

자궁내 성장제한의 원인에 따른 태아심박수 자율신경조율 및 불안정성 이상의 차이

한양대학교 의과대학 소아과학교실,¹ 한림대학교 의과대학 소아과학교실,²
성균관대학교 의과대학 산부인과학교실³

조현정¹ · 김창렬¹ · 김남수¹ · 염명걸¹ · 박은영² · 김종화³

The Different Abnormalities of Autonomic Nervous Modulation and Instability of Fetal Heart Rate According to Different Etiologies of Intrauterine Growth Restriction

Hyun Jung Cho, M.D.¹, Chang-Ryul Kim, M.D.¹, Nam-Soo Kim, M.D.¹,
Myung-Kul Yum, M.D.¹, Eun-Young Park, M.D.² and Jong-Hwa Kim, M.D.³

¹Department of Pediatric Cardiology, Hanyang University School of Medicine, Seoul, ²Department of Pediatrics, Hanlym University College of Medicine, Seoul, ³Department of Obstetrics and Gynaecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The purpose of this study was to examine whether the different etiologies of intrauterine growth restriction (IUGR) produce different autonomic nervous modulation and instability of the fetal heart rate (FHR) regulation. **Subjects and Methods :** We investigated the frequency-domain variability and instability in the FHR from 150 uneventful pregnancies (control group), 47 pregnancies with idiopathic IUGR (iIUGR group) and 48 with IUGR associated with severe pre-eclampsia of the mother (PEIUGR group). The FHR was analyzed for the power spectrum and very short-term intermittency (C_{1a}), which are used to quantify the instability in FHR. **Results :** Compared to the control group, the iIUGR group showed significantly increased low- and high-frequency powers (LFP and HFP, respectively). In contrast, the PEIUGR group showed significantly decreased LFP and LFP/HFP ratio, but significantly increased C_{1a} compared to the control and iIUGR groups. **Conclusion :** The IUGR of an idiopathic cause produces abnormally increased the autonomic modulation of the FHR. In contrast, the IUGR due to pre-eclampsia abnormally decreased the autonomic modulation in the low-frequency range, but increased the instability of the fetal heart rate regulation. (Korean Circulation J 2005; 35:547-552)

KEY WORDS : Pre-eclampsia ; Intrauterine growth retardation ; Autonomic nervous system ; Fetal heart rate.

서론

자궁내 성장제한(intrauterine growth restriction, IUGR) 태아는 주산기에서의 사망률 및 이환률 증가를 가져온다. 뿐

만 아니라 IUGR이 성인기에서 고혈압 등의 성인 심혈관계 질환의 발생 확률이 높다는 사실은 대규모 역학 연구들에서 증명된 바 있다.¹⁾²⁾ IUGR은 태아의 신체적 성장 지연을 가져올 뿐만 아니라 혈액학적 이상을 초래하고,³⁻⁶⁾ 태아의 혈류 재분배와 같은 비정상적인 심혈관 조절을 작동하여 태아로 하여금 혈액학적 이상을 극복하여 생존할 수 있게 한다. 그러나, 자궁 내에서의 이러한 비정상적인 조절은 심혈관계와 그 조절계의 비정상적인 형성 및 발달을 초래할 가능성이 많아지며 이것이 태내발육제한이 있었던 성인에서 고혈압 등 성인 심혈관계 질환 발생의 빈도가 증가하는 이

논문접수일 : 2005년 3월 4일
심사완료일 : 2005년 5월 23일
교신저자 : 염명걸, 471-701 경기도 구리시 교문동 249-1
한양대학교 의과대학 소아과학교실
전화 : (031) 560-2252 · 전송 : (031) 557-6564
E-mail : mkyumm@hanyang.ac.kr

유가 될 수 있다. 따라서 IUGR 태아에서 향후 심혈관계 질환 발생에 대한 조기 대처를 위해서는 IUGR 태아에서 발생하는 자궁내 심혈관계 조절의 비정상적 특성을 자세히 연구할 필요가 있다.

