

Michalina Bugiera

**Utlenowanie mózgowe oraz wybrane parametry hemodynamiczne podczas  
objętościowych i ciśnieniowych trybów wentylacji mechanicznej  
noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. Marta Szymankiewicz-Bręborowicz

Klinika i Katedra Neonatologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2018

*Dziękuję mojej Rodzinie  
za wsparcie i motywację*

## SPIS TREŚCI

1.	Indeks skrótów	4
2.	Wstęp	
2.1	wprowadzenie	6
2.2	podstawy teoretyczne i kliniczne zastosowanie objętościowych i ciśnieniowych trybów wentylacji mechanicznej	7
2.3	podstawy teoretyczne i kliniczne zastosowanie spektroskopii w bliskiej podczerwieni	10
2.4	podstawy teoretyczne i kliniczne zastosowanie kardiometrii elektrycznej	13
3	Cele	19
4	Materiał i metoda	
4.2	kryteria włączenia do badania	20
4.3	charakterystyka grupy badanej	20
4.4	metoda	22
4.5	analiza statystyczna	24
6	Wyniki	
6.1	parametry wentylacji w trakcie trybu objętościowego i ciśnieniowego	25
6.2	utlenowanie mózgowe w trakcie wentylacji objętościowej i ciśnieniowej	31
6.3	parametry hemodynamiczne w trakcie wentylacji objętościowej i ciśnieniowej	33
7	Omówienie wyników i dyskusja	36
8	Wnioski	44
9	Streszczenie w języku polskim	45
10	Streszczenie w języku angielskim	47
11	Bibliografia	49

## 1. INDEKS SKRÓTÓW

A/C	- wentylacja wspomagana/kontrolowana (ang. assist/control)
BPD	- dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. bronchopulmonary dysplasia)
BSA	- powierzchnia ciała (ang. body surface area)
CBF	- przepływ krwi przez naczynia mózgowe (ang. cerebral blood flow)
CI	- indeks sercowy (ang. cardiac index)
CO	- rzut serca (ang. cardiac output)
EV	- kardiometria elektryczna (ang. electrical velocimetry)
FOE	- współczynnik ekstrakcji tlenu (ang. fractional oxygen extraction)
FTC	- skorygowany czas wypływu krwi z lewej komory (ang. corrected flow time)
HR	- częstość pracy serca (ang. heart rate)
ICON	- współczynnik kurczliwości (ang. index of contractility)
LVET	- czas wyrzutu krwi z lewej komory (ang. left ventricular ejection time)
MAP	- średnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. mean airway pressure)
MV <sub>E</sub>	- wydechowa objętość minutowa (ang. expiratory minute volume)
NIRS	- spektroskopia w bliskiej podczerwieni (ang. near-infrared spectroscopy)
PC-A/C	- wentylacja wspomagana/kontrolowana z kontrolą ciśnienia (ang. pressure control- assist/control)
PDA	- przetrwały przewód tętniczy (ang. patent ductus arteriosus)
PEEP	- dodatnie ciśnienie końcowo wydechowe (ang. positive end-expiratory pressure)
PIP	- szczytowe ciśnienie wdechowe (ang. peak inspiratory pressure)
RDS	- zespół zaburzeń oddychania (ang. respiratory distress syndrome)
RR	- częstość oddechów (ang. respiratory rate)
rSO <sub>2</sub>	- współczynnik regionalnego wysycenia tlenem (ang. regional oxygen saturation)
SD	- odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SI	- indeks wyrzutowy serca (ang. stroke index)
SIMV	- synchronizowana przerywana obowiązkowa wentylacja (ang. synchronized intermittent mandatory ventilation)
SV	- objętość wyrzutowa serca (ang. stroke volume)
SVV	- zmienność objętości wyrzutowej (ang. stroke volume variation)

TCPL	- wentylacja czasowo zmienna o limitowanym ciśnieniu (ang. time cycled pressure limited)
TEB	- elektryczna bioimpedancja klatki piersiowej (ang. thoracic electrical bioimpedance)
TFC	- objętość płynów w klatce piersiowej (ang. thoracic fluid content)
Ti	- czas wdechu (ang. inspiratory time)
V <sub>EPT</sub>	- objętość tkanki reaktywnej elektrycznie (ang. volume of electrically participating tissue)
VILI	- uszkodzenie płuc związane z wentylacją (ang. ventilator induced lung injury)
VG	- gwarancja objętości (ang. volume guarantee)
VLBW	- bardzo mała urodzeniowa masa ciała <1500g (ang. very low birth weight)
V <sub>tE</sub>	- objętość wydechowa (ang. expiratory tidal volume)

## 2. WSTĘP

### 2.1 Wprowadzenie

Pomimo ciągle udoskonalanych metod nieinwazyjnego wsparcia oddechu, wentylacja mechaniczna nadal pozostaje podstawową metodą leczenia noworodków z ciężką niewydolnością oddechową. Celem wentylacji mechanicznej jest optymalne upowietrzenie płuc oraz zapewnienie odpowiedniej wymiany gazowej. Objętość gazów podawana w trakcie każdego wdechu jest niezwykle istotna, ponieważ odpowiada nie tylko za dostarczanie tlenu i eliminację dwutlenku węgla, ale także wpływa na przepływ krwi przez naczynia płucne. Odpowiednio dobrana objętość wdechowa zapobiega występowaniu takich powikłań jak odma opłucnowa i rozedma śródmiąższowa (w przypadku podawania zbyt dużych objętości) lub niedodma powodująca zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc (w przypadku podawania zbyt małych objętości) (1).

Zespół zaburzeń oddychania (ang. respiratory distress syndrom RDS) stanowi najczęstszą przyczynę niewydolności oddechowej noworodków urodzonych przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała (ang. very low birth weight VLBW). RDS spowodowany jest niedostatecznym wytwarzaniem surfaktantu przez niedojrzałe pneumocyty typu II. Dominującym objawem radiologicznym RDS jest niedodma, a w jej następstwie znaczne obniżenie podatności płuc. Poza patologią w obrębie układu oddechowego w przebiegu RDS dochodzi również do zaburzeń hemodynamicznych w postaci obniżonego ciśnienia tętniczego krwi i zmiennej perfuzji narządów. Ma to swoje implikacje w obrębie ośrodkowego układu nerwowego prowadzące do takich powikłań wcześniactwa jak krwawienia dokomorowe czy leukomalacja okołokomorowa (2). Słaba podatność płuc utrudnia także przepływ krwi w krążeniu płucnym zmniejszając jednocześnie napływ krwi do lewego przedsionka i objętość wyrzutową lewej komory.

Współcześnie podstawę leczenia RDS stanowi odpowiednio prowadzona wentylacja i dotchawicza podaż surfaktantu. W przypadku noworodków wymagających intubacji i wentylacji mechanicznej mamy do dyspozycji kilka trybów wentylacji. W poniższym opracowaniu omawiane są wybrane tryby wentylacji mechanicznej z kontrolą ciśnienia i gwarancją objętości. Do porównania ich klinicznej skuteczności i przydatności posłużono się parametrami uzyskanymi dzięki monitorowaniu pacjentów przy użyciu oksymetru tkankowego oraz kardiometru elektrycznego.

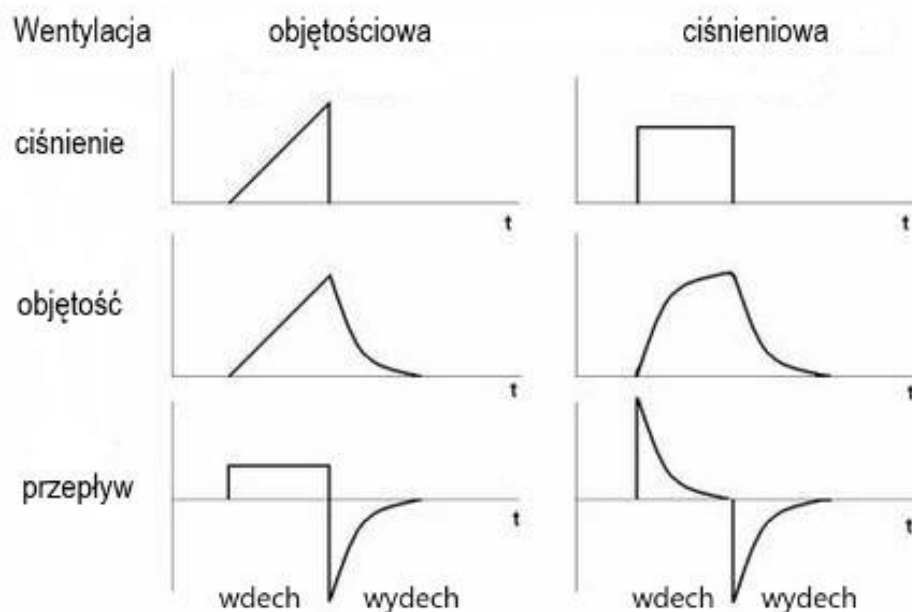
## **2.2 Podstawy teoretyczne i kliniczne zastosowanie objętościowych i ciśnieniowych trybów wentylacji mechanicznej**

Wprowadzenie w latach 60. ubiegłego wieku wentylacji mechanicznej do intensywnej terapii noworodka znacząco polepszyło przeżywalność najbardziej niedojrzałych pacjentów. Od tego czasu w każdej kolejnej dekadzie respiratory przechodziły dynamiczną ewolucję stając się coraz bardziej skomplikowanym i precyzyjnym sprzętem dostosowanym do potrzeb pacjentów urodzonych przedwcześnie. Niezwykle ważnym kamieniem milowym w neonatologii było również wprowadzenie podaży egzogenego surfaktantu, co wyraźnie wpłynęło na poprawę wydolności oddechowej najbardziej niedojrzałych noworodków. Od ponad 40 lat podstawową metodą postępowania w oddziałach intensywnej terapii noworodka jest stosowanie wentylacji czasowo-zmiennej o limitowanym ciśnieniu (ang. time cycled pressure limited TCPL), w której stały przepływ gazów pozwala na samodzielne oddechy pacjenta. Kolejny znaczący postęp dokonał się wraz z wprowadzeniem synchronizacji respiratora z czynnością oddechową pacjenta (3).

Wentylacja wspomagana/kontrolowana (ang. assist/control A/C) to tryb, w którym każdy wdech pacjenta wyzwala podanie oddechu mechanicznego, więc głównie od noworodka zależy częstość podawanych oddechów. Synchronizacja pracy respiratora z pacjentem ma na celu zmniejszenie wysiłku oddechowego oraz wahań ciśnienia tętniczego i śródczaszkowego w trakcie wentylacji. Metoda ta jest szczególnie przydatna w przypadku noworodków z własnym napędem oddechowym, będących w ostrej fazie niewydolności oddechowej, ponieważ wymaga minimalnego wysiłku oddechowego pacjenta w celu inicjacji wdechu (4). Bardzo istotne w tym trybie wentylacji jest ustawienie odpowiedniej czułości wyzwalacza, aby inne zjawiska takie jak przeciek gazów wokół rurki intubacyjnej czy uderzenie koniuszkowe, nie były błędnie odczytywane jako wdech pacjenta i w konsekwencji nie powodowały podawania zbyt wysokiej liczby oddechów mechanicznych. Jednocześnie zmniejszenie czułości wyzwalacza, czyli zwiększenie wartości przepływu gazów, który spowoduje inicjację wdechu, może spowodować opóźnienie synchronizacji wentylacji z własnymi oddechami pacjenta. Ten tryb wentylacji umożliwia również zastosowanie wentylacji powrotnej w momencie długotrwałego bezdechu lub w sytuacji osłabionego napędu oddechowego pacjenta zapewniając tym samym optymalną wentylację minutową. W porównaniu z trybem synchronizowanej przerywanej obowiązkowej wentylacji (ang. synchronized intermittent mandatory ventilation SIMV) tryb A/C charakteryzuje się krótszym czasem odzwyczajania od wentylacji mechanicznej (5).

