

도플러 초음파를 이용한 미숙아 초자체유리양막질환의 뇌혈역학변화

이화여자대학교 의과대학 진단방사선과학교실, 소아과학교실*

유 정 현 · 김 경 희*

= Abstract =

Changes of Cerebral Hemodynamics of the Hyaline Membrane Disease Using Doppler Ultrasonography

Jeong Hyun Yoo, Kyung Hee Kim*

Department of Diagnostic Radiology, Pediatrics, College of Medicine,
Ewha Womans University*

Objectives : To access the changes of cerebral blood flow velocity according to the time after surfactant administration, we prospectively studied in the Hyaline Membrane Disease using Doppler ultrasonography.

Materials and Method : The patients were 26 infants. The mean gestational age was 31⁴wks (range, 18⁴ to 38wk). The ratio of male : female was 16 : 10, mean weight was 1.76±0.88Kg, Apgar score at 5min was 6.9, and type of delivery was C-section : vaginal delivery 19 : 4.

Before and after, 10, 30min, 1, 6, 12hr, 1, 3, 5, 7days after surfactant administration, peak systolic and end-diastolic flow velocity(PSFV, EDFV) were estimated by Doppler method measuring MCA flow velocity. The Resistive index was calculated according to the mathematics. For the evaluation of the clinical status, systolic and diastolic systemic BP, PaO₂, PaCO₂, FiO₂, pH, and respiratory rate(RR) were checked.

Results : The cerebral blood flow velocity showed initial increase of PSFV just after synthetic surfactant administration, and the increased PSFV continued until the 30 minites and then decreased. PSFV returns to initial level at 6hr, and then increased again. The changes of EDFV was not significant. The changes of RI & PI were no significant changes. The effects of surfactant to the systemic BP had no significance. The changes of PaCO₂ and PaO₂ were not significant. FiO₂ showed steady improvement. Initial tachypnea and acidosis progressively improved without clinical significance.

Conclusion : The administration of Surfactant in the HMD patients results in transient increase of cerebral blood flow velocity.

KEY WORDS : Hyaline membrane disease · Doppler ultrasonography · Cerebral blood flow.

미숙아의 초자체유리양막질환(Hyaline Membrane Disease, 이하 HMD)은 신생아 사망의 큰 원인이나 최근 surfactant의 투여와 인공호흡기의 발달로 치료에 큰 도움을 주고 있다¹⁻³⁾. HMD에서 surfactant투여는 폐혈류저항을 감소시킴으로 폐동맥압 감소와 ductal flow velocity의 증가를 가져오는 것으로 이해되고 있다¹⁻³⁾. 도플러초음파 발달로 HMD환아에서의 혈액역학 변화에 관한 연구가 활발하고, 특히 최근들어 surfactant투여 전·후의 폐동맥압에 변화에 관한 연구가 많이 보고되고 있다¹⁻⁴⁾. 그러나 HMD 환아에서의 뇌혈류 변화에 관한 연구는 많이 보고되어 있지 않고 특히 surfactant투여후 뇌혈역학변화에 관한 연구에 관하여는 아직 많은 보고가 없다⁵⁾. 이에 저자들은 surfactant투여 전·후 시간에 따른 뇌혈류변화를 관찰함으로써 HMD의 뇌혈역학변화를 이해하고자 하였고, 여러 임상지표들을 관찰함으로써 surfactant의 효과에 관하여 이해하고자 본 연구를 시도하였다.

연구대상 및 방법

출생직후 HMD로 판명된 신생아 26명을 대상으로 하였다. 환아의 남:녀비는 16:10이었고, 재태기간은 18⁴주에서 38주로 평균 재태기간은 31⁴주 이었다. 평균 체중은 1.76±0.88Kg, 5분 Apgar는 6.9, 분만형태는 제왕절개:질식분만이 19:7로 제왕절개가 많았다. 신생아 임상상태를 나타내는 지표로서 수축기 및 이완기 혈압, PaO₂, PaCO₂, FIO₂, pH, 호흡수를 surfactant투여 전과 후 10, 30분, 1, 6, 12시간, 1, 3, 5, 7일에 측정하였다. 뇌혈류변화를 측정하기 위하여 사용한 기기는 Acuson 128XP(Acuson Co, Mountain View, CA, USA)로 7MHz sector탐촉자를 이용하였다. 측 두골창을 통하여 도플러초음파를 시행하였고 이때 관찰되는 Circle of Willis에서 탐촉자에서 가까운 쪽의 MCA에서 가능한 insonation angle을 적게 하여 위와 동일한 시간마다 수축기 및 말단이완기 혈류속도를 측정하였고 저항계수를 구하였다. 시간에 따른 각 지표들의 평균값을 구하여 곡선그래프를 통해 시간에 따른 변화를 보았고 통계적 유의성 검증을 하였다.