인간에서 IUGR은 동일한 원인에 의해 발생하지 않는다. IUGR의 가장 흔한 두 가지 원인은 원인을 알 수 없는 특발성(idiopathic)과 전자간증(preeclampsia)을 들 수 있다.^{7,8)} 전자간증과 연관된 성장 제한은 특발성 성장 제한과 비교하여 볼 때 주산기 사망률과 이환률을 더 크게 증가시킨다.⁹⁻¹¹⁾ 뿐만 아니라 순환계 조절에도 직접적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.^{12,13)} 따라서 IUGR의 다른 원인(즉 특발성과 전자간증)에 따라 자궁내 심혈관계 조절에 차이를 보일 것이고 이는 미래의 성인 고혈압 등의 성인 심혈관 질환의 위험도도 달라질 수 있으리라는 가정을 세울 수 있다. 본 연구의 목적은 이 두 가지 다른 원인, 즉 특발성과 전자간증에 의해 발생한 IUGR 태아에서 태아심박수(fetal heart rate: FHR)의 자율신경조율과 FHR 조절의 불안정성의 비정상성의 차이를 조사하는 데에 있다. 자율신경조율의 크기는 파워스펙트럼 분석(power spectral analysis)으로, 불안정성의 크기는 초단기간혈성분석(analysis of very short-term intermittency)을 이용하였다.¹⁴⁾

대상 및 방법

대 상

삼성 의료원과 인하 대학 병원에서 정기적인 추적 관찰을 받았던 모든 임신부의 태아 심박수 자료를 후향적으로 재검토하여 재태기간 31주에서 42주까지의 IUGR 태아 95명을 대상으로 본 연구를 수행하였다. 재태연령은 최종 월경기와 초음파 날짜로 계산되었으며, 자궁내 성장제한은 재태연령에 비해 출생 체중 10 백분위수 미만인 경우로 정의하였다.

모체는 심혈관계 질환이나 신장 질환, 당뇨를 앓은 적이 없으면서 흡연, 음주, 약물 복용의 과거력이 없는 여성을 대상으로 하였다. 태아는 쌍생아가 아닌, 태아 기형과 선천성 감염이 없는 태아를 선별하였다. 이들 중 IUGR의 원인이 특발성(idiopathic)이었던 자궁내 성장제한군(iIUGR군)이 47명, 전자간증(preeclampsia)에 의한 자궁내 성장제한군(PEI-UGR군)은 48명이었다. 이들 태아의 재태 연령에 맞추어 건강한 태아 150명을 대조군(control group)으로 포함하였다. 전자간증은 재태 기간 20주 후 임신에 의해 발생된 경우로, 2회 이상에서 수축기 혈압 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압 90 mmHg 이상이면 지속성 단백뇨가 24시간동안 300 mg 이상 또는 시험지붕(reagent strip)에서 1+으로 나온 경우로 정의하였다. 중증 전자간증은 다음 중 한가지 이상을 포함한 전자간증으로 정의하였다. 1) 수축기 혈압 160