W przypadku wentylacji wspomaganej/kontrolowanej z kontrolą ciśnienia (ang. pressure control- asisst/control PC-A/C) głównym parametrem podlegającym regulacji jest szczytowe ciśnienie wdechowe (ang. peak inspiratory pressure PIP). Odpowiednie dobranie wartości PIP umożliwia efektywną wymianę gazową i minimalizuje ryzyko uszkodzenia płuc. Ponadto regulacji podlegają takie parametry jak czas wdechu (ang. inspiratory time  $T_i$ ), dodatnie ciśnienie końcowo wydechowe (ang. positive end-expiratory pressure PEEP), czułość wyzwalacza (im większa tym lepsza synchronizacja) oraz częstość oddechów w przypadku konieczności wentylacji powrotnej.

Objętość gazów dostarczana do płuc przy każdym wdechu zależy więc od PIP,  $T_i$  oraz zmieniającej się w czasie podatności płuc. Podawana objętość oddechowa może gwałtownie wzrosnąć w przypadku szybkiej poprawy podatności płuc, na przykład po podaniu surfaktantu. Charakterystyczny dla tego typu wentylacji jest szybki przepływ gazów na początku wdechu stopniowo zmniejszający się w trakcie jego trwania (4).



Rycina 1. Kształt krzywej ciśnienia, objętości i przepływu gazów w przypadku wentylacji objętościowej i ciśnieniowej

Natomiast w przypadku wentylacji PC-A/C z gwarancją objętości (ang. volume guarantee VG) głównym parametrem podlegającym regulacji jest objętość wydechowa (ang. expiratory tidal volume  $V_{TE}$ ) i to respirator przy użyciu wmontowanego mikroprocesora na podstawie pomiaru objętości poprzedniego wydechu dostosowuje odpowiednio PIP (zmiany



o nie więcej niż 3 cm H<sub>2</sub>O z oddechu na oddech), aby uzyskać odpowiednią objętość. Standardowo początkowa objętość oddechowa powinna wynosić 4-6 ml/kg masy ciała w trakcie ostrej fazy RDS. Pacjenci w późniejszych dobach życia lub z rozpoczynającą się dysplazją oskrzelowo-płucną (ang. bronchopulmonary dysplasia BPD) mogą wymagać większych objętości (5-8ml/kg). Dodatkowo regulacji podlega również Ti (początkowo zazwyczaj 0,35s) oraz maksymalna wartość PIP, która może być wytworzona w celu podania ustalonej objętości (6). Przepływ gazów w przypadku wentylacji VG w trakcie całego wdechu utrzymuje się na stałym poziomie.

Stosowanie połączenia wentylacji PC-A/C z VG sprawia, że wszystkie oddechy pacjenta otrzymują wsparcie ustaloną objętością oddechową. W porównaniu z wentylacją SIMV VG, w trakcie wentylacji PC-A/C VG uzyskiwane są bardziej stabilne V<sub>T<sub>E</sub></sub>, lepsze utlenowanie krwi oraz rzadziej występuje tachykardia i tachypnoe u noworodka (7).

Wentylacja VG może być nieefektywna w osiągnięciu zamierzonej objętości oddechowej gdy przeciek gazów jest zbyt duży (>50%), co w przypadku niewielkich rozmiarów rurek intubacyjnych i braku uszczelniającego mankieta wokół rurki występuje dość często u pacjentów VLBW (6).

Od końca lat 90. ubiegłego wieku, kiedy to objętościowe metody wentylacji zaczęły być stosowane w oddziałach noworodkowych liczne opracowania porównywały dotychczas stosowane tryby ciśnieniowe ze stopniowo ulepszanymi trybami objętościowymi. To właśnie tryby objętościowe wiązano ze zmniejszeniem częstości występowania uszkodzenia płuc związanego z wentylacją (ang. ventilator induced lung injury VILI), ponieważ to uraz objętościowy, a nie ciśnieniowy uznano za najbardziej szkodliwy dla niedojrzałych płuc noworodka (8).

### 2.3 Podstawy teoretyczne i kliniczne zastosowanie spektroskopii w bliskiej podczerwieni

Spektroskopia w bliskiej podczerwieni (ang. near-infrared spectroscopy NIRS) polega na pomiarze absorpcji światła ze spektrum bliskiej podczerwieni przez tkanki, a dokładniej przez zlokalizowane w nich chromofory. Chromofor to ugrupowanie atomów, które w połączeniu z układem sprzężonych wiązań jest przyczyną absorpcji danej długości fali, jednocześnie odbijając lub przepuszczając wiązki o innej długości (9). Podstawą teoretyczną działania NIRS jest prawo Lamberta-Beera, które jest wynikiem połączenia dwóch prostszych praw optyki. W 1760 roku Lambert podał zależność między absorbancją i grubością ciała pochłaniającego światło, natomiast w 1852 roku Beer stwierdził liniową zależność między absorbancją a stężeniem roztworu, przez który przenika wiązka promieniowania (10).

Prawo Lamberta-Beera jest spełnione tylko dla materiałów optycznie jednorodnych, ponieważ odnosi się do fotonów, które zostały zaabsorbowane lub przebyły najkrótszą możliwą drogę pomiędzy źródłem światła a detektorem. Ludzkie tkanki nie są materiałem jednorodnym, więc część fotonów ulega odbiciu i w związku z tym przebywa dłuższą drogę do detektora lub w ogóle do niego nie trafia. Z tego powodu oksymetry tkankowe wykorzystują modyfikację prawa Lamberta-Beera, która uwzględnia współczynnik charakteryzujący właściwości danej tkanki do rozpraszania wiązki światła. Współczynnik ten wyznacza się na podstawie modelu migracji fotonów w ludzkiej tkance, dla ośrodkowego układu nerwowego wynosi on między 4 a 6 (11). Zmodyfikowane prawo Lamberta-Beera wyraża się wzorem:

$$A=abc+d$$

[1]

A - zdolność pochłaniania promieniowania, zwana absorbancją

a - współczynnik absorpcji chromoforów [ $\text{dm}^3/\text{mol}\cdot\text{cm}$ ]

b – odległość pomiędzy źródłem a detektorem [cm]

c - stężenie chromoforów w tkance [ $\text{mol}/\text{dm}^3$ ]

d - współczynnik opisujący straty związane z rozproszeniem wiązki światła

Światło ze spektrum bliskiej podczerwieni o długości fali 650-950 nm, przenika przez tkanki głębokie, nie ma działania jonizującego i jest absorbowane przez chromatofory.

W ludzkim organizmie tylko trzy rodzaje cząsteczek zmieniają swoje właściwości absorbowania wiązki światła pod wpływem przyłączenia cząsteczek tlenu – są to hemoglobina, mioglobina i cytochrom aa3 (12).

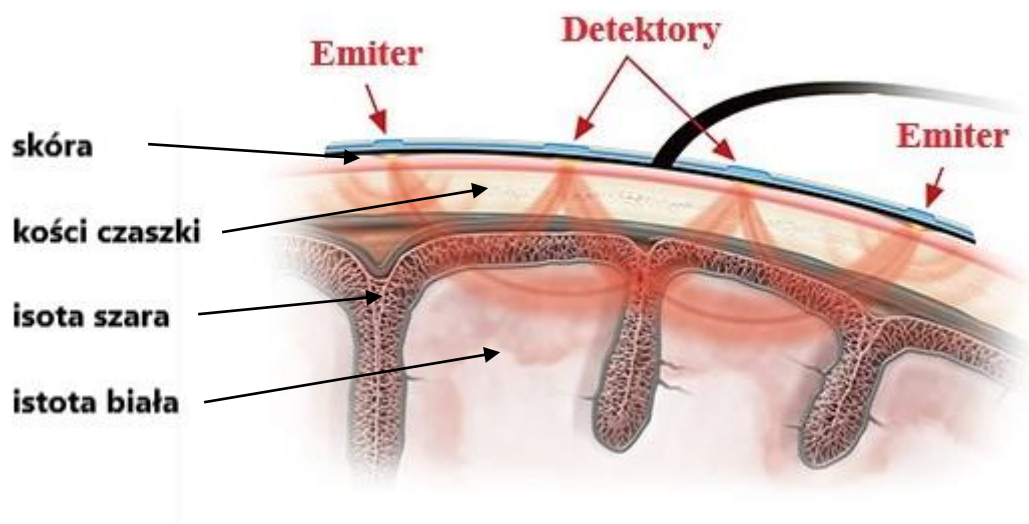
Dla światła o długości 750-850 nm emitowanego przez oksymetry tkankowe straty związane z rozproszeniem i absorpcją fotonów przez chromofory inne niż hemoglobina są najmniejsze. W związku z tym dane odczytywane z detektora wskazują na stężenie oksyhemoglobiny i deoksyhemoglobiny zawartej w erytrocytach znajdujących się w obszarze detekcji danego czujnika (13). Właśnie na podstawie tych danych wyznacza się współczynnik regionalnego wysycenia tlenem (ang. regional oxygen saturation rSO<sub>2</sub>). Obecność wewnątrzkomórkowego cytochromu aa3 w nieznacznym stopniu zaburza te pomiary. Szacuje się, że maksymalnie 10% promieniowania jest absorbowane przez cytochrom połączony z cząsteczkami tlenu, co pośrednio dostarcza również informacji o komórkowym stanie procesów utleniania i redukcji w mitochondriach (14).

NIRS pierwszy raz została wykorzystana w celu nieinwazyjnego monitorowania utleniania ludzkich tkanek w 1977 roku (15), natomiast jej zastosowanie u noworodka jako pierwsza opisała Brazy w 1985 roku (16). Obecnie jest to metoda szeroko badana, a użyteczność jej stosowania w oddziałach intensywnej terapii noworodka zyskuje potwierdzenie w kolejnych publikacjach naukowych (21,66).

Pomiary dokonywane przy użyciu NIRS potocznie określa się jako saturację tkankową. W rzeczywistości jednak hemoglobina, która znajduje się w polu detekcji czujnika znajduje się głównie (75%) w erytrocytach krwi żyłnej, dlatego uzyskane pomiary należy interpretować jako wysycenie hemoglobiny tlenem we krwi żyłnej. Hemoglobina znajdująca się w krwi tętniczej odpowiada za 20% pomiaru, pozostałe 5% to wysycenie hemoglobiny tlenem w krwi włosniczkowej (13).

Czujnik zbudowany z dwóch detektorów i dwóch emiterów pozwala wyeliminować zakłócenia pochodzące ze struktur położonych powierzchownie (skóra, kości), zwiększając tym samym wiarygodność pomiaru (17). Częstość odświeżania sygnału co 4 sekundy sprawia, że uzyskuje się dane w czasie rzeczywistym.

Dokładność pomiaru dodatkowo zwiększa zastosowanie czterech długości fali oraz unikalnego algorytmu, który automatycznie dopasowuje się do zmiennych osobniczo właściwości optycznych tkanki. Przeprowadzone badania potwierdziły wiarygodność danych pozyskiwanych z tego rodzaju czujnika nawet przy niskich wartościach wysycenia krwi tętniczej tlenem (18).



Rycina 2. Budowa czujnika NIRS (19)

Pomiary uzyskiwane na podstawie NIRS dotyczą tylko obszaru znajdującego się bezpośrednio pod czujnikiem i zależą pośrednio od prędkości przepływu i objętości krwi, więc tkanki o lepszej perfuzji w większym stopniu będą wpływały na uzyskiwane dane. W przypadku noworodków urodzonych przedwcześnie unaczynienie istoty białej mózgu jest wyraźnie mniejsze niż istoty szarej, więc rejestrowane dane nie będą adekwatnie odzwierciedlały zmian utlenowania istoty białej mózgu (20).

Dokładność pomiarów przeprowadzanych przy użyciu NIRS w warunkach *in vitro* wynosi +/- 2% (20), natomiast w warunkach *in vivo* jest niższa i mieści się w granicach +/-5% (21). Różnica ta spowodowana jest najprawdopodobniej zakłóceniami wynikającymi z przemieszczania się czujnika oraz jego przylegania do skóry. Należy również podkreślić negatywny wpływ występowania hemoglobinopatii, hiperbilirubinemii i obrzęku tkanki na dokładność rejestrowanych wartości.

