

Agyi vérkeringés Doppler-ultrasonographiás vizsgálata exogén surfactanttal kezelt újszülötteknél

Simon Márta^{1*}, Cucerea Manuela¹, Szabó Béla²

¹Marosvásárhelyi 1. sz. Újszülött Klinika, ²Marosvásárhelyi 1. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,

*doktorandus a Iași-i „Gr. T. Popa” Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetemen (Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași)

Studiul fluxului sanguin cerebral cu ultrasonografie-Doppler la nou-născutul tratat cu surfactant exogen

Introducere: Sindromul de detresă respiratorie (SDR) prin deficit de surfactant este cea mai frecventă cauză de morbiditate în rândul prematurilor <1500 g. Aplicând terapia prin ventilație artificială și substituție de surfactant a scăzut rata mortalității, dar a crescut numărul supraviețuitorilor cu sechele neurologice. Scopul a fost urmărirea influenței administrării surfactantului asupra parametrilor fluxului sanguin cerebral. Material și metode: Am monitorizat, prin ultrasonografie-Doppler, variațiile parametrilor fluxului sanguin cerebral (FSC) în funcție de parametrii gazelor sanguine și hemodinamice la 40 nou-născuți cu SDR de diferite grade, în perioada 01.01.2006 - 01.07.2009, beneficiind de terapie cu surfactant sau ventilație, prin metode neinvazive tip CPAP. Rezultate: Am constatat creșterea bruscă a vitezei sistolice și scăderea celei diastolice la grupul cu administrare de surfactant; parametri mai stabili în grupul ventilat neinvaziv, fără diferență semnificativă față de martor. Concluzii: Parametrii FSC au variații dramatice după surfactant, în schimb prematurii ventilați neinvaziv au stabilitate mai mare la nivelul FSC, datorită autoreglării intacte.

Cuvinte cheie: sindrom de detresă respiratorie, ultrasonografie-Doppler, prematuritate, surfactant, ventilație neinvazivă

Cerebral blood flow examination with Doppler ultrasonography in newborns treated with exogenous surfactant

Introduction: Respiratory Distress Syndrome (RDS) is the most frequent pathology in prematures <1500 g. Mechanical ventilation and surfactant therapy decreased the mortality of these newborns but raised the number of those with neurological disorders. The aim was to examine the influence of surfactant therapy on cerebral blood flow (CBF) parameters in infants treated with surfactant or ventilated with nasal-CPAP. Materials and methods: We monitorized with Doppler-ultrasound the variations of CBF velocities related to variations of hemodynamic and blood-gas parameters in 40 prematures with RDS during 01.01.2006 - 01.07.2009, treated with surfactant or non invasive ventilation (CPAP). Results: We found that systolic velocities raised and diastolic ones decreased dramatically after surfactant administration, while infants with CPAP had more stable parameters, showing no significant difference compared to the control group. Conclusions: CBF parameters change dramatically after surfactant administration, while they are more stable in babies with gentle ventilation, due to their intact cerebral autoregulation.

Keywords: respiratory distress syndrome, Doppler-ultrasonography, prematurity, surfactant, non invasive ventilation

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (4): 235-239

www.orvstudert.ro

A surfactant deficiencia okozta respirációs distressz szindróma (RDS) egyik leggyakrabban fellelhető patológia a neonatális intenzív központokban, kumuláltan közel 60%-át érintve az 1500 g-nál kisebb születési súlyú koraszülötteknek. Incidenciája a terhességi korról fordított arányban nő. Az újszülöttkori respirációs distresszre a fokozott mellkasi képlékenység mellett, csökkent tüdő compliance, felső légutak összeesésre való hajlama és nem utolsó sorban 35 hetes terhességi kor előtt az endogén surfactant minőségi és mennyiségi elégtelensége jellemző. A mechanikai lélegeztetés és az exogén, állati eredetű surfactant terápia bevezetése nagymértékben növelte a kis terhességi korról született koraszülöttek életkilátásait, azonban ezzel párhuzamosan nőtt azoknak az aránya, akik neurológiai maradványtünetekkel élnek túl az újszülött kort [3, 5]. Ugyanakkor rámutattak arra, hogy a surfactant terápia megnövelte az intraventricularis agyvérzések arányát, amit a szakirodalom az ilyenkor bekövetkezett akut vérkeringés-ingadozások eredményének tulajdonít az éretlen agyi érstruktúrák szintjén [4, 7]. Ezzel szemben a kímélő, közepes értékű légúti nyomással való lélegeztetés és még inkább a korán elkezdett neminvazív folyamatos pozitív nyomáson történő lélegeztetés (ú.n. NCPAP: nazal continuous pozitív airway pressure) nem befolyásolja az agyi hemodinamikát [12].