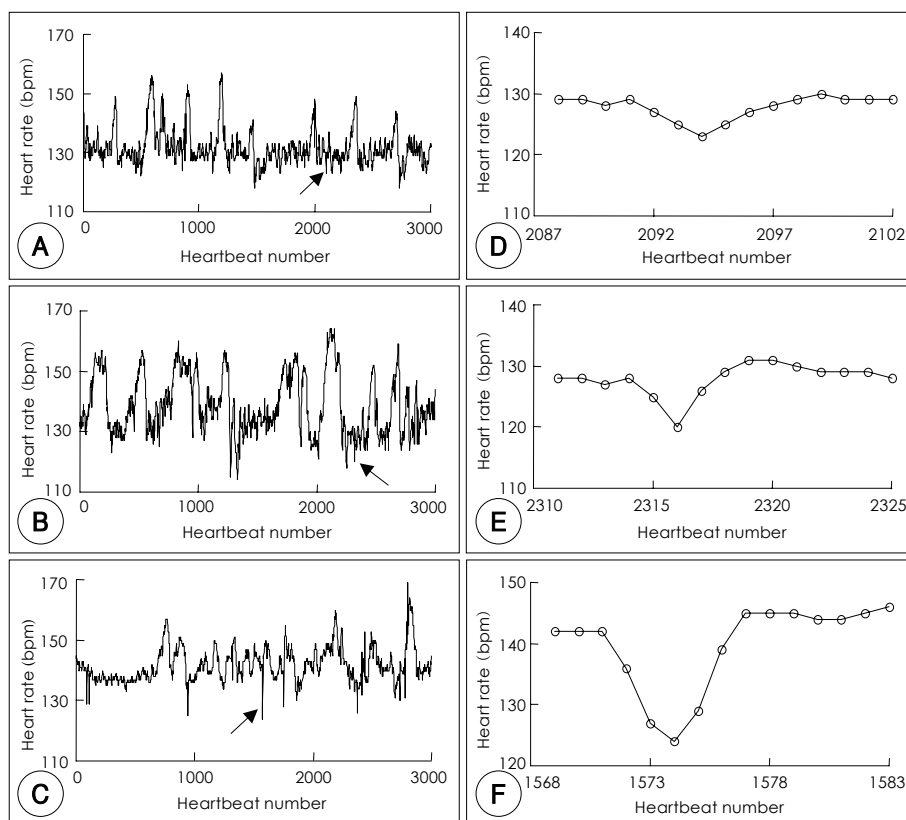


Fig. 1. A, B, C: sample heart rate time series of a normal fetus (A), a fetus from iIUGR (idiopathic intrauterine growth restriction) group (B), and a fetus from PEIUGR (intrauterine growth restriction affected by preeclampsia) group (C). Each arrow indicates a representative episode of fetal heart rates instability. D, E, F: the enlarged plot of the episode which is indicated by each arrow in A, B, C, respectively. See results section.

mmHg 이상이거나 이완기 혈압 110 mmHg 이상, 2) 24시간 동안 500 mg 이상 또는 시약지에서 2+로 나타나는 단백뇨, 3) 24시간 동안 400 mL 미만의 감뇨증, 4) 뇌 또는 시각의 장애, 5) 명치부나 우상복부 통증, 6) 적어도 2배 이상 상승된 간효소치, 7) 혈소판 수 100,000/mm³ 미만, 8) 폐부종.

본 연구는 산모로부터 자료를 수집하였으며 모든 연구 과정은 Helsinki 선언의 원칙에 따라 시행되었다.

자료 수집

산모는 진통 중이 아닌 산모로, 연구 기간동안 심혈관계 효과를 가지는 약물의 복용이 없었다. 모든 산모는 자료 수집 전 적어도 10분간 반향와위 자세를 취하도록 하였으며, FHR은 Corometrics 115(Corometrics, Model 115, USA)를 사용하여 40분 이상 기록하였다. 기록된 정보는 개인 컴퓨터로 전송되었고, 오류가 발견될 때마다 영(zero)으로 기록되었다. FHR이 60 bpm 미만 또는 200 bpm 이상일 때의 자료는 잡음으로 간주하고 배제되었다. 나머지 FHR에서 태동(fetal movement)이 있을 때를 포함한 연속적인 FHR 3000개를 이용하였다(Fig. 1).

Power spectral analysis(파워 스펙트럼 분석)¹⁵⁻¹⁷⁾

FHR 자료로부터 매 심박수에 상응하는 심박동간 간격들을 계산하고, 이를 1,000 Hz로 선형적 보간(linear interpolation)하여 실시간 시계열(real time time series)로 재구성하였으며 이후 2 Hz로 재표본(resampling)하였다. 추세(trend)를 제거시킨 후 파워 스펙트럼 밀도 함수(power spectral density function)를 고전적인 Fourier 변환(classical fast Fourier transformation)으로 구하였다. 0.04~0.15 Hz, 0.15~0.4 Hz 구역 각각의 파워 스펙트럼 밀도 커브를 적분하여 각각 저주파파워(low-frequency power)와 고주파파워(high-frequency power)를 계산하였다.