Wyniki uzyskiwane przy użyciu NIRS przedstawiane są w skali od 0 do 100%, co odzwierciedla miejscowe utlenowanie krwi mieszanej z przewagą krwi żyłnej (13). Porównując wyniki uzyskiwane dzięki oksymetrom tkankowym z danymi odczytywanymi w tej samej skali z pulsoksymetru należy pamiętać, że klasyczna pulsoksymetria ocenia głównie utlenowanie krwi tętniczej, natomiast NIRS głównie krwi żyłnej.

Dzięki jednoczesnemu pomiarowi przy użyciu oksymetru tkankowego oraz pulsoksymetru można wyznaczyć współczynnik ekstrakcji tlenu (ang. fractional oxygen extraction FOE), który dostarcza informacji o stosunku zużycia tlenu do jego podaży. Współczynnik ekstrakcji tlenu oblicza się ze wzoru:

$$\text{FOE} = (\text{SaO}_2 - \text{rSO}_2) / \text{SaO}_2$$

[2]

FOE – współczynnik ekstrakcji tlenu

SaO<sub>2</sub> - saturacja krwi tętniczej mierzona przy użyciu pulsoksymetru [%]

rSO<sub>2</sub> – saturacja tkankowa mierzona przy użyciu NIRS [%]

Obecnie NIRS najczęściej wykorzystywana jest do oceny utlenowania tkanek w obrębie ośrodkowego układu nerwowego noworodka, ale podkreśla się jej przydatność w badaniach dotyczących utlenowania trzewnego. Potwierdzono występowanie niższych wartości saturacji trzewnej u noworodków z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy (22). Przeprowadzone badania wykazały również korelację pomiędzy niższymi wartościami saturacji trzewnej u noworodków urodzonych przedwcześnie a częstością występowania martwiczego zapalenia jelit (23,24).

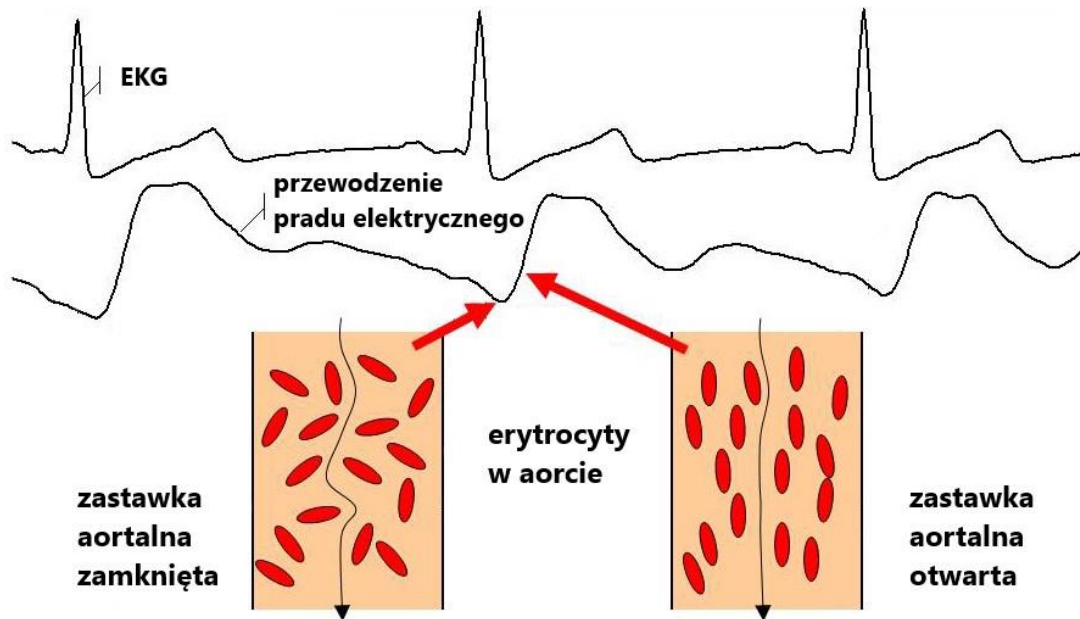
#### **2.4 Podstawy teoretyczne i kliniczne zastosowanie kardiometrii elektrycznej**

Kardiometrię elektryczną (ang. electrical velocimetry EV) opisał po raz pierwszy Kubicek w serii artykułów opublikowanych w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku (25). Od tego czasu metoda ta przeszła wiele modyfikacji, a współcześnie używane kardiometry opierają swoje działanie na matematycznym algorytmie opracowanym w 2005 roku przez Bernsteina i Lemmensa.

EV jest nieinwazyjną metodą oceniającą pracę serca na podstawie zmodyfikowanego pomiaru elektrycznej bioimpedancji klatki piersiowej (ang. thoracic electrical bioimpedance TEB). Pomiar ten możliwy jest dzięki istnieniu bezpośredniej zależności pomiędzy zmianą oporności tkanek, czyli impedancją, a przepływem krwi przez duże naczynia tętnicze (26).

Tkanki znacznie różnią się pomiędzy sobą impedancją, która wynika z ich składu, gęstości oraz temperatury i stanowi odwrotność przewodności elektrycznej. W przypadku klatki piersiowej większość struktur wchodzących w jej skład (kości, mięśnie, płuca, tkanka tłuszczowa) charakteryzuje się bardzo wysokim oporem elektrycznym ( $R=2000-5000 \Omega/\text{cm}$ ). Natomiast krew jest dobrym przewodnikiem ( $R=130 \Omega/\text{cm}$ ), za co w dużej mierze odpowiedzialne jest osocze ( $R=65 \Omega/\text{cm}$ ), w którym są zawieszony elementy morfotyczne (erytrocyty, leukocyty, płytki krwi) o dużo większym oporze (27).

W trakcie skurczu lewej komory serca szybki, laminarny przepływ krwi w aorcie powoduje równoległe ułożenie czerwonych krwinek względem siebie i ścian naczynia. Taki układ erytrocytów sprawia, że mierzona impedancja maleje. Odwrotna sytuacja ma miejsce w trakcie rozkurczu lewej komory – po zamknięciu zastawki aortalnej w aorcie nie ma przepływu i erytrocyty układają się w chaotyczny sposób, pogarszając tym samym przewodność i powodując wzrost impedancji.



Rycina 3. Fale zapisu EKG i TEB oraz przepływ krwi przez aortę w trakcie skurczu i rozkurczu serca (28)

Na mierzoną w czasie bioimpedancję klatki piersiowej składają się 3 czynniki: impedancja podstawowa, która wynika przede wszystkim z objętości płynów w klatce piersiowej (w tym krwi), zmiany impedancji zależne od oddychania oraz zmiany impedancji zależne od cyklu pracy serca (29).

$$Z(t) = Z_0 + \Delta Z_R + \Delta Z_C$$

[3]

$Z(t)$  – bioimpedancja mierzona w czasie [ $\Omega$ ]

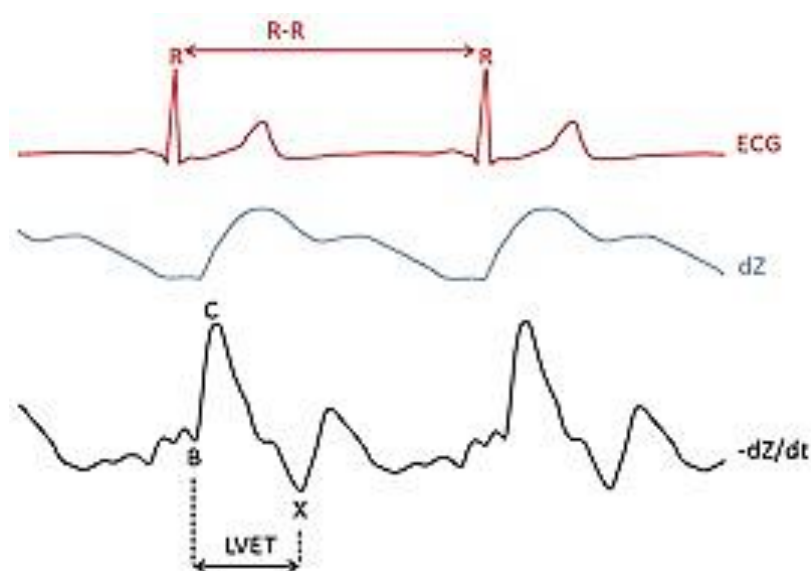
$Z_0$  – impedancja podstawowa (statyczna) [ $\Omega$ ]

$\Delta Z_R$  – zmiana impedancji zależna od oddychania [ $\Omega$ ]

$\Delta Z_C$  – zmiana impedancji zależna od cyklu pracy serca [ $\Omega$ ]

W trakcie dokonywania obliczeń zmiany impedancji zależne od oddychania traktowane są jak artefakt i zostają wytlumione. Specyfika sprzętu stosowanego do tych pomiarów sprawia, że łatwiej jest mierzyć impedancję niż przewodność. Odwrócona krzywa zmiany impedancji w czasie  $-dZ(t)/dt$  jest wyliczonym sztucznym sygnałem, który posiada 3 charakterystyczne punkty:

- punkt B – moment otwarcia zastawki aortalnej
- punkt C – szczyt akceleracji przepływu krwi w aorcie
- punkt X – moment zamknięcia zastawki aortalnej



Rycina 4. Fala zapisu EKG, zmiany impedancji  $dZ$  oraz zmiany przewodności w czasie  $-dZ/dt$ . (R-R – czas pomiędzy skurczami lewej komory serca, LVET – czas wyrzutu krwi z lewej komory (30))

Równoległy zapis krzywej EKG oraz krzywych impedancji i przewodności uwidacznia zależność pomiędzy prędkością przepływu krwi w aorcie a stopniem nachylenia i wysokością amplitudy zmiany impedancji w czasie. Na podstawie elektrycznego pomiaru prędkości przepływu obliczany jest współczynnik kurczliwości (ang. index of contractility ICON) zwany też współczynnikiem szczytowej akceleracji przepływu (31).

$$ICON = \frac{[(dZ(t)/dt)_{MIN}]}{Z_0}$$

[4]

Objętość wyrzutowa serca wyznaczana jest na podstawie TEB ze wzoru:

$$SV = V_{EPT} \times \sqrt{ICON} \times FTC \quad [5]$$

SV – objętość wyrzutowa serca [ml] (ang. stroke volume)

$V_{EPT}$  – objętość tkanki reaktywnej elektrycznie obliczana głównie na podstawie masy ciała [ml] (ang. volume of electrically participating tissue)

FTC – skorygowany czas wypływu krwi z lewej komory [ms] (ang. volume of electrically participating tissue)

Natomiast rzut serca jako pochodna objętość wyrzutowej wyraża się wzorem:

$$CO = SV/1000 \times HR \quad [6]$$

CO - rzut serca [L/min] (ang. cardiac output)

HR - częstość pracy serca [1/min] (ang. heart rate)

EV pozwala również na określenie takich parametrów pracy serca jak:

- indeks sercowy [L/min/m<sup>2</sup>] (ang. cardiac index CI) będący ilorazem rzutu serca i powierzchni ciała [m<sup>2</sup>] (ang. body surface area BSA), który pozwala na porównywanie wartości rzutu serca pomiędzy pacjentami o różnej masie ciała:

$$CI = CO/BSA \quad [7]$$

- indeks wyrzutowy serca [ml//m<sup>2</sup>] (ang. stroke index SI) umożliwiający porównywanie objętości wyrzutowej serca pomiędzy pacjentami o różnej masie ciała:

$$SI = SV/BSA \quad [8]$$

- zmienność objętości wyrzutowej [%] (ang. stroke volume variation SVV), która obliczana jest na podstawie odchylenia standardowego (ang. standard deviation SD) i średniej wartości objętości wyrzutowej:

$$SVV = \frac{SD(SV)}{\text{średnia}(SV)} \times 100 \quad [9]$$



EV wykorzystuje prąd o bardzo małym natężeniu 2-4 mA i wysokiej częstotliwości 20-100 Hz, co sprawia że jest ona metodą całkowicie bezbolesną i bezpieczną. Pomiar dokonywany jest przy użyciu 4 elektrod EKG umieszczonych po lewej stronie ciała noworodka.