Az agyi vérellátás alapvető pillérei az arteriae (aa.) vertebralesből kialakuló arteria (a.) basilaris, valamint a job és bal a. carotis interna, amelyek a koponyaalapon a Willis-féle gyűrűt alkotják. Az agyi hemodinamikát nagymértékben befolyásolja a szív pumpa-funkciója, a szisztémás hemodinamikai státus és a sav-bázis egyensúly mellett az intrathoracalis nyomásingadozás.

A szakirodalomban számos törekvés van egy olyan, lehetőleg egyszerű és megbízható módszer kidolgozására, amellyel követhetőek az agyi hemodinamikai változásai különböző szituációkban az egyes patomechanizmusok jobb megértése érdekében, anélkül, hogy a beteg jelenlegi státusát, vagy kezelését befolyásolnánk [2]. Csecsemők agyi vérkeringésének transfontanellaris Doppler-ultrasonographiás vizsgálata egy olyan nem-invazív, ismételtető, viszonylag olcsó módszer, amely a betegágnál elvégezhető, nem igényel különösebb előkészítést a beteg részéről, ugyanakkor bárki kompetens személy elvégezheti és értékelheti az eredményeket a klinikai megnyilvánulások fényében, emiatt széles körben alkalmazható számos újszülöttkori patológia felfedezésében és követésében [2, 3].

Célkitűzésünk az agyi vérkeringés vizsgálata a cerebrális vérkeringés áramlási sebességének, valamint a rezisztencia index Doppler-ultrasonographiás mérésének segítségével az exogén surfactant kezelésben részesült újszülöttek esetében és keresni az esetleges összefüggéseket a kezelési stratégia és az agyi komplikációk kialakulása között.

Dr. Simon Márta

540429 Marosvásárhely - Târgu Mureș

B-dul 1848. Nr. 26. Ap.33.

e-mail: simonmaarta@gmail.com

Anyag és módszer

Vizsgáltuk 40, a Marosvásárhely-i 1. sz. Újszülött Klinika Neonatális Intenzív Központjában 2006.I.1. - 2009.VII.1. között különböző súlyosságú RDS-szel kezelt újszülött hemotológiai, szisztémás és cerebrális hemodinamikai, sav-bázis egyensúly valamint oxigénellátásának módosulásait, a választott kezelési stratégia függvényében.

Besorolási kritériumok: klinikailag és radiológiailag igazolt RDS, akik valamilyen típusú gépi lélegeztetésre szorultak. Kizártuk mindazon alanyokat, akiknél az adott klinikai, valamint paraklinikai képet nem lehetett egyértelműen elkülöníteni a fertőzés, congenitális viciumok, idegrendszeri elváltozások, szülési stb. által kiváltott respirációs distressz tüneteitől, valamint azokat a betegeket, akik hemodinamikai vagy hematológiai szempontból instabilak voltak.

Vizsgált beteganyagunkat két csoportba osztottuk a klinikai forma és a kezelési stratégia függvényében: az 1. csoport 21 alanya súlyos klinikai formával jelentkezett. Ez a csoport intermittáló pozitív nyomású lélegeztetésben és exogén surfactant terápiaiban részesült. A 2. csoportba 19 koraszülöttet soroltunk, akiknél az enyhébb klinikai forma megengedte a neminvaszív pozitív nyomású lélegeztetést, surfactant szubsztitúcióra nem volt szükség.