Very short term intermittency analysis(초단기 간헐성 분석)¹⁴⁾¹⁸⁻¹⁹⁾

임의 t번째 FHR를 $y(t)$ 로 한다. 구조함수인 $\Delta y_\tau(t) = |y(t+\tau) - y(t)|$ 을 각 τ 에 따라 구한다. 복합프랙탈분석을 위해 이 구조함수의 q차 통계량을 구했으며 이들은 다음과 같은 스케일거동(scale behavior)을 보였다(Fig. 2A-C).

$$\langle \Delta y_\tau(t)^q \rangle \sim \tau^{qH(q)} \quad (1)$$

여기서 $H(q)$ 는 일반화 허스트지수(generalized Hurst ex-

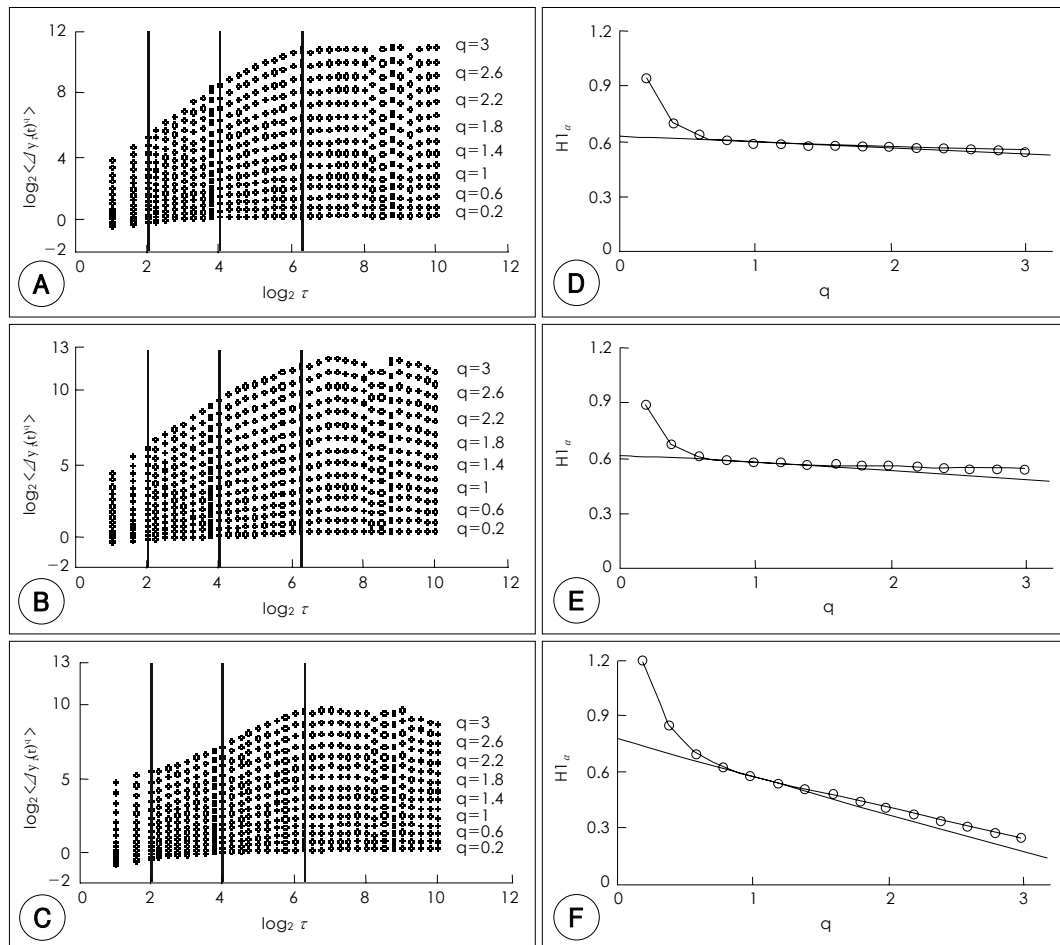


Fig. 2. A, B, C: the scaling behaviors $\langle y(t)^\alpha \rangle \sim \tau^{qH(q)}$ of fetal heart rates shown in A, B, and C of Fig. 1, respectively. Two linear scaling ranges of very-short-term ($\tau < 16$ heartbeats) and short-term ($16 < \tau < 80$ heartbeats) range are indicated. D, E, F: the plots of $H_\alpha(q)$ measured at the very-short-term range in A, B, and C, respectively. The $C_{1\alpha}$ is the negative of the slope of the tangent line against $H_\alpha(q)$ at $q=1$. Note large $C_{1\alpha}$ and in the fetus from PEIUGR (intrauterine growth restriction affected by preeclampsia) group (F). See results section.