뇌혈류 속도는 Surfactant 투여직후 현저한 수축기 뇌혈류속도의 증가를 보였다. 수축기 뇌혈류속도의 증가는 30분까지 유지되다 서서히 감소하여 6시간에는 투여전 상태로 돌아왔다. 그후 12시간부터 다시 점차 증가하는 뇌혈류속도를 나타내었다. 30분의 수축기 뇌혈류속도의 증가는 통계적으로 유의하였고 1일 이후의 점차적인 뇌혈류속도의 증가도 모두 통계적으로 유의

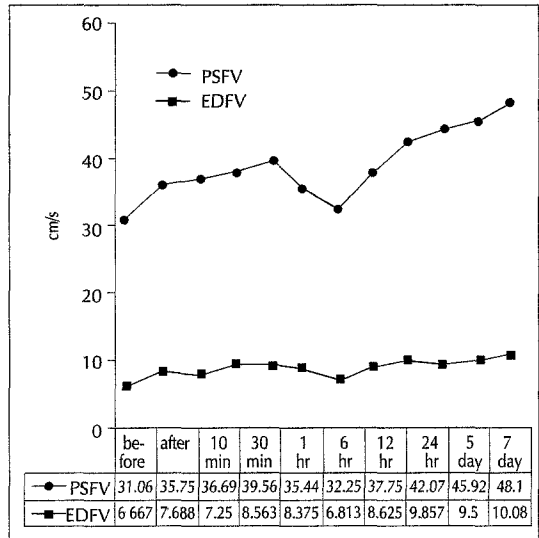


Fig. 1. Changes of cerebral blood flow velocity in HMD after surfactant treatment.

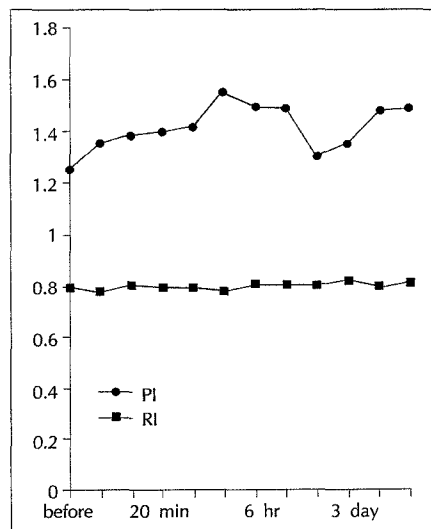


Fig. 2. Results of resistive index.

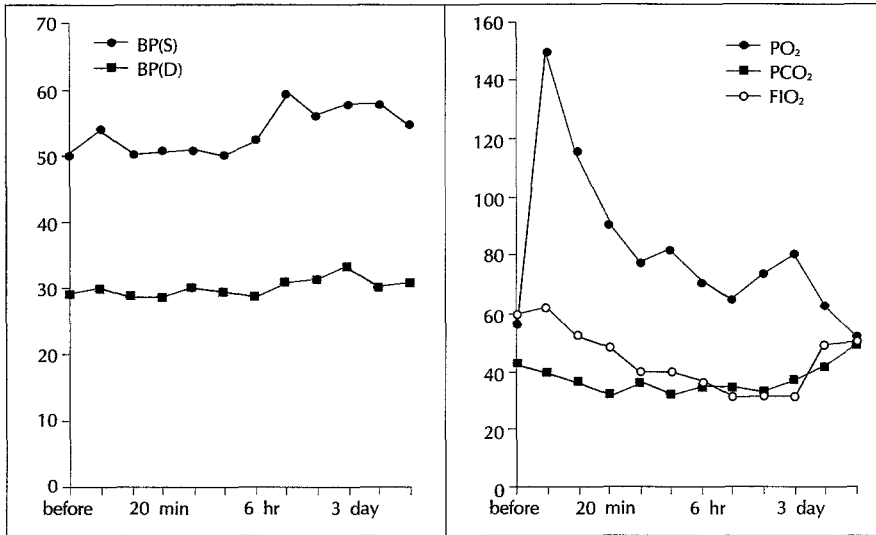


Fig. 3. Changes of systemic blood pressure & blood gas analysis.