Mindkét csoport betegeinél követtük a kezelés alatt a klinikai és radiológiai státust, vérgázok változásait (pH, pCO₂, pO₂), szisztémás vérnyomást, átlagos légúti nyomást (MAP), oxigén szükségletet (FiO₂), szisztolés, diasztolés velocitást, valamint a rezisztencia index változásait a fő intracerebrális arteriákban. Utólag mindkét csoport értékeit összehasonlítottuk 20, ugyanabba a kor- és súlycsoportba tartozó egészséges koraszülött értékeivel.

Surfactant szubsztitúció klinikánkon egy meghatározott protokollt követ: 100 mg/ttkg adagban, 37°C-ra előmelegített sertés surfactantot adagolunk endotracheálisan azoknak a RDS-ben szenvedő betegeknek, akiknek az intermittáló

pozitív nyomású lélegeztetés ideje alatt pCO₂-a meghaladja a 60 Hgmm-t, ugyanakkor az artériás pO₂ 50 Hgmm fölötti értéken való tartásához >80% FiO₂-re van szükség.

Cerebrális méréseinket minden esetben klasszikus, standardizált metszetekben elvégzett „gray-scale” típusú ultrahangvizsgálat előzte meg, amelyben lejegyeztük az esetleges morfológiai elváltozásokat.

Mérésnek alávetett nagyartériákat előzetesen color-Doppler segítségével lokalizáltuk, majd a spektrális analízist pulzus-Doppler segítségével végeztük. Azokban az esetekben amikor a beeső Θ szög meghaladta a 30°-t, készülékünk „software”-e által megengedett szögkorrekciót végeztünk. Mivel az arteria cerebri anterior esetén a legkisebb a beesési szög, így nem volt szükség szögkorrekcióra, ennek az artériának a mérési eredményeit használtuk fel statisztikai számításainkban, a cerebrális keringés jellemzésére.

Mivel az ultrahangos vizsgálat igen egyszerű, standardizált és metódikus, a vizsgált betegeket nem szedáltuk, igyekeztünk azonban a mozgás és egyéb zavaró tényezők kiküszöbölésére. Újabb előnyt jelentett a betegágyon való használhatóság, mivel a vizsgált páciensek kora, súlya és patológiája megkövetelte a termoneutralitás biztosítását, főleg, hogy gépi lélegeztetésben részesültek.

Méréseinket a használatban levő hordozható, Philips gyártmányú echográfval végeztük, amely EnVisor B.0.1 software-rel van felszerelve és két szektorális transducerrel, amelyek 5-12 MHz frekvencia kibocsátására alkalmasak.

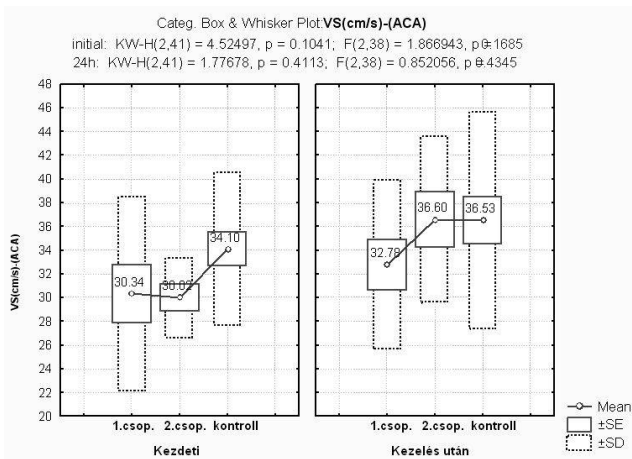
A cerebrális hemodinamikára utaló információinkat a maximális szisztolés, minimális diasztolés velocitás mérése, valamint a RI kiszámítása révén nyertük:

$$RI = \frac{S - D}{S}$$

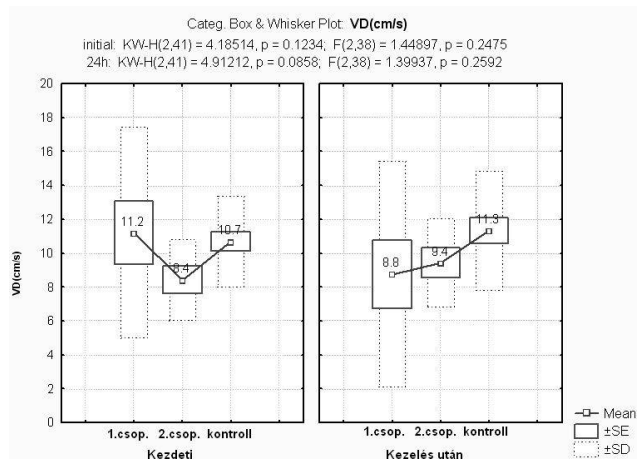
ahol: RI = Pourcelot-féle rezisztencia index, amely a vascularis rezisztenciát tükrözi; S = maximális szisztolés velocitás; D = minimális diasztolés velocitás.

1. táblázat. Vizsgált csoportok pCO₂ és pO₂ változásának statisztikai indikátorai.

| Beteg csoport | Átlag pCO ₂ | Átlag | | St.Dev. | Min | Max | Q25 | Medián | Q75 | |
|---------------|------------------------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| | | -95% | -95% | | | | | | | |
| Kezdeti | 1.csop. | 83,46 | 73,62 | 93,30 | 14,65 | 67,80 | 120,0 | 75,30 | 78,50 | 89,00 |
| | 2.csop. | 59,73 | 55,92 | 63,55 | 4,96 | 53,90 | 66,70 | 55,00 | 58,70 | 64,00 |
| | kontroll | 39,00 | 37,41 | 40,60 | 3,50 | 34,30 | 46,80 | 36,10 | 39,30 | 39,90 |
| Kezelés után | 1.csop. | 53,00 | 41,76 | 64,24 | 16,72 | 37,20 | 98,00 | 39,80 | 50,20 | 56,70 |
| | 2.csop. | 39,08 | 34,67 | 43,49 | 5,74 | 32,00 | 46,70 | 34,80 | 37,00 | 45,50 |
| | kontroll | 38,74 | 36,80 | 40,68 | 4,26 | 32,70 | 47,20 | 36,50 | 37,40 | 42,20 |
| Kezdeti | 1.csop. | 38,02 | 33,38 | 42,66 | 6,91 | 23,80 | 47,60 | 34,50 | 36,90 | 44,50 |
| | 2.csop. | 42,56 | 38,23 | 46,88 | 5,62 | 35,60 | 52,00 | 38,40 | 43,00 | 47,00 |
| | kontroll | 64,5 | 61,2 | 67,7 | 9,0 | 42,5 | 82,2 | 53,5 | 65,70 | 73,35 |
| Kezelés után | 1.csop. | 71,03 | 64,50 | 77,56 | 9,72 | 48,80 | 89,70 | 68,20 | 70,60 | 76,00 |
| | 2.csop. | 77,97 | 70,26 | 85,68 | 10,03 | 65,40 | 98,00 | 72,20 | 77,00 | 77,80 |
| | kontroll | 80,02 | 77,25 | 82,79 | 6,08 | 73,00 | 92,00 | 74,50 | 79,40 | 83,50 |



1. ábra. Szisztolés velocitás kontrollcsoporthoz viszonyított értékei kezelés előtt és után



2. ábra. Diasztolés velocitás kontrollcsoporthoz viszonyított értékei kezelés előtt és után

Százalékok, számtani középárnyos, medián, frekvenciák, standard deviációk stb. kiszámítása, valamint a grafikus ábrázolást Microsoft Excel és Graphpad/Prism program segítségével végeztük. Az egyes csoportok értékeinek összehasonlítása ANOVA valamint post-hoc Newman-Keuls-próbával történt. Az echográfból lemasolt képek közlésénél figyelembe vettük a betegek jogaihoz tartozó teljes konfidencialitást. Kiskorú páciensekről lévén szó, tanulmányunkba csak a szülők beleegyezését követően vettük be.

Eredmények

Az említett periódusban klinikánkon 9244 újszülöttet látunk el, amelyből 893-at (9,66%) ápoltunk neonatális intenzív központunkban. 438 –at (49,04%) kezeltünk különböző

fokú RDS-al, ebből 93 (39,07%) részesült exogén surfactant terápiában.