ponent)이고 q 는 그 지수의 차수(order)이다. $\langle \rangle$ 는 시간평균이고 x 는 곱하기, \sim 는 멱급수 법칙의 거동(power law behavior)을 지칭한다. 그 거동을 정량화하기 위해 $q=0.1, 0.4, \dots, 2.8, 3.1$ 에서 $\log_2 \langle \Delta y_\tau(t)^q \rangle$ 을 $\log_2(\tau)=1, \dots, 10$ 에 대해 도시하였다(Fig. 2A-C). 과거에 보고 된 바와 같이 (Yum et al, 2003)¹³⁾ 15심박동이하의 τ 영역에서 그리고 15심박동이상과 80심박동이하 사이의 τ 영역에서 스케일거동을 보였다. 따라서 각각의 영역에서 초단기 일반화 허스트 지수(very short-term Hurst exponent, $H_\alpha(q)$)와 단기 일반화 허스트지수(short-term Hurst exponent, $H_\beta(q)$)를 구한다. 초단기간혈성지수인 $C_\alpha(q)$ 는 $H_\alpha(q)$ 를 이용하여 다음과 같이 구한다.

$$C_\alpha(q)=1/q^2 \times dH_\alpha(q)/dq.$$

마지막으로 $C_\alpha(1)$ 는 $y(t)$ 의 평균 초단기간혈성의 척도가 되며 편이상 $C_\alpha(1)$ 를 $C_{1\alpha}$ 로 표기한다(Fig. 2D-F). 큰 값의 $C_{1\alpha}$ 는 15초 이내에 걸쳐 지속되는 태아심박수의 커다란 갑작스런 하강거동(fall behavior) 또는 비약거동(jump behavior)을 나타낸다.

통계분석(Statistics)

모든 자료는 평균 ± 1 SE(standard error of mean)로 나타내었다. Kruskal-wallis test가 iIUGR군, PEIUGR군, 대조군들의 자료 사이에 통계적으로 의미 있는 차이가 있는지를 검정하는데 사용되었고 세 군 사이에 의미 있는 차이가 있는 경우 각 두 군 사이의 자료를 Wilcoxon rank-sum test를 사용하여 비교하였다.

결 과

각 군 태아의 임상적 양상은 Table 1과 같다. iIUGR군과는 달리 PEIUGR군에서 대조군에 비해 재태 연령과 출생

체중이 적었다($p<0.0005$, $p<0.0005$). 각 군의 심박수지수(heart rate indices) 또한 Table 1에 요약되었다. FHR의 평균치는 세 군간 유의한 차이가 없었다. iIUGR군의 LFP와 HFP는 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있었으며($p<0.05$, $p<0.005$) $C_{1\alpha}$ 와 LFP/HFP(ratio of low- to high-frequency power)는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 iIUGR군과는 달리 PEIUGR군은 대조군에 비해 LFP와 LFP/HFP에서 유의한 감소를 보였으며($p<0.005$, $p<0.005$), $C_{1\alpha}$ 는 의미 있게($p<0.05$) 증가되어 있었다. PEIUGR군과 iIUGR군을 비교하면 PEIUGR군은 LFP, HFP, LFP/HFP는 의미 있게 감소($p<0.005$, $p<0.0005$, $p<0.05$), $C_{1\alpha}$ 는 의미 있게($p<0.05$) 증가되어 있었다. 임신 36주에서 기록된 FHR 자료 중 각 군의 전형적인 세 개의 FHR 시계열을 Fig. 2에 도시하였다. PEIUGR 태아의 FHR 시계열을 육안으로 검사하였을 때 간헐적으로 기저선 심박수(baseline heart rate) 아래로 심박수의 갑작스런 감소가 일어남을 관찰할 수 있다(Fig. 1C, arrow and Fig. 1F). FHR가 두 심박수에 걸쳐 143회/분에서 114회/분으로 급격하게 떨어지고 있다. 유사한 감소가 iIUGR군 태아의 FRH 시계열에서도 나타나고 있으나(Fig. 1B, E), FHR 감소의 정도와 급격성의 정도는 PEIUGR군의 태아보다 훨씬 덜하다. 반면 정상 태아는 그러한 갑작스러운 감소가 아주 드문데, 유의한 감소를 보이더라도 그 감소의 정도는 타 군의 태아에 비해 훨씬 더 적으며 연속된 10회의 심박동 이상으로 서서히, 매우 점차적으로 나타남을 볼 수 있었다(Fig. 1A, arrow and Fig. 1D). 대조군, iIUGR군, PEIUGR군의 $C_{1\alpha}$ 는 0.063, 0.151, 0.046으로 육안적으로 느껴졌던 갑작스러운 감소의 차이를 정량적으로 확인시켜주었다.