하였다($p > 0.05$). 이완기혈류속도는 surfactant 투여 전·후 뚜렷한 변화를 보이지 않았다(Fig. 1). 혈류저항은 RI는 뚜렷한 변화를 보이지 않았고 PI는 투여 직후 약간 증가하는 소견을 보이다 점차 감소하여 1일째에 가장 낮은 혈류저항을 보였으나 모두 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 2). Surfactant 투여후 혈압은 점차적으로 증가되는 경향을 보였으나 통계적인 유의성이 없어서 Surfactant의 효과에 의한 것이라기보다는 정상적으로 관찰되는 출생후의 점차적 혈압증가의 소견이라고 생각된다(Fig. 3).

환아의 신체전반적인 임상상태를 나타내는 지표로 호흡은 surfactant 투여 전·후 빈호흡을 보였으나 투여전과 비교할때 점차 호전되었다. PaO₂는 surfactant 투여 직후 통계적으로 유의한 현저한 증가를 보였으나 시간에 따라 점차 감소하였다. surfactant 투여전과 비교할때 전반적으로 높게 유지되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. PaCO₂도 surfactant 투여 후 점차 감소하였으나 모두 통계적 유의성은 없었다. FIO₂도 surfactant 투여후 점차적인 감소를 보였다(Fig. 3). pH는 투여 전 심한 acidosis를 보이다가 점차 정상으로 교정되었다.

고 안

최근 도플러 초음파를 이용한 혈역학변화에 관한 연

구가 활발히 진행되면서 정상 신생아 및 미숙아 사망률의 가장 큰 원인의 하나인 호흡곤란증후군 환아의 혈역학에 관한 연구도 활발히 연구되고 있다¹⁻⁸⁾. 신생아 혈역학의 초기 변화는 건강한 신생아의 경우 출생후 8시간 정도부터 대부분의 심폐혈역학 변화가 이루어지는 데⁹⁾ 가장 기본이 되는 변화는 태아때의 PDA의 폐쇄와 관계된 변화이다¹⁰⁾. 출생후 PDA 폐쇄 시간에 관한 연구에 의하면 혈류가 없는 기능적 폐쇄는 2일에 50%, 3일이면 80%정도 닫히고 4일에는 100% 폐쇄된다고 하며 호흡곤란증후군이 없는 출생후 PDA 폐쇄시간이 지연되지는 않는다. 이에 반해 호흡곤란증후군의 미숙아는 ductal flow와 우좌단락폐쇄(right to left shunt ductal closure)가 현저히 지연되므로 지속성폐동맥고혈압(persistent pulmonary hypertension)의 빈도가 현저히 높고 이것은 호흡곤란의 정도와 비례한다고 한다^{4,9)}. 심한 호흡곤란증후군을 가진 미숙아의 경우 폐고혈압이 정상신생아에서 비해 72시간까지 계속 지속된 보고가 있다⁸⁾.

미숙아 호흡곤란증후군에서 선택적 치료제로 사용되는 surfactant는 폐혈류저항을 감소시킴으로써 폐동맥압을 감소시키고 ductal flow velocity를 증가시키는데 효과적인 것으로 알려져 있다¹⁻³⁾. 도플러초음파 기기의 발달과 함께 호흡곤란증후군에서 surfactant 투여에 따른 폐혈역학 변화에 관한 연구들이 최근 많이 발표되었는데¹⁻⁴⁾ surfactant 투여후 첫 15분내에 폐동맥압이 현

저히 감소하였다고 하며³⁾ 폐동맥압 감소는 약 12시간 동안 지속되다가 치료전으로 돌아갔다고 보고하였다²⁾. 또한 폐동맥압 감소의 결과로 ductal 좌우단락(left to right shunt)의 속도가 증가하였고 한 시간동안 유지된다고 하였다²⁾.