Rycina 5. Kardiometria elektryczna – położenie 4 elektrod na głowie, karku, klatce piersiowej i udzie noworodka (32)

Wśród zalet tej metody należy wyróżnić możliwość ciągłego i długotrwałego pomiaru rzutu serca i pojemności minutowej, łatwość stosowania oraz niskie koszty eksploatacyjne. Ograniczenia stanowią: brak możliwości równoczesnego stosowania wentylacji oscylacyjnej oraz zmniejszenie dokładności pomiarów u pacjentów z zaburzeniami rytmu lub niedomykalnością zastawki aortalnej.

EV porównywano w licznych publikacjach z metodami o potwierdzonej dokładności, ale też zdecydowanie większej inwazyjności. W 2005 roku autorzy badania mającego na celu porównanie EV z przezprzełykową echokardiografią dopplerowską u pacjentów zakwalifikowanych do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego dowiedli, że obie metody dają bardzo zbliżone wyniki i mogą być stosowane zamiennie (33). Natomiast w 2007 roku opisano eksperyment przeprowadzony na świniach porównujący EV z metodą termodylucji przezpłucnej potwierdzając wysoki współczynnik korelacji dla pomiarów rzutu serca w trakcie stosowania wlewów objętościowych lub leczenia inotropowego (34). Rok później w badaniu przeprowadzonym wśród dzieci z wrodzonymi wadami serca potwierdzono doskonałą korelację pomiarów uzyskanych przy użyciu EV i bezpośredniej metody Ficka (35).

Kolejnym etapem na drodze do wprowadzenia EV do praktyki klinicznej w oddziałach intensywnej terapii noworodka było zestawienie jej z inną nieinwazyjną metodą pomiaru rzutu serca jaką jest echokardiografia. W przypadku noworodków, a zwłaszcza pacjentów urodzonych przedwcześnie jest to najczęściej stosowana metoda oceny parametrów wydolności serca. Te dwie metody porównywano między innymi w dwóch badaniach z 2014 roku dokonując jednoczesowych pomiarów u noworodków urodzonych poniżej 32 tygodnia ciąży lub z bardzo małą masą ciała uzyskując pomiary rzutu serca o znaczącej korelacji. Autorzy zauważyli jednak ograniczenia stosowania EV w przypadkach pacjentów wymagający wentylacji oscylacyjnej. Jednak z drugiej strony podkreślono brak możliwości ciągłego monitorowania oraz konieczność specjalistycznego przeszkolenia personelu w przypadku zastosowania echokardiografii (36,37).

### 3. CELE

Dobrze poznane i stosowane od kilkadziesiąt lat ciśnieniowe tryby wentylacji są stopniowo zastępowane przez nowoczesne tryby objętościowe, jednak aby w pełni przekonać klinicystów do ich stosowania w oddziałach intensywnej terapii noworodka konieczne są liczne badania i opracowania wyraźnie podkreślające korzyści płynące ze zmiany utartych algorytmów postępowania. W dostępnych metaanalizach wentylacja mechaniczna z gwarancją objętości w porównaniu z wentylacją z kontrolą ciśnienia wiązana jest ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia zgonu lub BPD oraz redukcją częstości występowania odmy opłucnowej. Niniejsze opracowanie ma na celu, poza oceną parametrów wentylacji, porównać te dwa tryby wentylacji w nieco odmienny sposób, oceniając ich pośredni wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i układ krążenia noworodka.

Celem badania jest:

1. porównanie ciśnień i objętości oddechowych w trakcie stosowania wentylacji wspomaganej/kontrolowanej z kontrolą ciśnienia oraz wentylacji wspomaganej/kontrolowanej z kontrolą ciśnienia i gwarancją objętości u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała,
2. porównanie wartości średnich i odchyłeń standardowych utlenowania mózgowego mierzonego przy użyciu oksymetru tkankowego podczas wentylacji wspomaganej/kontrolowanej z kontrolą ciśnienia oraz wentylacji wspomaganej/kontrolowanej z kontrolą ciśnienia i gwarancją objętości u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała,
3. porównanie wartości średnich i odchyłeń standardowych parametrów hemodynamicznych mierzonych przy użyciu kardiometrii elektrycznej podczas wentylacji wspomaganej/kontrolowanej z kontrolą ciśnienia i wentylacji wspomaganej/kontrolowanej z kontrolą ciśnienia i gwarancją objętości u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała.

## **4. MATERIAŁ I METODA**

### **4.1 Kryteria włączenia do badania**

Badanie przeprowadzono w Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka Kliniki Neonatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2017-2018. Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pozytywnie zaopiniowała badanie (Uchwała nr. 388/16 z dnia 6.04.2016).

Jako kryteria włączenia pacjentów do grupy badanej przyjęte zostały:

- niewydolność oddechowa w przebiegu zespołu zaburzeń oddychania wymagająca wentylacji mechanicznej,
- stabilny stan pacjenta charakteryzujący się parametrami gazometrii krwi włosniczkowej lub tętniczej:  $\text{pH} > 7,2$ ,  $\text{pCO}_2 < 60$  mm Hg,
- bardzo mała urodzeniowa masa ciała ( $< 1500$  g),
- masa ciała  $> 3$  centyla dla danego tygodnia ciąży,
- brak stwierdzonych zespołów genetycznych oraz poważnych wady wrodzonych (w tym wad serca lub ośrodkowego układu nerwowego),
- uzyskanie pisemnej zgody rodziców.

### **4.2 Charakterystyka grupy badanej**

Wstępnie do badania włączono 25 noworodków hospitalizowanych w Klinice Neonatologii. Cztero pacjentów zdyskwalifikowano ze względu na złą jakość techniczną uzyskanych zapisów. U jednego pacjenta w badaniu moczu stwierdzono obecności metabolitów metamfetaminy, ze względu na brak danych dotyczących wpływu metamfetaminy na ośrodkowy układ nerwowy i układ krążenia noworodka zdecydowano o wykluczeniu pacjenta z badania. Ostatecznie analizie statystycznej poddano dane uzyskane od 20 noworodków urodzonych poniżej 28 tygodnia ciąży. W tabeli 1. zamieszczono dane dotyczące grupy badanej, w tym masę i długość ciała noworodków, które były niezbędne do wyznaczenia parametrów hemodynamicznych przy użyciu kardiometrii elektrycznej.

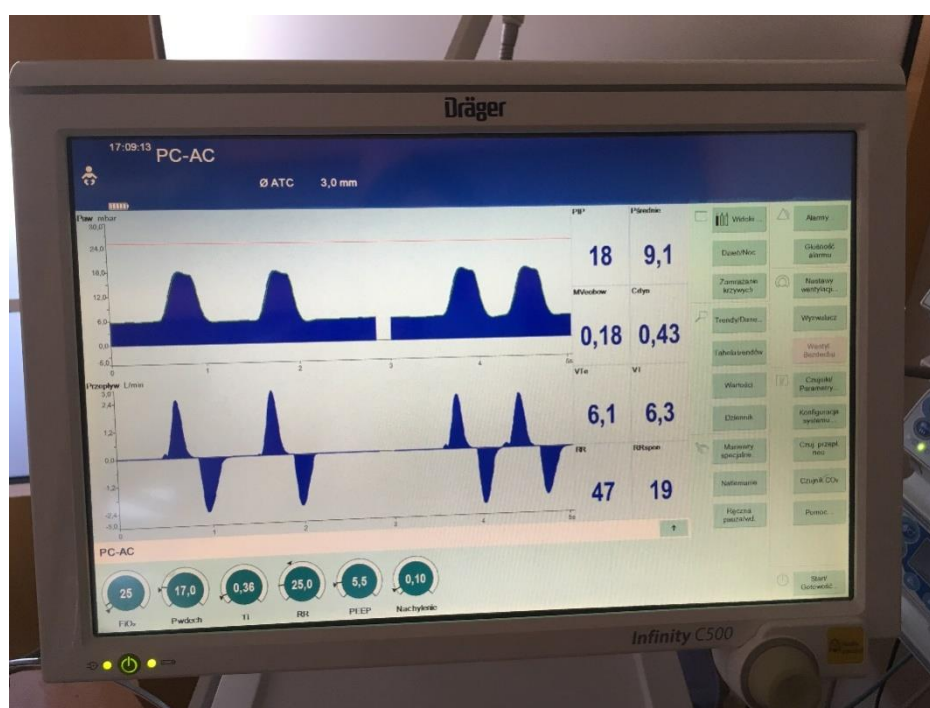
Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej

	średnia	minimum	maksimum	mediana	odchylenie standardowe
Tydzień ciąży	25,7	24	27	25,5	0,99
Masa ciała [g]	848	620	1070	802	138
Długość ciała [cm]	33,5	29	38	34	2,8
Doba życia w momencie włączenia do badania	7,7	2	21	5,5	5,3

Badanie przeprowadzono w możliwie wczesnej dobie życia noworodka, jednak po ustabilizowaniu jego stanu ogólnego. Dołożono wszelkich starań, aby w miarę możliwości jedynym czynnikiem zewnętrznym, który ulegał zmianie w trakcie sześciogodzinnego zapisu był tryb wentylacji. Powodem odroczenia rozpoczęcia badania były najczęściej: konieczność podania kolejnych dawek surfaktantu, prowadzenia wentylacji oscylacyjnej, odbarczenia odmy opłucnowej, przetoczenia preparatów krwiopochodnych, przeprowadzenia leczenia chirurgicznego czy niewyrównana hipotensja, kwasica i niestabilny stan pacjenta.

### 4.3 Metoda

Podstawę do napisania niniejszej pracy stanowi badanie prospektywne skrzyżowane. Zminimalizowanie wpływu czynników zmiennych osobniczo na uzyskane wyniki znacząco ułatwiło porównanie uzyskanych danych i zwiększyło ich wiarygodność. W pierwszej kolejności przeprowadzano kwalifikację pacjenta do udziału w badaniu i uzyskiwano pisemną zgodę rodziców. U każdego noworodka przy użyciu respiratora Babylog VN500 firmy Dräger przez 3 godziny prowadzono wentylację PC-AC, a następnie przez kolejne 3 godziny wentylację PC-AC VG. Przed rozpoczęciem zapisu każdorazowo wykonywano kalibrację czujnika przepływu. Wielkość gwarantowanej objętości oddechowej ustalano na poziomie jak najbardziej zbliżonym do wartości uzyskiwanych w trakcie wentylacji z kontrolą ciśnienia. W trakcie 6 godzin monitorowano pracę serca oraz utlenowanie mózgowe.



Rycina 6. Respirator Dräger Babylog VN500 używany w trakcie badania

Analizie poddano trendy z respiratora (odczytywane z czasem próbkowania 5 minut) dotyczące najważniejszych parametrów wentylacji takich jak: częstość oddechów (ang. respiratory rate RR), PIP, średnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. mean airway pressure MAP) wydechowa objętość minutowa (ang. expiratory minute volume MV<sub>E</sub>) oraz V<sub>T</sub>E (w przeliczeniu na kilogram masy ciała noworodka V<sub>T</sub>E/kg) .



Rycina 7. Urządzenia SenSmart X-100 firmy NONIN do pomiaru utlenowania mózgowego oraz kardiometr elektryczny ICON firmy Osypka Medical

Pomiaru utlenowania mózgowego z zastosowaniem NIRS dokonywano przy użyciu aparatu SenSmart X-100 firmy NONIN z częstością próbkowania 4 sekundy. Czujnik EQUANOX Advance Model 80004CB-NA umieszczano na czole pacjenta. Poza  $rSO_2$  mierzono również  $SO_2$ . Na podstawie jednoczesnej rejestracji obu tych parametrów wyznaczono FOE, który również poddano analizie. Kompletne dane z tego urządzenia uzyskano od 20 pacjentów.



