, 이 곳을 호흡중추(respiratory center)라고 한다. 호흡중추는 각 부위에서 오는 기계적, 화학적, 신호를 통합하여 자동호흡의 리듬을 만든다.[11]

호흡중추의 해부학적 위치는 연수의 배내측(dorsomedial)과 복외측(ventrolateral)에 상하로 길게 형성되어 있는 망상체(reticular formation) 부위이며, 이중 고립핵의 복외측과 붙어 있는 부분을 배측호흡군(dorsal respiratory group, DRG)이라 하고, 연수의 복외측에 있는 부분을 복측호흡군(ventral respiratory group, VRG)이라고 한다. 복측 호흡군은 다시 세부위로 나뉘는데, 맨 위쪽은 후안면핵(retrofacial nucleus)과 연관된 Bötzinger complex, 중간은 모호핵과 연관된 문측외측호흡군(rostral ventral respiratory group, rVRG), 맨 아래쪽은 후모호핵(retroambiguus nucleus)과 연관된 미측외측호흡군(caudal ventral respiratory group, cVRG)으로 구성되어 있다.[12] 각각의 호흡중추는 각 부위마다 흡기 및 호기의 기능이 구분되어 있고, 고유척수로(propriospinal pathway)에 의해 서로 연결되어 호흡의 리듬을 만들어 구척수로(bulbospinal pathway)를 통하여 척수의 호흡운동 신경원으로 신호를 보낸다.[13]

운동은 신체의 산소 요구량을 증가시키고, 호흡의 변화에 의해 심장 순환계가 반응한다는 것은 운동 및 체위 변동의 초기에 자율신경계에 의한 호흡근의 조절이 필요하다는 것을 의미한다. 신체의 움직임은 폐포호흡(alveolar ventilation)에는 별로 영향을 미치지 않으나, 호흡근육의 기계적 견인, 즉, 횡경막, 복부근육의 움직임, 긴장도 등에 변화를 초래하여 호흡을 저해할 수 있다. 사지 동물에서 두위거상(nose-up tilt)을 시키거나 사람이 누워있던 자세에서 일어나게 되면 횡격막이 복강 쪽으로 하강하게 되고 복부근육이 이완되어 정맥환류(venous return)를 떨어뜨려서 기립성 저혈압을 더욱 심화시킬 수 있다. 이때 중력의 작용에 대하여 원활한 호흡이 유지되기 위해서는 횡격막 근육과 복근의 활동성이 증가하여야 된다.[14]

자율신경계는 교감신경계와 부교감신경계 모두 호흡계와 밀접한 관계가 있으며, 특히, 심혈관계와 호흡기계는 외부환경과 신체조직간의 산소이용이라는 측면에서 상호작용을 통하여 협조를 하여야 한다. 호흡의 변화는 심박출량과 심박동수의 변화를 일으키는데, 흡기시에는 증가하고 호기시에는 감소한다. 이러한 호흡에 의한 심박동수의 변화를 호흡동성부정맥(respiratory sinus arrhythmia, RSA)라고 하는데,[15] 이러한 작용은 모호핵에 있는 심장억제성 전신경원(preganglionic