호흡곤란증후군 환아는 건강한 신생아에 비하여 뇌혈류의 자동조절능력이 소실되거나 제한되게 되어 뇌출혈이나 허혈등의 합병증을 겪게 되는 경우가 많으므로¹⁰⁾ HMD에서 뇌혈류변화를 예측하는 것은 상당히 중요한 일이라 생각된다. 도플러를 이용하여 신생아 뇌혈류를 측정하는데는 기술적인 제한점과 검사자 또는 검사시간 다양성이 상당히 있고, 기계장비세팅에 따른 영향외에도 도플러소견으로 혈액학의 제반사항을 이해함에 어려움이 있기는 하나 신생아 뇌순환변화를 양적으로 평가하는 데는 가장 좋은 방법으로 생각된다¹¹⁾. 정상 신생아나 미숙아에서의 도플러초음파를 이용한 뇌혈류변화에 관한 연구는 종종 보고되었으나¹²⁻¹⁷⁾, surfactant투여 후 뇌혈류변화에 관한 연구는 드물어 저자들은 1례의 보고만을 찾을수 있었다⁵⁾

임상적으로 문제가 없는 정상체중의 신생아의 출생 후 뇌혈류변화는 출생시의 두부의 기계적 압박과 탯줄 결찰 등에 의한 반응으로 뇌혈류저항이 감소하여 출생 직후 일시적으로 뇌혈류속도가 증가하다가, 출생후 1시간에는 혈관저항의 증가로 혈류속도가 출생직후보다 감소한다고 하며 이는 출생후 첫 30분내의 갑작스런 PaO₂상승과 PaCO₂감소와 관계가 있다고 생각된다. 생후 1일에는 다시 혈류저항이 감소하고 뇌혈류속도가 증가한다고 하며¹⁶⁾, 생후 첫 뇌혈류속도 증가(initial rise)는 여러 보고자에 따라서 생후 12시간, 20시간, 1일 등 시간적 차이가 다양하고 어떤 보고는 initial rise를 관찰할 수 없었다고도 하였다¹⁷⁾. 만삭의 저체중아는 정상체중아에 비해 출생직전과 출생직후 뇌혈류속도가 높고 더 오래 지속되었다고 하며 이를 Brain Sparing Phynomena로 설명한 반면, 또 다른 보고는 저체중아의 높은 헤마토크리트(Hct)로 생후 1일의 뇌혈류속도는 오히려 감소하였다고 보고하기도 하였다¹⁷⁾. 또한 만삭의 저체중아에 비해 미숙아 저체중아는 혈류저항이 좀 더 높아 뇌혈류속도가 낮았다고 하였다¹⁶⁾. 저체중아에서 뇌혈류속도가 정상체중아보다 낮은 이유에 관하여는 Hct가 높기 때문에 일정한 뇌의 적혈구이동을 위해 뇌혈류속도가 낮은 것으로 설명하였다. 그러나

어떤 보고에서는 저체중아에서 첫 20시간에 정상체중아보다 높은 뇌혈류속도를 보였는데 이것은 pH가 낮고 혈압이 높은 결과로 설명할 수 있을 것이라고 하였다. 출생 후 첫1일의 뇌혈류속도가 보고자에 따라서 다양한 이유에 관하여는 임신재태기간의 차이, 자궁내발육부전의 여러 원인, 검사한 뇌동맥의 차이 등에 의한 혈류분포 차이에 따른 것이라고 주장한다¹⁷⁾. 그러나 출생 후 initial rise를 기점으로 뇌혈류속도는 모든 신생아에서 서서히 증가하거나 유지되는 점은 공통적인 현상이라고 할 수 있다.

호흡곤란증후군 환아의 뇌혈류 변화에 관한 연구에서 Bor등은⁵⁾ surfactant를 투여한 미숙아와 대조군의 연구에서 환아들은 surfactant를 투여한 즉시 모두 평균혈류속도가 증가하였고, 혈류속도의 증가가 약 20분 정도 계속 유지되다가 30분내에 투여전으로 되돌아왔다고 하였다. surfactant투여 후의 뇌혈류속도 상승은 대조군에 비교할때 현저히 다른 결과를 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다고 하였다.