Rycina 8. Czujnik do pomiaru utlenowania mózgowego umieszczony na czole pacjenta oraz czujnik umożliwiający odczyt saturacji na prawej kończynie górnej

Pomiarów hemodynamicznych dokonywano przy użyciu aparatu ICON firmy Osypka Medical. Po umieszczeniu 4 elektrod EKG na lewej stronie ciała noworodka oraz wprowadzeniu dokładnych wartości masy i długości ciała uzyskiwano szereg parametrów: HR, SV, CO, ICON, SI, CI, SVV. Częstość próbkowania wynosiła 10 sekund. W przypadku tego urządzenia kompletne dane uzyskano od 18 pacjentów.



Rycina 9. Kardiometria elektryczna – umiejscowienie elektrod EKG: na szczycie głowy, w okolicy lewego obojczyka, na lewej stronie klatki piersiowej i na lewym udzie

#### **4.4 Analiza statystyczna**

Wszystkie dane były archiwizowane w formie cyfrowej. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu STATISTICA 12 firmy StatSoft, Inc. (2014). W pierwszej kolejności testem Shapiro Wilka sprawdzono normalność rozkładu danych. Następnie dokonano porównania parametrów dotyczących wentylacji, utlenowania mózgowego i pracy serca w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG pod względem wartości średnich i odchylenia standardowego. Zestawienie średnich wartości ma na celu ocenę czy tryb wentylacji wpływa na wartości podanych parametrów, natomiast porównanie odchyłeń standardowych dostarcza informacji o wpływie trybu wentylacji na stabilność badanych parametrów.

Dla danych o potwierdzonej normalności rozkładu do porównania użyto testu t-studenta. W przypadku braku normalności rozkładu do porównania parametrów wykorzystano test Wilcoxon. W pracy przyjęto poziom istotności statystycznej  $\alpha < 0,05$ . W przypadku parametrów, dla których stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi trybami wentylacji, zamieszczono wykresy.



## 5. WYNIKI

### 5.1 Parametry wentylacji w trakcie trybu objętościowego i ciśnieniowego

Parametry wentylacji były porównywane pod względem wartości średniej oraz odchylenia standardowego. Dla wszystkich wartości średnich normalność rozkładu potwierdzono testem Shapiro Wilka

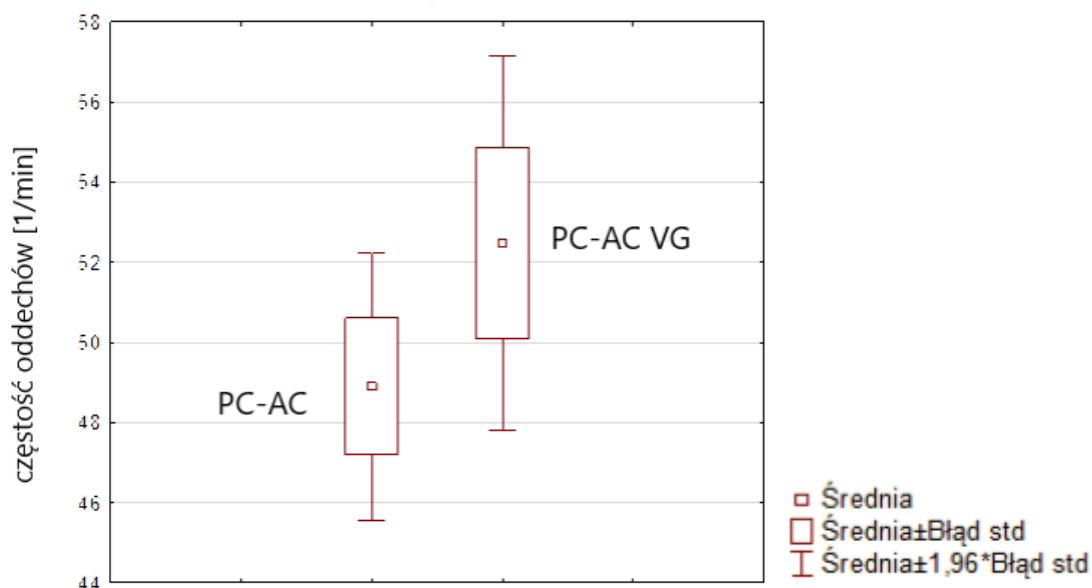
Tabela 2. Średnie wartości parametrów wentylacji dla trybu PC – AC

	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
RR [1/min]	48,9	50,5	34,1	60,7	7,6
PIP [mbar]	18,3	18,1	14,4	24,1	2,9
MAP [mbar]	8,7	8,4	7,3	11,3	1,1
MV <sub>E</sub> [L/min]	0,25	0,23	0,14	0,36	0,07
Vt <sub>E</sub> [ml/kg]	6,1	5,9	4,2	8,8	1,2

Tabela 3. Średnie wartości parametrów wentylacji dla trybu PC – AC VG

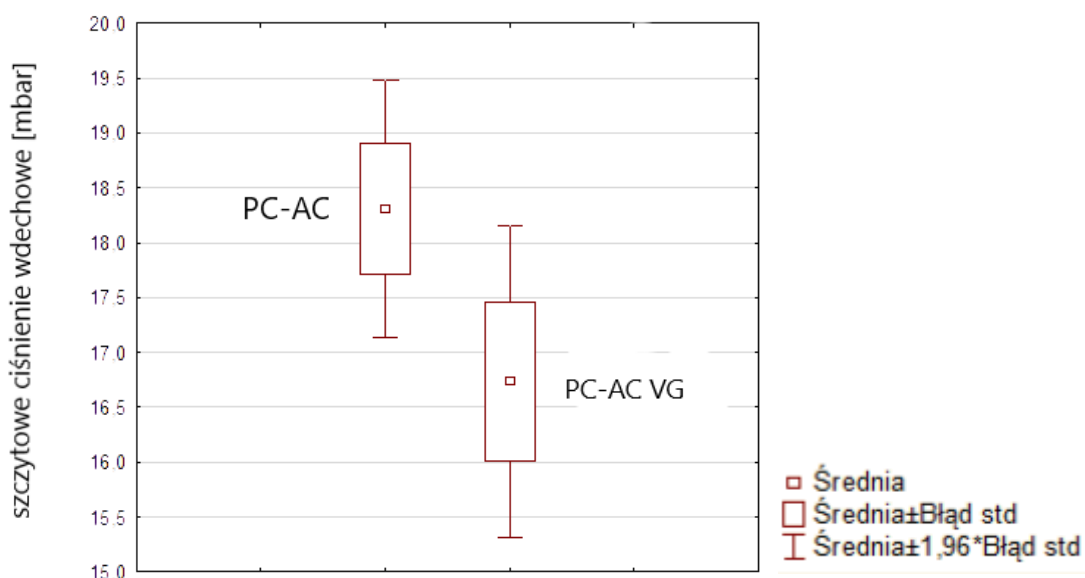
	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
RR [1/min]	52,5	55,5	30,2	66,1	10,7
PIP [mbar]	16,7	16,8	9,3	25,5	3,2
MAP [mbar]	8,4	8,2	6,1	12,1	1,3
MV <sub>E</sub> [L/min]	0,25	0,23	0,14	0,42	0,08
Vt <sub>E</sub> [ml/kg]	5,8	5,7	3,9	8,5	1,1

Porównania średnich wartości powyższych parametrów wentylacji dla trybu PC-AC i PC-AC VG dokonano przy użyciu testu t-studenta dla prób zależnych. RR była istotnie statystycznie wyższa ( $p < 0,02$ ) w trybie objętościowym w porównaniu trybem ciśnieniowym.



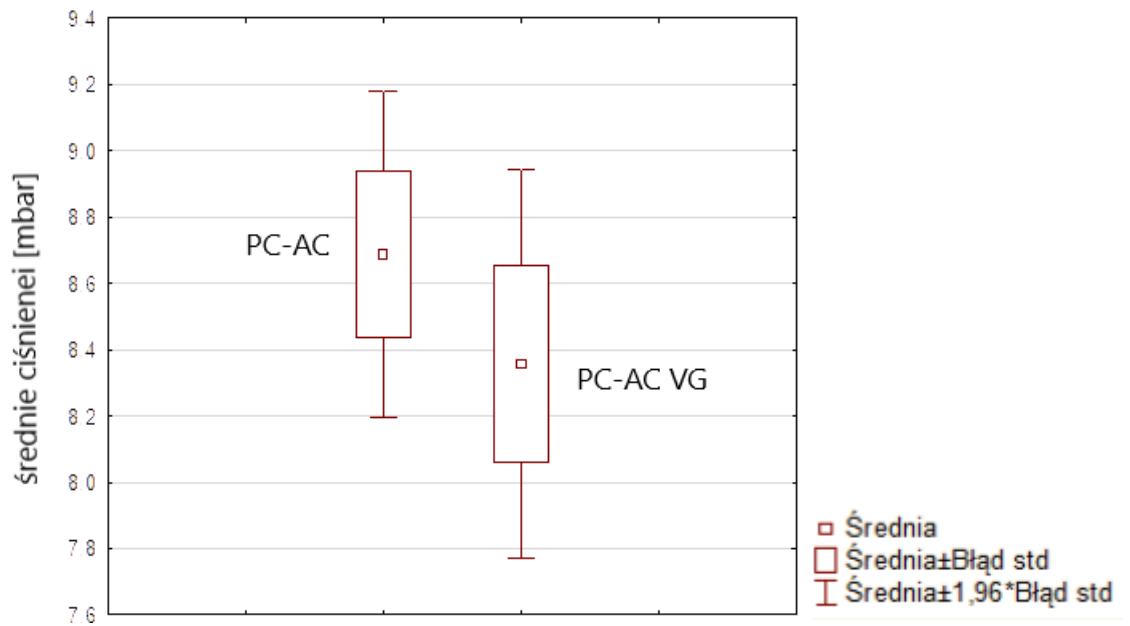
Wykres 1. Częstość oddechów w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG

PIP było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,00001$ ) w trybie ciśnieniowym w porównaniu z trybem objętościowym.



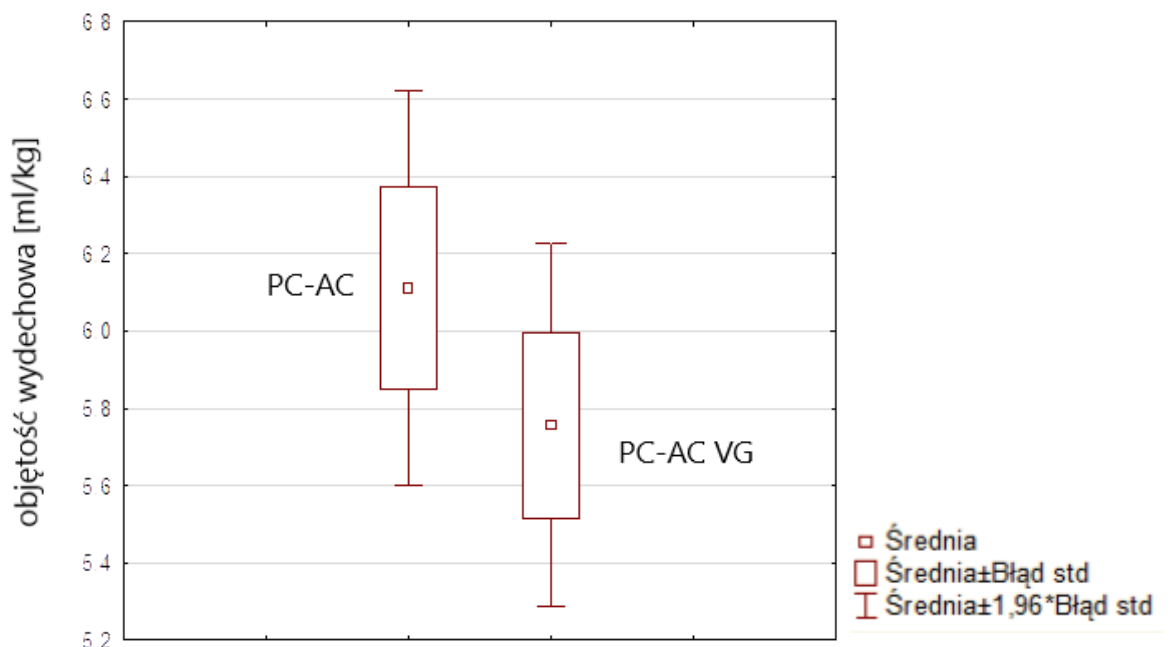
Wykres 2. Szczytowe ciśnienie wdechowe w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG

MAP było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,01$ ) w trybie ciśnieniowym w porównaniu z trybem objętościowym.