고 찰

본 연구의 주된 연구 결과는 PEIUGR군과 iIUGR군 간에

Table 1. Summary statistics

	Control (n=150)	IIUGR (n=47)	PEIUGR (n=48)
Test weeks (weeks)	36.5 \pm 0.2	36.9 \pm 0.2	36.8 \pm 0.3
Intrauterine period (weeks)	40.0 \pm 0.1	40.1 \pm 0.2	37.4 \pm 0.3 ^{†¶}
Birth weight (g)	3268.4 \pm 21.8	2523.7 \pm 35.3 ^{††}	2056.8 \pm 60.2 ^{†¶}
1-minute Apgar score	6.8 \pm 0.0	6.6 \pm 0.1**	6.0 \pm 0.2 ^{†§}
5-minute Apgar score	8.9 \pm 0.0	8.7 \pm 0.1**	8.0 \pm 0.2 ^{†§}
Heart rate indices			
Mean (bpm)	143.4 \pm 0.6	143.4 \pm 1.0	142.6 \pm 1.0
Standard deviation (bpm)	6.4 \pm 0.2	8.0 \pm 0.4 ^{††}	6.1 \pm 0.2 [¶]
LFP (msec ²)	116.5 \pm 7.3	148.9 \pm 19.3**	80.1 \pm 10.3 ^{†¶}
HFP (msec ²)	15.5 \pm 0.9	21.4 \pm 2.3 ^{††}	15.8 \pm 1.8 [§]
LFP/HFP	6.8 \pm 0.3	6.4 \pm 0.4	4.9 \pm 0.4 ^{†¶}
$C_{1\alpha}$	0.036 \pm 0.002	0.044 \pm 0.003	0.057 \pm 0.004 ^{*§}

iIUGR: idiopathic intrauterine growth restriction, PEIUGR: intrauterine growth restriction affected by preeclampsia, $C_{1\alpha}$: very shortterm intermittency (4-15 heartbeats), LFP: low-frequency power (0.04-0.15 hertz), HFP: high-frequency power (0.15-0.4 hertz). *: $p<0.05$, †: $p<0.005$, ‡: $p<0.0005$ compared with control group, §: $p<0.05$, ¶: $p<0.005$, ††: $p<0.0005$ compared with control group

요 약

FHR의 파워 스펙트럼과 초단기간혈성의 비정상성이 매우 다르다는 것이다. iIUGR군에서의 LFP와 HFP는 비정상적으로 증가되어 있었으나 PEIUGR군에서의 LFP는 비정상적으로 감소되어 있었다. iIUGR군에서의 초단기 간혈성은 정상으로 나타난 반면 PEIUGR군에서는 비정상적인 증가를 보였다.

FHR의 파워스펙트럼과 초단기 간혈성이 각각 자궁내 태아심장자율신경의 조율과 FHR 조절의 전반적인 불안정성을 정량화한다.¹⁴⁾¹⁵⁾ 따라서 위의 연구 결과들은 IUGR의 다른 원인이 태내에서 FHR 조절의 심장자율신경조율 또는 불안정성에 있어 다른 이상을 제공한다는 것을 나타낸다. 다시 말해 태내성장장애의 원인이 특발성인 경우는 자궁내 심장자율신경조율의 크기는 증가하나 자궁내 FHR 조절은 비정상적으로 불안정해지지는 않는다. 반면 원인이 전자간증인 경우 자궁 내 저주파수영역의 태아심장자율신경조율을 비정상적으로 감소시키며 더 나아가 태아심장조절을 비정상적으로 불안정하게 만든다.