일반적으로 뇌혈류속도가 일시적으로 증가하는 이유는 혈류량의 증가에 의한 수도 있고, 혈압상승에 대한 뇌혈관 자동조절수축의 결과로 혈류저항에 변화가 생긴 결과일 수도 있다. 호흡곤란을 비롯한 질병상태의 미숙아는 뇌의 자동조절능력이 제한되므로 surfactant 투여후 뇌혈류속도의 증가는 뇌혈류 증가에 의한 결과라고 생각되며¹⁴⁾ 이것은 surfactant 투여후 폐혈류저항의 감소로 폐동맥저항감소와 ductus patency의 설명으로 이해될 수 있다⁵⁾. 실제로 혈액학적으로 의미 있는 좌우단락PDA가 있는 경우는 대상성의 심박출량이 증가함으로써 뇌혈류를 유지할 수 있다고 한다⁷⁾.

도플러초음파에 비해 때로는 단순초음파로 구조적이상을 관찰하는 것이 훨씬 간단하고 신빙성 있기도 하나 전반적인 뇌의 발육상태나 후유증 여부를 추측하는데 도움이 된다고 생각된다. Rennie 등¹⁵⁾은 미숙아 출생 후 첫 3일간동안 뇌혈류속도를 측정하여 18개월후 소아 상태를 정상과 신경학적 손상이 있는 경우로 구분하여 출생당시의 뇌혈류속도를 후향적으로 연구하였다. 그들은 추적검사상 신경학적 장애를 보인 소아들의 출생 첫 3일의 도플러 소견은 추적검사상 정상조건을 보였던 소아에 비하여 뇌혈류속도의 차이는 없었으나 정상아에서 보이는 뇌혈류속도의 서서한 증가가 적었고, 44%에서는 뇌혈류속도가 2일째 증가하다가 3일째 오

히려 떨어지는 경향을 보였고 통계적으로 유의하였다 고 하였다¹⁵⁾.

저자들의 결과에서는 surfactant 투여직후 현저한 뇌혈류속도의 증가를 보였다. 뇌혈류속도는 약 30분까지 증가한 채로 유지되다가 그 이후 점차 감소하여 6시간에는 투여전과 거의 같은 수준을 유지하였다. 이후 12시간부터는 다시 뇌혈류속도의 증가를 보였고 7일까지 점차적인 증가를 보였다. 저자들의 경우 대조군 연구를 병행하지 않았고 약간의 시간적인 차이는 있으나 Bor등⁵⁾의 결과와 유사한 것으로 생각된다. 이는 호흡곤란중후군 환아에서 surfactant 투여는 폐에 효과적인 일 뿐 아니라 뇌혈류속도를 증가시킴으로 뇌혈류량을 유지하는데도 효과적인 것을 입증할뿐 아니라, 투여 직후 일시적이나 즉각적인 효과로 나타난다는 것을 입증한다고 생각된다.

흔히 사용되는 혈류저항계수로는 RI와 PI가 있다. 뇌혈관의 저항계수가 상승될 경우 뇌혈류에 영향을 미치는 두개강 내.외의 질환이 있음을 시사한다고 할수 있다. RI는 뇌혈류압(perfusion pressure)과는 선상의 상관관계를 보이며 보고자에 따라 약간씩 차이는 있으나 대략 건강한 신생아의 경우 평균 RI는 0.75 ± 0.10 로 보고되었고 재태기에 따라 역상관관계를 보인다고 한다. 임상적인 문제가 있는 신생아의 RI는 정상아에 비해 전반적으로 높은 값을 보인다고 하며, PDA 폐쇄 후에는 현저히 감소하는 것으로 보고되었다⁵⁾. 주산기 질식아에서 낮은 RI가 보고되었고 이는 postasphyxia luxury perfusion에 의한다고 설명되었다¹⁸⁾¹⁹⁾. Archer등²⁰⁾도 질식이 27명중 16명에서 0.55이하의 비정상적으로 낮은 RI를 보였고 이들은 추적검사에서 중등도 혹은 심한 신경학적 장애를 나타냈다고 하였다. 그러나 병의 경과에 다양성이 있기 때문에 정상 신생아와 질식아 사이의 RI지수는 상당히 겹친다고 하였다. Nishimaki 등은¹⁴⁾ 주산기 질식을 시사할만한 소견이 없는 저체중아에서도 생후 1~2일 뇌동맥의 RI가 낮은 값을 보였다고 하며 이제까지 주산기 질식아의 낮은 RI가 나쁜 예후를 가진다고 보고되었으나 이것은 임신시 성장지연된 태아의 brain sparing effect와 유사한 것으로 낮은 뇌혈류저항과 혈류재분포로 충분한 뇌혈류를 받아 머리성장지연이나 불가역적인 뇌손상을 방지하는데 도움이 될 것이라고 하였다¹⁴⁾.