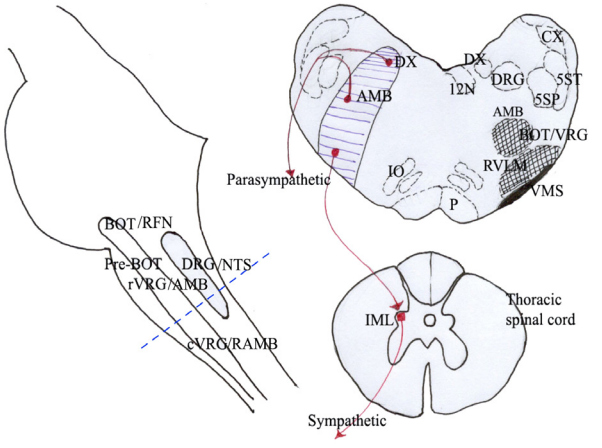

Figure 5. Coupling of the respiratory and cardiovascular system in the brainstem. AMB, ambiguus nucleus; BOT, Bötzinger complex; RFN, retrofacial nucleus; CX, external cuneate nucleus; DRG, dorsal respiratory group; NTS, nucleus tractus solitarius; DX, dorsal motor nucleus of vagus; IML, intermediolatera column; IO, inferior olivary nucleus; Pre-BOT, pre-Bötzinger complex; cVRG, caudal ventral respiratory group; RAMB, retroambiguus nucleus; rVRG, rostral ventral respiratory group; RVLM, cardiovascular area of rostral ventrolateral medulla.

cardioinhibitory neuron)과 문측배외측연수에 있는 교감신경흥분성 신경원(sympathoexcitatory neuron)의 활동에 의해 이루어진다. 심장의 교감신경활동은 흡기 말에 증가하고 심장의 미주신경활동은 호기 초에 증가한다.[16,17] 문측복외측연수는 주된 호흡신경원인 Bötzinger complex 와 복측호흡군과 밀접하게 위치하여 심혈관계-호흡기계의 통합에 있어 주된 장소로 생각된다(Fig. 5).[18] RAS는 여러 심혈관계 질환에서 없어지거나 줄어들 수 있어 심혈관계 건강상태를 반영하기도 한다.[19]

REFERENCES

1. Sinoway LI, Drew RC. Autonomic control of the heart. In: *Premier on the autonomic nervous system*. 3rd ed. Elsevier, 2012;177-180.
2. Katona PG, McLean M, Dighton DH, Guz A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *J Appl Physiol* 1982;52:1652-1657.
3. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256:132-141.
4. Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, et al. Beta-blocker therapy in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators. *Am J Cardiol* 1994;74:674-680.
5. Chapleau MW. Baroreceptor reflexes. In: *Premier on the autonomic nervous system*. 3rd ed. Elsevier, 2012;161-165.
6. Boscan P, Pickering AE, Paton JF. The nucleus of the solitary tract: an integrating station for nociceptive and cardiorespiratory afferents. *Experiment Physiol* 2002;87:259-266.
7. Brooks VL, Sved AF. Pressure to change? Re-evaluating the role of baroreceptors in the long-term control of arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R815-8.
8. Korner PI. Baroreceptor resetting and other determinants of baroreflex properties in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1989;15:45-64.
9. Shannon JR, Jordan J, Black BK, Costa F, Robertson D. Uncoupling of the baroreflex by N(N)-cholinergic blockade in dissecting the components of cardiovascular regulation. *Hypertension* 1998;32:101-107.
10. EE B. Central control of homeostasis and adaptation: Elsevier, 2006.
11. Gordievskaya NA, Kireeva N. Involvement of reticular neurons of the cat medulla oblongata in the integrative activity of the respiratory center. *Neurosc Behav Physiol* 1999;29:327-332.
12. Song G, Li Q, Lu M. Roles of the Bötzinger complex in the formation of respiratory rhythm. *Adv Exp Med Biol* 2001;499:153-157.
13. de Castro D, Lipski J, Kanjhan R. Electrophysiological study of dorsal respiratory neurons in the medulla oblongata of the rat. *Brain Res* 1994;639:49-56.
14. Hodges PW, Gandevia SC, Richardson CA. Contractions of specific abdominal muscles in postural tasks are affected by respiratory maneuvers. *J Appl Physiol* 1997;83:753-760.
15. Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation* 1996;94:842-847.
16. Paton JF, Boscan P, Pickering AE, Nalivaiko E. The yin and yang of cardiac autonomic control: vago-sympathetic interactions revisited. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;49:555-565.
17. McAllen RM, Spyer KM. The baroreceptor input to cardiac vagal motoneurones. *J Physiol* 1978;282:365-374.
18. Habler HJ, Janig W, Michaelis M. Respiratory modulation in the activity of sympathetic neurones. *Prog Neurobiol* 1994;43:567-606.
19. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-484.