예전 연구에 의해서도 IUGR이 태아의 심혈관계 장기나 그 조절계에 변화를 초래하는 것으로 알려져왔다.³⁻⁶⁾ IUGR 태아에서 관찰되었던 일차적인 반응은 원인에 관계없이 뇌 보호효과(brain-sparing effect)로, 즉 혈액이 태아의 뇌로 우선적으로 공급되어 신장을 포함한 몸의 다른 부분의 혈류는 줄어 들 수 밖에 없다.²⁰⁾ 태내의 신장 쪽의 혈류 감소는 생명과 직결된 것은 아니지만 자궁내 네프론과 레닌-안지오텐신계의 형성 및 발달을 저하시킨다.⁵⁾⁶⁾²¹⁻²³⁾ 이 저하된 형성 및 발달은 출생 후 및 성인기에 혈압 조절 이상을 가져올 가능성이 많을 것으로 사료된다.²⁴⁾ 더욱이 전자간증이 자궁내성장제한의 원인인 경우는 IUGR에 의한 변화 이외에 전자간증 자체에 의한 자궁내 심혈관계의 조절 이상이 선행되므로 자궁 내에서 혈액학적 이상이 심해지고¹²⁾ 따라서 성인기에서의 혈압 조절 이상 등의 발생 가능성이 더욱 커질 것으로 추정할 수 있다.

본 연구에서도 원인이 전자간증인 경우가 특발성인 경우에 비해 태아에 더욱 심혈관계조절에 악영향을 미치는 것으로 사료된다. 첫째, LFP와 HFP감소로 대변되는 자율신경조율의 감소인데 성인에서는 LFP의 감소가 성인돌연사 발생과 밀접하게 관련되어 있다는 성인에서의 보고들은 이를 뒷받침해 준다.²⁵⁾²⁶⁾ 둘째, 태내심박수조절에 있어 비정상적 불안정이 발생한다는 것이다. 심박수는 일회수축량(stroke volume)과 함께 심박출량을 결정한다. 태아는 심근수축성분(myocardial contractile element)들이 미숙하여 일회수축량조절이 어렵다. 따라서 심박출량의 조절은 심박수에 의존한다. 심박수조절의 불안정성은 결국 심박출량 조절의 불안정성과 관련되기 때문이다.

이러한 자궁내 비정상적인 자율신경조율기능저하와 비심박수조절불안정성을 보인 전자간증에 의한 자궁내성장제한 태아에서 특발성 자궁내성장제한 태아에서 보다 성인기에서 고혈압등의 성인 심혈관질환의 발생빈도가 증가될지 여부는 장기간의 추적관찰이 요망된다.

배경 및 목적 :

특발성 IUGR 그룹과 고혈압과 연관된 IUGR 그룹 간의 FHR의 자율신경조율과 FHR 조절의 불안정성에서의 차이를 알아보고자 하였다.

방 법 :

재태기간 31주에서 42주까지의 건강한 태아 150명을 대조군(control group)으로 포함하여 특발성 IUGR 태아 47명, 자간전증과 연관된 IUGR 태아 48명을 대상으로 하여 조사하였다. FHR의 파워스펙트럼분석으로 자율신경조율을 그리고 FHR의 초단기 간혈성(C_{1s})으로 불안정성을 각각 정량화하였다.

결 과 :

대조군에 비해 iIUGR군은 LFP와 HFP는 유의하게 증가되어 있었으나 C_{1s} 와 LFP/HFP에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 대조군에 대한 PEIUGR 그룹에서의 C_{1s} 증가는 대조군에 대한 iIUGR group에서의 C_{1s} 증가보다 유의하게 높게 나타났다. PEIUGR군은 대조군에 비해 LFP와 LFP/HFP에서 유의한 감소를 보였으며 C_{1s} 은 의미 있게 증가되어 있었다.

결 론 :

IUGR의 다른 원인에 따라 자궁내 심장자율신경조율과 심박수조절의 불안정성은 달라진다. 즉 특발성인 경우는 자율신경조율의 비정상적으로 항진되나 전자간증에 의한 경우는 저주파수영역의 자율신경조율은 감소하고 불안정성은 비정상적으로 증가한다.