저자들의 결과에서는 surfactant투여전에 비해 투여

후의 현저한 RI의 변화는 없었다. PI는 투여후 오히려 점차적인 증가를 보이다가 6시간부터 감소하는 경향을 보여 생후 1일에는 가장 낮은 값을 보였고 그 후 다시 점차 증가하는 경향을 보였다. 시간에 따른 저항계수의 변화는 통계적으로 유의하지 않았다. 출생 후 6시간부터 점차 감소하여 1일에 가장 낮은 PI값을 보인 것은 뇌혈류속도의 initial rise의 결과라고 생각된다. 혈류저항계수는 말초저항에 의한 말단이완기속도 이외에도 심박동수, 심박출량, 혈압, 점도, vascular compliance 등이 영향을 미치고 공식에 의해 계산되는 것이므로 PI 경우 말단혈관이 60~70%정도 폐쇄되기 전에는 특별히 변화하지 않는다.

surfactant투여후 PaCO₂, PaO₂ 등의 혈액가스 변화에 관하여 Bor⁵⁾은 그들의 연구에서 혈액개스는 뇌혈류 변화에 부분적인 역할만 한다고 하며 PaCO₂는 특별한 변화가 없었으나 PaO₂의 현저한 증가와 FiO₂가 감소되는 호전을 보였다고 하였다⁵⁾¹⁵⁾. 저자들의 결과에서도 surfactant투여후 PaCO₂는 거의 변화가 없었고, PaO₂는 즉시 증가하였다가 곧 감소하였고 FiO₂는 투여후 점차 감소하였다. 일반적으로 PaCO₂ 상승은 뇌혈류 증가를 가져와야 하나 뇌저항혈관에 pH가 더 예민하게 반응하므로 PaCO₂ 변화에 대해 뇌혈류는 반응하지 않을 수 있다고 한다. PaO₂는 뇌혈류에 대해 역의 관계로 대응하며 뇌혈류에 대한 직접적인 효과는 PaCO₂의 1/10정도로 미약하다. 이것은 지속적인 저산소증(prolonged hypoxia)으로 뇌혈류의 자동조절장치에 손상을 가져오는 것을 잘 설명한다고 할수 있다. 일반적으로 신생아과산소에 의한 뇌혈류속도의 감소가 surfactant 투여후의 즉각적인 FiO₂농도 조절로 과도한 PaO₂를 방지하고 이로써 뇌혈류속도를 유지하는데 도움이 될 것이라고 하였다⁵⁾.

surfactant 투여와 체혈압과의 관계는 투여후 큰 변화를 보이지 않았는데 이는 다른 보고자들과 동일한 결과로 surfactant 가 혈압에 직접적인 영향을 미치지 않는 것으로 이해된다¹⁻³⁾¹⁵⁾. 임상상태를 나타내는 지표로서 호흡수와 pH는 심한 빈호흡을 보이다 호전되었고 acidosis를 보이다가 점차 정상으로 교정되었다.

결론적으로, 도플러초음파 검사는 뇌혈류역학을 이해하는데 좋은 방법으로 HMD환아에서 surfactant투여 후 일시적으로 뇌혈류속도의 증가를 관찰할 수 있었고 surfactant투여가 혈압에 미치는 변화는 뚜렷하지

않았으나 점차 증가하는 소견을 보였다.