Wykres 3. Średnie ciśnienie w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG

$MV_E$  nie różniła się istotnie statystycznie w trakcie porównywanych trybów wentylacji ( $p < 0,65$ ).  $V_{TE}$  była istotnie statystycznie wyższa ( $p < 0,04$ ) w trybie ciśnieniowym w porównaniu z trybem objętościowym.



Wykres 4. Objętość wydechowa w przeliczeniu na kilogram masy ciała noworodka w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG

Tabela 4. Odchylenie standardowe parametrów wentylacji dla trybu PC – AC

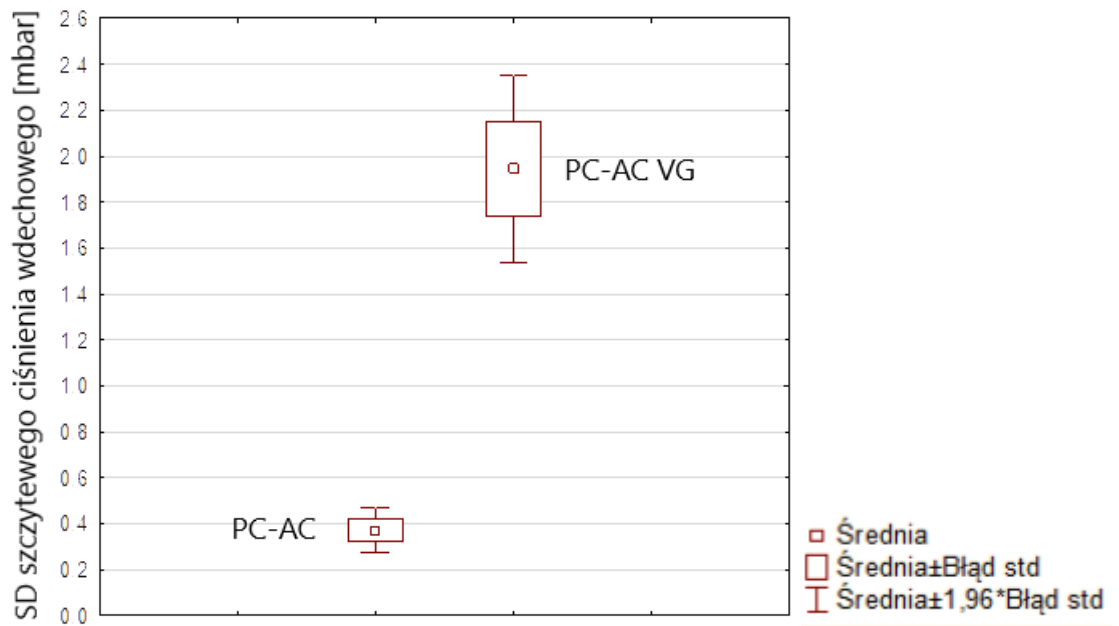
	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
SD (RR)	-	5,1	0,8	15,9	-
SD (PIP)	0,37	0,34	0	0,88	0,22
SD (MAP)	0,35	0,35	0	0,81	0,22
SD (MV <sub>E</sub> )	-	0,05	0,02	0,15	-
SD (Vt <sub>E</sub> )	1,03	0,98	0,42	2,09	0,47

Tabela 5. Odchylenie standardowe parametrów wentylacji dla trybu PC – AC VG

	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
SD (RR)	-	4,16	0,17	15,74	-
SD (PIP)	1,95	1,59	0,44	4,09	0,92
SD (MAP)	-	0,49	0,11	2,17	-
SD (MV <sub>E</sub> )	-	0,02	0,01	0,09	-
SD (Vt <sub>E</sub> )	-	0,29	0,14	1,26	-

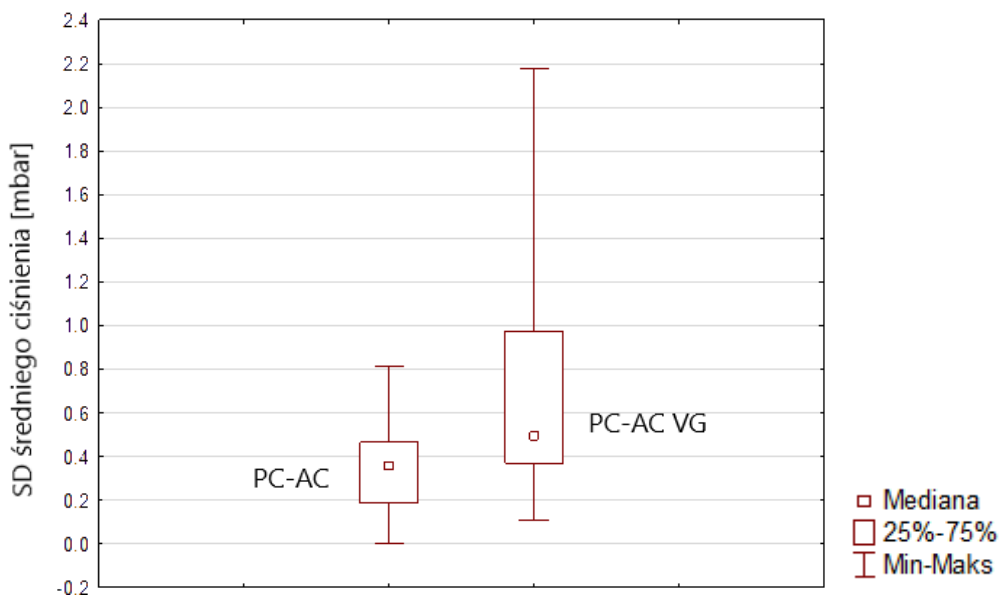
Porównania badanych parametrów pod kątem odchyłeń standardowych dokonano przy użyciu testu t-studenta dla wartości o rozkładzie normalnym (PIP). W przypadku braku normalności rozkładu wykorzystano test Wilcoxon.

Zmienność RR nie różniła się istotnie statystycznie ( $p < 0,95$ ) w trakcie porównywanych trybów wentylacji. Zmienność PIP była istotnie statystycznie wyższa ( $p < 0,000001$ ) w trybie objętościowym w porównaniu z trybem ciśnieniowym.



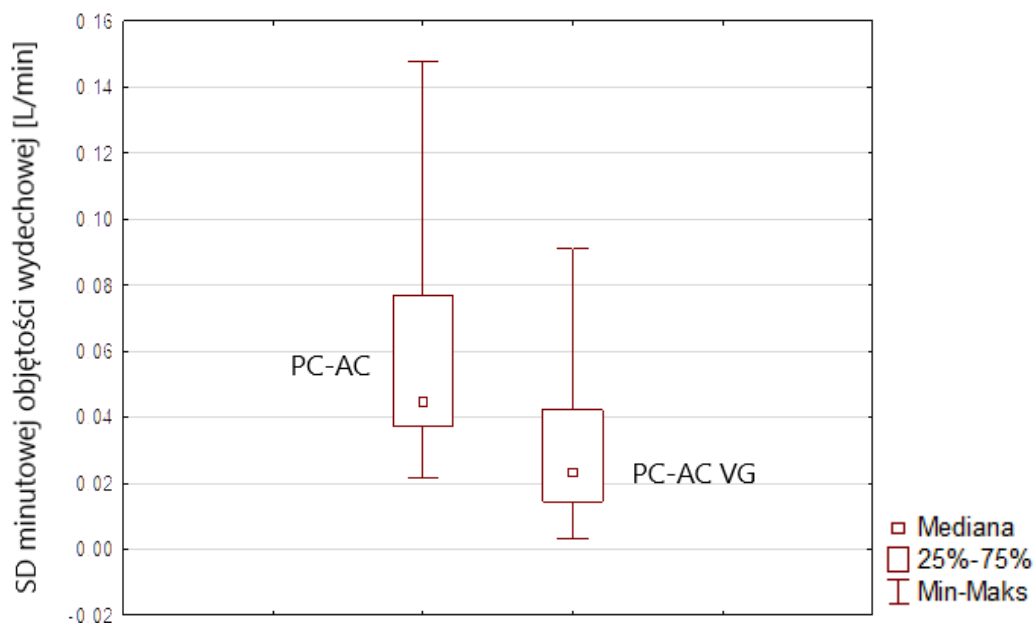
Wykres 5. Odchylenie standardowe szczytowego ciśnienia wdechowego w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG

Zmienność MAP była istotnie statystycznie wyższa ( $p < 0,01$ ) w trybie objętościowym w porównaniu z trybem ciśnieniowym.



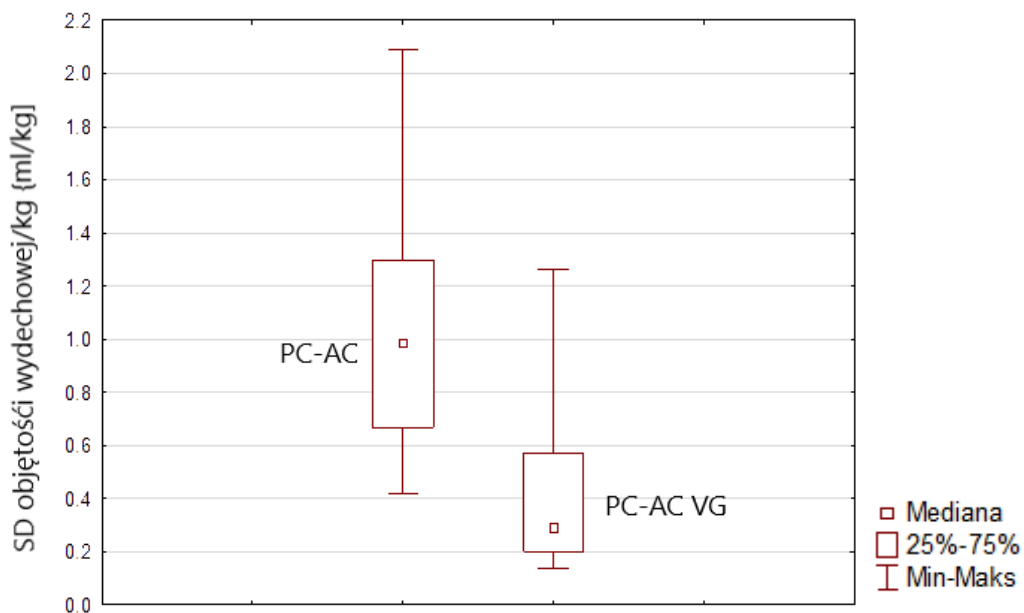
Wykres 6. Odchylenie standardowe średniego ciśnienia w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG

Zmienność  $MV_E$  była istotnie statystycznie wyższa ( $p < 0,001$ ) w trybie ciśnieniowym w porównaniu z trybem objętościowym.



Wykres 7. Odchylenie standardowe wydechowej objętości minutowej w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG

Zmienność  $V_{tE}$  była istotnie statystycznie wyższa ( $p < 0,0001$ ) w trybie ciśnieniowym w porównaniu z trybem objętościowym.



Wykres 8. Odchylenie standardowe objętości wydechowej w przeliczeniu na kilogram masy ciała noworodka w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG

## 5.2 Utlenowanie mózgowe w trakcie wentylacji objętościowej i ciśnieniowej

Parametry określające utlenowanie mózgowe były porównywane pod względem wartości średniej i odchylenia standardowego. Dla wszystkich wartości średnich normalność rozkładu potwierdzono testem Shapiro Wilka.