Vizsgált beteganyagunk 29,2±2,8 St.Dev. terhességi hétre és 1213,6±205 St.Dev. születési súllyal született, nem mutatva szignifikáns különbséget a kontrollcsoporttal szemben. Stabil szisztémás vérnyomás és hematokrit mellett a két RDS csoport artériás pCO₂ és pO₂ váltás szempontjából különbözőképpen viselkedett a kezelés alatt, ahogy azt az 1. és 2. táblázat szemlélteti.

A vizsgált beteg csoportok szisztolés velocitása kezelés előtt a kontrollcsoportnál alacsonyabb értékeket mutatott, surfactant terápia után az 1. csoport szisztolés sebessége megnőtt a diasztolés sebesség csökkenésével párhuzamosan, megnövelve ezáltal a rezisztencia index értékét, míg az enyhe formájú 2. csoport kezelés alatti áramlási sebességei nem különböztek szignifikánsan a kontrollcsoportban mért

2. táblázat. Az egyes csoportok közötti szignifikancia szint Newman-Keuls-próba szerint

| pCO ₂ | Kezdeti | | | Kezelés után | | |
|------------------|-----------|------------|------------|--------------|------------|------------|
| | 1.csoport | 2.csoport | kontroll | 1.csoport | 2.csoport | kontroll |
| Kezdeti | 1.csoport | 0,000114s | 0,000123s | 0,000109s | 0,000148s | 0,000126s |
| | 2.csoport | 0,000114s | | 0,000149s | 0,067410ns | 0,000110s |
| | kontroll | 0,000123s | 0,000149s | | 0,000788s | 0,984092ns |
| Kezelés után | 1.csoport | 0,000109s | 0,067410ns | 0,000788s | | 0,001152s |
| | 2.csoport | 0,000148s | 0,000110s | 0,984092ns | 0,000360s | 0,995258ns |
| | kontroll | 0,000126s | 0,000123s | 0,941677ns | 0,001152s | 0,995258s |
| pO ₂ | 1.csoport | | 0,121999ns | 0,005091s | 0,000109s | 0,000148s |
| | 2.csoport | 0,121999ns | | 0,000185s | 0,000114s | 0,000109s |
| | kontroll | 0,005091s | 0,000185s | | 0,000148s | 0,000123s |
| Kezelés után | 1.csoport | 0,000109s | 0,000114s | 0,000148s | | 0,019312s |
| | 2.csoport | 0,000148s | 0,000109s | 0,000123s | 0,019312s | 0,481476ns |
| | kontroll | 0,000123s | 0,000148s | 0,000126s | 0,007665s | 0,481476ns |

s: statisztikailag szignifikáns 95%-os konfidencia index mellett
 ns: statisztikailag nem szignifikáns 95%-os konfidencia index mellett

3. táblázat. Surfactant terápia/NCPAP és cerebrális hemodinamika közötti összefüggés lineáris regresszió korrelációs együtthatója alapján

| | 95%CI | VS(ACA) | VD(ACA) | IR(ACA) |
|------------|----------------------------|----------|----------|----------|
| Surfactant | r – korrelációs együttható | 0,6247 | -0,6614 | 0,7921 |
| | p – szignifikancia szint | 0,012ss | 0,007ss | 0,000ss |
| NCPAP | r – korrelációs együttható | -0,2173 | -0,3814 | 0,2812 |
| | p – szignifikancia szint | 0,200 ns | 0,053 ns | 0,119 ns |

értékektől (1., 2., 3. ábrák).

Lineáris regresszió próbával nem találtunk statisztikai összefüggést a NCPAP-al kezelt betegek és cerebrális hemodinamikai változások között, ezzel szemben szoros összefüggést mutattunk ki a surfactant terápia és cerebrális vérkeringés paramétereit között. Eredményeinket a **3. táblázatban** foglaltuk össze.