References

- 1) McMillan DM, Chernick V, Finer N, et al : *Effects of two rescue doses of synthetic surfactant in 344 infants with respiratory distress syndrome weighing 750 to 1249 grams : A double-blind, placebo-controlled multicenter Canadian trial. J Pediatr* 1995 ; 126(2) : 90-98
- 2) Kaapa P, Kero PK, Saraste M : *Synthetic surfactant replacement therapy decreases estimated pulmonary artery pressure in respiratory distress syndrome. AJDC* 1992 ; 146 : 961-964
- 3) Kaapa P, Sappanen, Kero P, Saraste M : *Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. J Pediatr* 1993 ; 123(1) : 115-119
- 4) Seppanen MP, Kaapa PO, Kero PO, Saraste M : *Doppler-derived systolic pulmonary artery pressure in acute neonatal respiratory distress syndrome. Pediatrics* 1994 ; 93(5) : 769-773
- 5) Bor M, Ma EJ, Walther FJ : *Clinical and laboratory observations : Cerebral blood flow velocity after surfactant instillation in preterm infant. J Pediatr* 1991 ; 118(2) : 285-287
- 6) Laubscher B, Melle G, Fawer CL, Sekarski N, Calame A : *Haemodynamic changes during high frequency oscillation for respiratory distress syndrome. Archives of Disease in Childhood* 1996 ; 74 : 172-176
- 7) Shimada S, Kasai TK, Konishi M, Fujiwara T : *Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. J Pediatr* 1994 ; 125 : 270-277
- 8) Walther FJ, Benders MJ, Leighton JO : *Persistent pulmonary hypertension in preterm neonates with severe respiratory distress syndrome. Pediatrics* 1992 ; 90(6) : 899-904
- 9) Walther FJ, Bneders MJ, Leighton JO : *Early changes in the neonatal circulatory transition. J Pediatr* 1993 ; 123 : 625-632
- 10) Wright LL, Baker KR, Hollander DI, Wright JN, Nagey DA : *Cerebral blood flow velocity in term newborn infants : changes associated with ductal flow. J Pediatr* 1988 ; 112(5) : 768-773
- 11) Raju TNK : *Cerebral Doppler studies in the fetus and newborn infants. J Pediatr* 1991 ; 119(2) : 165-174
- 12) Vergesslich KA, Wenninger M, Ponhold W, Simbruner G : *Cerebral blood flow in newborn infants with and without mechanical ventilation. Pediatr Radiol* 1989 ; 19 : 509-512
- 13) Seibert JJ, McCowan TC, Chaddock WM, et al : *Duplex pulsed Doppler US versus intracranial pressure in the neonate : clinical and experimental studies. Radiology* 1989 ; 171 : 155-159
- 14) Nishimaki S, Shima Y, Yoda H, Kawakami T, Akamatsu H : *Blood flow velocities in the cerebral arteries and descending aorta in small-for-dates infants. Pediatr Radiol* 1993 ; 23 : 575-577
- 15) Rennie JM, Heather C, Morley R, Evans DH : *Comparison of cerebral blood flow velocity estimation with cranial ultrasound imaging for early prediction of outcome in preterm Infants. J Clin Ultrasound* 1995 ; 23 : 27-31
- 16) Maesel A, Sladkevicius P, Gudmundsson S, Marsal K : *Mode of delivery and perinatal cerebral blood flow. Early Human Development* 1996 ; 44 : 179-185
- 17) Guajardo CD, Mandelbaum, Verena, Linderkamp OI : *Cardiac output and cerebral blood flow velocity in small for gestational age infants during the first 5days after birth. Early Human Development* 1994 ; 37 : 187-193
- 18) Menke J, Michel E, Rabe H, et al : *Simultaneous influence of blood pressure, Pco₂ and Po₂ on cerebral blood flow velocity in preterm infants of less than 33 weeks' gestation. Pediatric Research* 1993 ; 34(2) : 173-177
- 19) Bada HS, Hajjar W, Chua C, Sumner DS : *Non-invasive diagnosis of neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by Doppler ultrasound. J Pediatr* 1979 ; 95 : 775-779
- 20) Archer LNJ, Levene MI, Evans DH : *Cerebral artery Doppler ultrasonography for prediction of outcome after perinatal asphyxia. Lancet* 1986 ; 1116-1117