Tabela 6. Średnie wartości współczynnika regionalnego wysycenia tlenem, saturacji oraz współczynnika ekstrakcji tlenu w trakcie wentylacji PC – AC

	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
rSO <sub>2</sub> [%]	80,7	80,5	71,5	90,1	4,1
SO <sub>2</sub> [%]	93,7	94,4	88,8	97,6	2,8
FOE	0,14	0,14	0,07	0,25	0,04

Tabela 7. Średnie wartości współczynnika regionalnego wysycenia tlenem, saturacji oraz współczynnika ekstrakcji tlenu w trakcie wentylacji PC – AC VG

	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
rSO <sub>2</sub> [%]	80,4	80,7	71,4	87,5	3,7
SO <sub>2</sub> [%]	93,3	93,7	89,6	97	2,3
FOE	0,14	0,14	0,06	0,24	0,04

Porównania powyższych parametrów dokonano przy użyciu testu t-studenta dla prób zależnych. Nie stwierdzono istotnie statystycznie różnicy w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG dla rSO<sub>2</sub> (p=0,68), SO<sub>2</sub> (p=0,46) i FOE (p=0,89).

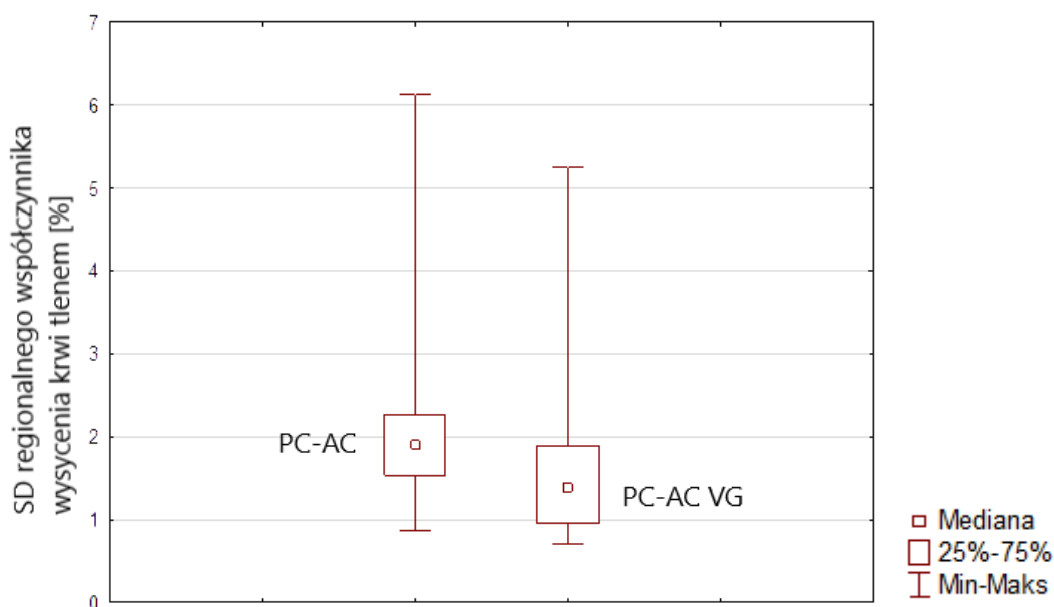
Tabela 8. Odchylenie standardowe współczynnika regionalnego wysycenia tlenem, saturacji oraz współczynnika ekstrakcji tlenu w trakcie wentylacji PC – AC

	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
SD (rSO <sub>2</sub> )	-	1,9	0,9	6,1	-
SD (SO <sub>2</sub> )	2,5	2,7	0,8	4,6	1,2
SD (FOE)	-	0,02	0,01	0,07	-

Tabela 9. Odchylenie standardowe współczynnika regionalnego wysycenia tlenem, saturacji i współczynnika ekstrakcji tlenu w trakcie wentylacji PC–AC VG

	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
SD (rSO <sub>2</sub> )	-	1,4	0,7	5,3	-
SD (SO <sub>2</sub> )	2,4	2,2	0,9	4,5	0,9
SD (FOE)	-	0,02	0,01	0,06	-

W przypadku odchyłeń standardowych dotyczących utlenowania w trakcie obu badanych trybów wentylacji normalność rozkładu stwierdzono jedynie dla saturacji. Porównania SD (SO<sub>2</sub>) dokonano przy użyciu testu t-studenta dla prób zależnych. Ze względu na brak normalności rozkładu SD (rSO<sub>2</sub>) i SD (FOE) porównywano za pomocą testu Wilcoxon. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy zmienności w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG dla rSO<sub>2</sub> ( $p < 0,2$ ) i FOE ( $p < 0,5$ ). Natomiast stwierdzono istotnie statystycznie ( $p < 0,01$ ) większą zmienność rSO<sub>2</sub> w trybie ciśnieniowym w porównaniu z trybem objętościowym.



Wykres 9. Odchylenie standardowe regionalnego współczynnika wysycenie krwi tlenem w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG



### 5.3 Parametry hemodynamiczne w trakcie wentylacji objętościowej i ciśnieniowej

Parametry hemodynamiczne były porównywane pod względem wartości średniej i odchylenia standardowego. Dla wszystkich wartości średnich, z wyjątkiem SI w przypadku wentylacji ciśnieniowej oraz SV i SI w przypadku wentylacji objętościowej, normalność rozkładu potwierdzono testem Shapiro Wilka.

Tabela 10. Średnie wartości parametrów hemodynamicznych u noworodków w trakcie prowadzenia wentylacji PC – AC

	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
HR [1/min]	140,5	143,1	118,7	154	10,6
SV [ml]	1,7	1,7	1,2	2,9	0,4
CO [L/min]	0,24	0,24	0,15	0,38	0,06
ICON	117	115	82,7	161,2	22,7
SI [ml/m <sup>2</sup> ]	-	19,4	15,8	28,7	-
CI [L/min/m <sup>2</sup> ]	2,8	2,8	1,9	3,7	0,4
SVV [%]	14,5	13,8	7,9	20,8	3,8

Tabela 11. Średnie wartości parametrów hemodynamicznych u noworodków w trakcie prowadzenia wentylacji PC – AC VG

	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
HR [1/min]	141,2	144,6	117,4	162,7	11
SV [ml]	-	1,6	1,2	3,1	-
CO [L/min]	0,25	0,23	0,14	0,40	0,06
ICON	118	115	85,8	155	18,3
SI [ml/m <sup>2</sup> ]	-	19,5	15,9	30,1	-
CI [L/min/m <sup>2</sup> ]	2,8	2,9	1,9	3,9	0,4
SVV [%]	15	13,4	6,6	25,2	5,4

Ze względu na brak normalności rozkładu porównania SV i SI dokonano przy użyciu testu Wilcozona. Pozostałe parametry porównywano za pomocą testu t-studenta dla prób zależnych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG dla średnich wartości HR ( $p<0,6$ ), SV ( $p<0,9$ ), CO ( $p<0,6$ ), ICON ( $p<0,6$ ), SI ( $p<0,9$ ), CI ( $p<0,5$ ), SVV ( $p<0,5$ ).

W analizie dotyczącej odchyłeń standardowych parametrów hemodynamicznych w trakcie prowadzenia wentylacji ciśnieniowej normalność rozkładu stwierdzono dla wszystkich parametrów z wyjątkiem SVV. W przypadku wentylacji objętościowej normalność rozkładu potwierdzono testem Shapiro Wilka dla HR i CI.

Tabela 12. Odchylenia standardowe parametrów hemodynamicznych u noworodków w trakcie wentylacji PC – AC

	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
SD (HR)	5,7	5,1	1,9	11,6	2,3
SD (SV)	0,15	0,14	0,08	0,26	0,05
SD (CO)	0,02	0,02	0,01	0,04	0,01
SD (ICON)	12,1	12,8	7,3	17	3,12
SD (SI)	1,7	1,6	1	2,7	0,5
SD (CI)	0,26	0,25	0,15	0,45	0,07
SD (SVV)	-	4,9	4,1	7,8	-

Tabela 13. Odchylenia standardowe parametrów hemodynamicznych u noworodków w trakcie prowadzenia wentylacji PC – AC VG

	średnia	mediana	minimum	maksimum	SD
SD (HR)	5,1	4,8	1,1	9,9	1,8
SD (SV)	-	0,13	0,08	0,3	-
SD (CO)	-	0,02	0,01	0,04	-
SD (ICON)	-	11,6	6,2	24	-
SD (SI)	-	1,7	0,9	3,5	-
SD (CI)	0,25	0,23	0,14	0,5	0,09
SD (SVV)	-	4,7	3,8	8,2	-

Porównania SD (HR) i SD (CI) dokonano przy użyciu testu t-studenta dla prób zależnych. SD pozostałych parametrów, ze względu na brak normalności rozkładu, porównywano za pomocą testu Wilcoxon. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy zmienności w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG dla HR ( $p < 0,09$ ), SV ( $p < 0,6$ ), CO ( $p < 0,9$ ), ICON ( $p < 0,6$ ), SI ( $p < 0,6$ ), CI ( $p < 0,6$ ), SVV ( $p < 0,6$ ).

## 7. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Wyzwania jakim musi podołać wentylacja mechaniczna noworodka, zwłaszcza urodzonego przedwcześnie, to m.in. wysoka częstość oddechów, niewielka i ulegająca gwałtownym zmianom podatność płuc, bardzo krótki czas wdechu oraz niewielkie objętość oddechowe w zestawieniu z relatywnie dużym przeciekiem gazów i objętością przestrzeni martwej. W związku z tym nie można w prosty sposób wdrożyć do oddziałów neonatologicznych metod wentylacji od lat z powodzeniem stosowanych w intensywnej terapii dorosłych i starszych dzieci (38).

Od lat stosowane ciśnieniowe tryby wentylacji są bardzo dobrze znane neonatologom na całym świecie i w porównaniu z objętościowymi, charakteryzują się relatywnie łatwiejszą obsługą i możliwością skutecznej wentylacji nawet w przypadku dużego przecieku gazów wokół rurki intubacyjnej. Jednak najnowsze doniesienia z 2018 roku potwierdzają możliwość skutecznej wentylacji z gwarancją objętości przy przecieku gazów wokół rurki intubacyjnej wynoszącym nawet 50% (39).

Tryby objętościowe są wiązane przez klinicystów z dużymi trudnościami technicznymi w skutecznym prowadzeniu wentylacji. Niedokładne i szybko zużywające się czujniki przepływu oraz woda skraplająca się w obwodach respiratora powodują zakłócenia w prawidłowym odczycie objętości wydechowej. Należy zwrócić uwagę na fakt, że błąd pomiaru wynoszący kilka mililitrów, który u osoby dorosłej lub starszego dziecka w ogóle nie wpłynie na kliniczny stan pacjenta, u noworodka VLBW może doprowadzić do VILI.

Natomiast największą wadę ciśnieniowego trybu wentylacji stanowią zmiany podawanej objętości oddechowej wynikające ze zmiennej podatności płuc (4). Objętość oddechowa może gwałtownie wzrosnąć w przypadku szybkiej poprawy podatności płuc np. po podaży surfaktantu, co może doprowadzić do bezpośredniego uszkodzenia płuc i hipokapnii. Z kolei zbyt małe objętości oddechowe powodując niedodmę utrudniają wymianę gazową oraz zwiększają ryzyko wystąpienia zapaleń płuc (40).

W badaniach opublikowanych w 2004 roku zaobserwowano, że w trakcie prowadzenia wentylacji noworodków z ustalonym PIP  $V_{tE}$  w trakcie 25% oddechów była zbyt duża w stosunku do zamierzonej, natomiast w przypadku 36% oddechów zakładana  $V_{tE}$  nie została osiągnięta (41). Dla porównania w badaniu opublikowanym rok później stwierdzono, że w przypadku stosowania wentylacji VG średnia  $V_{tE}$  stanowiła 102% objętości zadanej (42).

Powodem dla którego wentylacja objętościowa powinna zastępować wentylację ciśnieniową w oddziałach intensywnej terapii noworodka jest spostrzeżenie, że za VILI w zdecydowanie większym stopniu odpowiada ich nadmierne rozdęcie niż stosowanie wysokich ciśnień wdechowych (43).