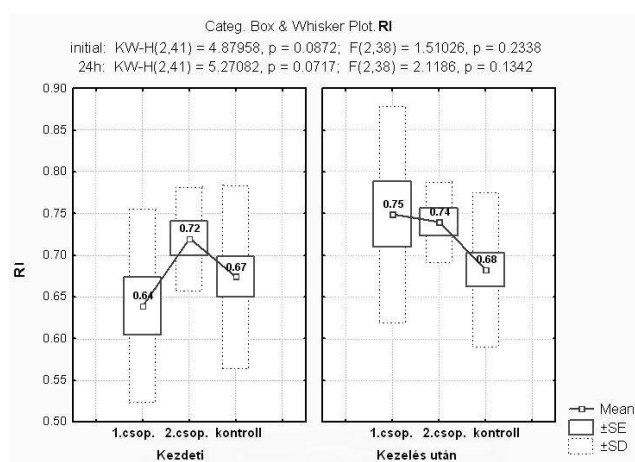
Surfactant terápiában részesült betegeink esetében a kezelést követően a MAP értéket 21,58%-al ($p < 0,05$), azaz átlagos 10,24 H₂Ocm-ről 8,03 H₂Ocm-re sikerült lecsökkenteni, ugyanígy az oxigén szükséglet (FiO₂) is 98,18%-ról 40,01%-ra csökkent (59,24 %, $p < 0,05$).

Az esetek 47,61%-a komplikáció mentes volt, 7 (33,33%) esetben pulmonalis illetve intraventricularis agyvérzés lépett fel, a nyitott Botallo-féle vezeték jelenléte következtében fellépő akut hemodinamikai változások miatt, 1 esetben alakult ki pneumothorax, míg pulmonalis bronchodiszplázia 3 (14,28%) esetben. Direkt összefüggést találtunk a hirtelen kialakult magas rezisztencia index és az intraventricularis agyvérzés között.

NCPAP-al kezelt, kevésbé súlyos eseteink utólagos evolúciója jó volt.

Megbeszélés

Surfactant deficiencia okozta RDS modern terápiájában a gépi lélegeztetés mellett fontos szerepe van az etiológiai kezelésnek. Az exogén surfactant használata nagymértékben lecsökkentette ennek a koraszülött csoportnak a mortalitását, ám a surfactant adagolás következtében kialakult viszonylag hirtelen változások a pulmonalis funkcióban hatással lehetnek a szisztémás hemodinamikára és a vér-gázokra, amelyek a cerebrális autoreglálást negatívan befolyásolhatják cerebrális károsodást okozva [4, 5]. Egyes szerzők a vérnyomás csökkenéséről [11], deszaturálásról [10], majd ezt követő hyperoxiáról és hypokarbiáról számoltak be surfactant adagolás ideje alatt. A hipotenzio cerebrális hipoperfúzióhoz vezet, ami periventricularis leukomaláciát válthat ki, míg a reperfúziós fázisra jellemző hiperperfúzió intraventricularis agyvérzést. Surfactant terápia akut hatásait vizsgáló tanulmányoknak egymástól eltérő eredményei vannak: míg egyesek csökkent cerebrális vérátáramlásról beszélnek [5], addig mások szerint változatlan marad [8,

**3. ábra.** Rezisztencia index kontrollcsoporthoz viszonyított értékei kezelés előtt és után

10], ismét mások a növekedéséről számolnak be [11]. Ezeket az ellentmondásokat magyarázhatjuk egyrészt a használt termékek közötti különbséggel, a cerebrális hemodinamika vizsgálatára használt egymástól eltérő módszerekkel, vagy a vizsgált célpopulációk közötti különbséggel. Emiatt nem létezik egy egységes álláspont, ami a surfactant cerebrális keringésre gyakorolt hatását illeti, úgy, ahogy arról sem, hogy az adagolás gyorsasága vagy az adagolt térfogatmennyiség változtatna-e a neurológiai kimenetelen a rendkívül kissúlyú koraszülöttek esetében. Vizsgált beteganyagunkban a vérgázok gyors javulása lehetővé tette a MAP és a FiO₂ csökkentését, valamint megnövelte a szisztolés velocitást. A pulmonalis compliance hirtelen javulása hemodinamikai módosulásokhoz vezet, ami egy nyitott Botallo-vezeték adta körülmények között alapjául szolgálhat a pulmonalis és cerebrális vérzéseknek. Ezeket a változásokat tükrözi a magas rezisztencia index, ami direkt összefüggésben van vérzések kialakulásával.