중심 단어 : 모체 전자간증 ; 자궁내 성장 제한 ; 초단기 간혈성.

이 논문은 2003년 대한 순환기학회 산학연구비(산학 제 2003-10 호)의 일부 보조로 이루어졌음.

REFERENCES

- 1) Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997;315:396-400.
- 2) Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000;18: 815-31.
- 3) Hoet JJ, Hanson MA. Intrauterine nutrition: is importance during critical periods for cardiovascular and endocrine development. *J Physiol* 1999;514:617-27.
- 4) Bassan H, Trejo LL, Kariv N, et al. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr Nephrol* 2000;15:192-5.
- 5) Kingdom JC, McQueen J, Connell JM, Whittle MJ. Fetal angiotensin II levels and vascular (type I) angiotensin receptors in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:476-82.
- 6) Price RL, Carver W, Simpson DG, et al. The effects of angiotensin II and specific angiotensin receptor blockers on embryonic

- cardiac development and looping patterns. *Dev Biol* 1997;192:572-84.
- 7) Ananth CV, Peedicayil A, Savitz DA. Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birth weight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology* 1995;6:391-5.
 - 8) Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000;96:950-5.
 - 9) Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH. Are all growth-restricted newborns created equally? *Pediatrics* 1999;103:599-602.
 - 10) Levy BT, Dawson JD, Toth PP, Bowdler N. Predictors of neonatal resuscitation, low Apgar scores, and umbilical artery pH among growth-restricted neonates. *Obstet Gynecol* 1998;91:909-16.
 - 11) Piper JM, Langer O, Xenakis EM, McFarland M, Elliott BD, Berkus MD. Perinatal outcome in growth restricted fetuses: do hypertensive and normotensive pregnancies differ? *Obstet Gynecol* 1996;88:194-9.
 - 12) Ito M, Itakura A, Ohno Y, et al. Possible activation of the renin-angiotensin system in the feto-placental unit in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1871-8.
 - 13) Jeon HK, Youn HJ, Cho EJ, et al. Clinical observation of peripartum cardiomyopathy. *Korean Circ J* 2002;32:492-7.
 - 14) Yum MK, Kim JH. A very-short-term intermittency of fetal heart rates and developmental milestone. *Pediatr Res* 2003;53:915-9.
 - 15) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2.
 - 16) Lee JM, Park KS, Hwang JH, Park MI, Yum MK. Chaotic and periodic heart rate dynamics in uncomplicated intrauterine growth restricted fetuses. *Early Hum Dev* 1998;53:121-8.
 - 17) Chun HJ, Kim SS, Sung JD, Paek DM. Determinants of heart rate variability in general Korean population. *Korean Circ J* 2001;31:107-13.
 - 18) Latora VV, Belkacem M, Bonacera A. Dynamics of instabilities and intermittency. *Phys Rev Lett* 1994;73:1765-8.
 - 19) Yum MK, Kim JS. Increased intermittency and decreased non-stationarity of heart rates during the daytime in patients with neurocardiogenic syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:788-93.
 - 20) Harrington K, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the delivery of a small-for-gestational-age baby: I. cross-sectional analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:19-28.
 - 21) Woods LL, Rasch R. Perinatal ANG II programs adult blood pressure, glomerular number, and renal function in rats. *Am J Physiol* 1998;275:R1593-9.
 - 22) Edwards LJ, Simonetta G, Owens JA, Robinson JS, McMillen IC. Restriction of placental and fetal growth in sheep alters fetal blood pressure responses to angiotensin II and captopril. *J Physiol* 1999;515:897-904.
 - 23) Kingdom JC, Hayes M, McQueen J, Howatson AG, Lindop GB. Intrauterine growth restriction is associated with persistent juxtaglomerular expression of renin in the fetal kidney. *Kidney Int* 1999;55:424-9.
 - 24) Kim KB. The role of angiotensin receptor antagonist in patients with hypertension and cardiovascular diseases. *Korean Circ J* 1999;29:335-40.
 - 25) La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-70.
 - 26) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-71.