Kaiser és társai 2004-ben közzétett tanulmánya kapcsán [5], amit 14 hyalin membrán betegségben szenvedő koraszülöttön végzett, arra a következtetésre jutott, hogy a cerebrális keringésben bekövetkezett drasztikus ingadozások surfactant terápia után csökkenthetők a frakcionált adagolás után a lélegeztetési paraméterek csökkentésével. Vizsgált betegeinknél a permisszív vérgáz értékek és a kímélő, közepes értékű légúti nyomással való lélegeztetés alkalmazásakor nem találtunk szignifikáns különbséget a kontrollcsoport cerebrális hemodinamikai paramétereire képest, ami arra enged következtetni, hogy ennek a csoportnak a cerebrális autoreglációs mechanizmusa nem károsult.

Következtetések

Koraszülöttek neurológiai prognózisa függ a respirációs distressz szindróma súlyosságától, valamint az alapbetegségben alkalmazott terápiás eljárásoktól. A surfactant terápia után hirtelen bekövetkezett pulmonalis funkció javulásra az éretlen szisztémás és cerebrális hemodinamika

nincs kellőképpen felkészülve, emiatt a drasztikus változások akár cerebrális léziót is okozhatnak, ami kihat a gyermek utólagos fejlődésére. Kímélő, közepes légúti nyomás értékeken való lélegeztetés, főleg, ha korán – még a szülőszobán – elkezdjük, lecsökkentheti a surfactant igényt, ezáltal csökkentve a neurológiai maradványtünetek veszélyét. Doppler-ultrasonographiás módszer ez esetben is hasznosnak bizonyult a klinikai kontextusba helyezett adatok felhasználása révén. A módszer nem invazív, nincsenek ismert komoly mellékhatásai és jó eredménnyel használható az újszülöttgyógyászatban, mert az idejében alkalmazott megfelelő terápia javítja a betegek életminőségét.

Irodalom

1. Boylan G. B. et al. – *Dynamic cerebral autoregulation in sick newborn infants*, Ped Res, 2000, 48: 12-17.
2. Couture A., Veyrac C. – *Transfontanellar Doppler imaging in neonates*, Springer, 2001, 91-104.
3. Jim W. T., Chiu N. C. – *Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus*, Ultrasound Med Biol, 2005, 31 (2):197-202.
4. Kaiser J. R., Gauss C. H., Pont M. K. et al. – *Hypercapnia during the first three days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants*, J Perinatol, 2006, 26: 279-285.
5. Kaiser J. R., Gauss C. H., Pont M. K. et al. – *Surfactant administration acutely affects cerebral and systemic hemodynamics and gas changes in very low birth weight infants*, J Pediatr, 2004, 144: 809-814.
6. Leahy F. A. N., Cates D., MacCallum M. et al. – *Effect of CO₂ and 100% O₂ on cerebral blood flow in preterm infants*, J Appl Physiol, 1980, 48: 468-472.
7. Mullaart R. A., Hopman J. C., Rottevel J. J. et al. – *Cerebral blood flow fluctuations in neonatal respiratory distress and periventricular hemorrhage*, Early Hum Dev, 1994, 37: 179-185.
8. Nuntnarumit P., Bada H. S., Yang W. et al. – *Cerebral blood flow velocity changes after bovine natural surfactant instillation*, J Perinatol, 2000, 4: 240-243.
9. Panerai R. B. – *Analysis of cerebral blood flow autoregulation in neonates*, IEEE Trans Biomed Eng, 1996, 43: 779-788.
10. Roll C., Knief J., Horsch S. et al. – *Effect of surfactant administration on cerebral haemodynamics and oxygenation in premature infants: near infrared spectroscopy study*, Neuropediatrics, 2000, 31: 16-23.
11. Skov I., Bell A., Greisen G. – *Surfactant administration and the cerebral circulation*, Biol Neonate, 1992, 61(suppl 1): 31-36.
12. Vergesslich K. A., Weninger M., Ponhold W. et al. – *Cerebral blood flow in the newborn infants with and without mechanical ventilation*, Pediatr Radiol, 1989, 19 (8): 509-512.