Wyniki uzyskane w niniejszym opracowaniu również podkreślają pozytywny wpływ wentylacji objętościowej na układ oddechowy noworodka. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe PIP ( $p < 0,00001$ ) i MAP ( $p < 0,009$ ) w trakcie prowadzenia wentylacji PC-AC w porównaniu z trybem PC-AC VG. Natomiast częstość oddechów była istotnie statystycznie wyższa ( $p < 0,02$ ) w trakcie wentylacji PC-AC VG. Jednocześnie należy podkreślić, że średnie wartości  $MV_E$  nie różniły się istotnie statystycznie w trakcie stosowania porównywanych trybów ( $p < 0,7$ ), a odchylenie standardowe świadczące o większej zmienności  $MV_E$  było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,001$ ) w trakcie wentylacji PC-AC. Powyższe wyniki należy podsumować stwierdzeniem, że wentylacja PC-AC VG zapewnia pacjentom odpowiednią i bardziej stabilną minutową objętość wydechową przy użyciu niższych ciśnień w drogach oddechowych.

Pomimo tego, że założeniem badania było podawanie w trakcie obu trybów wentylacji zbliżonych objętości oddechowych, podczas wentylacji PC-AC mierzona  $V_{tE}$  była nie tylko bardziej niestabilna ( $p < 0,001$ ), ale też istotnie statystycznie wyższa ( $p < 0,05$ ). Zaobserwowane różnice pozwalają stwierdzić, że pacjenci w trakcie wentylacji PC-AC byli bardziej narażeni na VILI w mechanizmie nadmiernego rozdęcia płuc niż w trakcie wentylacji PC-AC VG.

W opracowaniu z 2011 roku, którego celem było przekazanie przez ekspertów praktycznych wytycznych dotyczących stosowania wentylacji objętościowej, autorzy zalecają stosowanie objętości 4-6 ml/kg w trakcie ostrej fazy RDS, z zastrzeżeniem, że noworodki z masą ciała  $< 800$  g oraz rozpoczynającą się BPD mogą wymagać większych objętości (6). Z drugiej strony w piśmiennictwie podkreśla się, że objętości  $> 8$  ml/kg mogą być odpowiedzialne za VILI (44).

Z uzyskanych danych wynika, że w trakcie wentylacji PC-AC średnia wartość  $V_{tE}$  wynosiła 6,11 ml/kg, natomiast w trakcie PC-AC VG odpowiednio 5,76 ml/kg. Tak wysokie wartości mogą wynikać z faktu, że u części pacjentów badanie zostało przeprowadzone w 3 tygodniu życia, kiedy uszkodzenie płuc spowodowane RDS mogło stopniowo przechodzić progresję w kierunku BPD.

Metaanaliza badań z 2017 jednoznacznie wykazuje przewagę wentylacji objętościowej nad ciśnieniową w leczeniu ostrej niewydolności oddechowej noworodków, ponieważ związana jest ona ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia zgonu lub BPD oraz redukcją

częstości występowania odmy opłucnowej, krwawień dokomorowych III i IV stopnia oraz leukomalacji okołokomorowej (45). Jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że wykorzystane w metaanalizie opracowania dotyczyły różnych metod wentylacji objętościowej (z gwarancją objętości, o kontrolowanej objętości wdechu, o regulowanym ciśnieniu i kontrolowanej objętości) w połączeniu z trybami wentylacji obowiązkowej lub synchronizowanej, co znacząco wpływa na przejrzystość uzyskanych wyników i uniemożliwia wybranie optymalnej kombinacji opisywanych trybów. Dodatkowo sceptycy podkreślają, że badania zostały przeprowadzone w ośrodkach mających duże doświadczenie w prowadzeniu wentylacji objętościowej i nie wiadomo czy przedstawione wyniki można uzyskać również w ośrodkach mniej doświadczonych. Wydaje się, że właśnie z tego powodu wentylacja ciśnieniowa nadal dominuje w europejskich oddziałach intensywnej terapii noworodka. W międzynarodowej ankiecie przeprowadzonej w 2011 roku w ośrodkach neonatologicznych III stopnia referencyjności stwierdzono, że objętościowe tryby wentylacji były stosowane tylko w połowie (25/50) przebadanych ośrodków. Głównym powodem dla którego respondenci ankiety preferowali tryby objętościowe był ich pozytywny wpływ na zmniejszenie częstości występowania BPD (46).

Wentylacja objętościowa jest także wymienia, obok mniej inwazyjnych procedur podaży surfaktantu, permissywnej hiperkapnii i stosowania ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych, jako jeden z czynników o działaniu protekcyjnym względem niedojrzałych płuc noworodków urodzonych przedwcześnie (47).

Europejskie wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia RDS z 2016 roku również wyraźnie zaznaczają korzyści płynące ze stosowania objętościowych trybów wentylacji, skupiając się głównie na mniejszych wahaniami prężności dwutlenku węgla we krwi oraz krótszym czasie trwania wentylacji mechanicznej (1).

Po przeanalizowaniu powyższych publikacji można stwierdzić, że korzystny wpływ wentylacji objętościowej na układ oddechowy noworodka został szeroko przebadany i udokumentowany. Niniejsze opracowanie ma przede wszystkim na celu określenie wpływu wentylacji objętościowej na ośrodkowy układ nerwowy i układ krążenia noworodków urodzonych przedwcześnie z VLBW.

Udowodniono, że mniejsze wahania podawanych objętości oddechowych powodują mniejsze wahania prężności dwutlenku węgla we krwi, które z kolei sprawiają, że przepływ krwi przez naczynia mózgowie (ang. cerebral blood flow CBF) jest bardziej stabilny (48,49). Rzadsze epizody hipokapnii zmniejszają ryzyko uszkodzenia ośrodkowego układu

nerwowego pod postacią krwawień dokomorowych i leukomalacji okołokomorowej (50). Na podstawie powyższych prawidłowości można przypuszczać, że pacjenci w trakcie wentylacji VG otrzymujący stałe objętości oddechowe będą prezentowali bardziej stabilne poziomy utlenowania mózgowego.

Rutynowo monitorowane parametry życiowe takie jak ciśnienie tętnicze krwi, częstość pracy serca i saturacja krwi tętniczej stanowią ważne narzędzie niezbędne w ocenie stanu klinicznego noworodka w oddziale intensywnej terapii, jednak nie dostarczają nam bezpośrednich informacji dotyczących utlenowania mózgowego (51). W badaniach przeprowadzonych w 2017 roku na grupie noworodków urodzonych <32 tygodnia ciąży nie wykazano korelacji pomiędzy saturacją krwi tętniczej a utlenowaniem mózgowym (52).

Autoregulacja CBF podlega wieloczynnikowym uwarunkowaniom a odczyt wartości utlenowania mózgowego przy pomocy NIRS daje nam możliwość wyodrębnienia grupy noworodków będących w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia uszkodzenia mózgu w mechanizmie niedotlenienia lub krwotoku (53). Ciągły pomiar rSO<sub>2</sub> i ciśnienia tętniczego krwi daje nam możliwość pośredniej oceny wydajności i dojrzałości mechanizmów autoregulacji CBF (54). Stąd wynika ogromne zainteresowanie NIRS jako metodą nieinwazyjną, monitorującą pacjenta w sposób ciągły i w czasie rzeczywistym.

Początkowo szczególnie dostrzegano potencjał NIRS w przypadku monitorowania pacjentów z wrodzonymi wadami serca, jako metody pozwalającej ocenić perfuzję w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (55) oraz jej zmiany w okresie okołoperacyjnym (56). Oksymetry tkankowe okazały się również przydatnym narzędziem do oceny neurologicznej pacjentów w trakcie prowadzenia pozaustrojowego utlenowania krwi (57) oraz w trakcie znieczulenia ogólnego do zabiegów operacyjnych innych niż kardiochirurgiczne (58).

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań określa się, że prawidłowe wartości rSO<sub>2</sub> wynoszą 55-85% (59). Warty uwagi jest fakt, że zarówno zbyt wysokie jak i zbyt niskie rSO<sub>2</sub> mogą świadczyć o ryzyku uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (60). Zbyt niskie wartości rSO<sub>2</sub> mogą być spowodowane przez hipotensję, hipowolemię, istotny hemodynamiczny przepływ krwi przez przewód tętniczy oraz niewystarczające stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej. Wartości utlenowania mózgowego poniżej 45% utrzymujące się przez przynajmniej 180 min wpływają niekorzystnie na rokowanie i powodują uszkodzenia tkanki mózgowej widoczne w rezonansie magnetycznym (61). Wykazano również, że przy wartości rSO<sub>2</sub> poniżej 35% można uwidocznić nieprawidłowości w zapisie EEG (62). Natomiast zbyt wysokie wartości rSO<sub>2</sub> obserwuje się w przypadku nadmiernego stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej, hipoglikemii i zbyt niskiej wentylacji

minutowej (63). Noworodki z potwierdzoną w badaniach obrazowych ciężką encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną również wykazują wyższe wartości utlenowania mózgowego, co jest najprawdopodobniej spowodowane niższym zużyciem tlenu przez uszkodzone obszary mózgu (64).

Już w 2006 roku stwierdzono istotnie wyższą zmienność utlenowania mózgowego u noworodków urodzonych <32 tygodnia ciąży ze stwierdzonym RDS w porównaniu z grupą kontrolną. W tym samym badaniu potwierdzono również wyraźny wpływ zmian ciśnienia tętniczego krwi na utlenowanie mózgowie w badanej grupie, co może oznaczać, że pacjenci wentylowani z powodu RDS mają mniej efektywne mechanizm regulacji CBF (2).

Pomimo bardzo intensywnego rozwoju NIRS w ciągu ostatnich 10 lat, sposób w jaki uzyskiwane dane mogą się przełożyć na decyzje terapeutyczne w oddziałach intensywnej terapii noworodka nadal wymaga doprecyzowania. W 2015 roku w międzynarodowej ankiecie przeprowadzonej w 235 oddziałach neonatologicznych w Azji, Australii i Ameryce Północnej 85 ośrodków (36%) zadeklarowało posiadanie oksymetru tkankowego. Spośród tych 85 oddziałów 71% używa NIRS wyłącznie do celów naukowych, a zaledwie 9% na podstawie uzyskanych danych weryfikuje postępowanie kliniczne (65). Natomiast metaanaliza opublikowana 2 lata później wskazuje na korzystny wpływ stosowania algorytmów postępowania opartych o pomiary utlenowania mózgowego na zmniejszenie śmiertelności, jednak jest to tylko obserwowany trend, a nie zależność istotna statystycznie, dlatego autorzy podkreślają, że konieczna jest kontynuacja randomizowanych wieloośrodkowych badań (66).

Należy jednak pokreślić rolę NIRS jako jednego z elementów ułatwiających ocenę kliniczną noworodka niewydolnego oddechowo, zwłaszcza w przypadku przedłużających się epizodów desaturacji (67). NIRS może mieć również znaczenie rokownicze - wykazano odwrotną zależność pomiędzy utlenowaniem mózgowym a stopniem krwawienia dokomorowego u noworodków urodzonych przedwcześnie (68).

Wyniki uzyskane w niniejszym opracowaniu wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w średnich wartościach  $rSO_2$  w trakcie prowadzenia wentylacji PC-AC i PC-AC VG. W obu przypadkach  $rSO_2$  wynosiło około 80%, co plasuje się w górnym zakresie normy utlenowania mózgowego dla noworodków. Natomiast zmienność  $rSO_2$  wyznaczona w oparciu o porównanie odchyłeń standardowych była istotnie statystycznie niższa podczas wentylacji PC-AC VG ( $p < 0,04$ ). Przy użyciu tego samego urządzenia porównywano także  $SO_2$  i wyznaczony na podstawie uzyskanych odczytów FOE, jednak nie wykazano istotnych



statystycznie różnic w średnich wartościach i odchyleniach standardowych tych parametrów w trakcie wentylacji PC-AC i PC-AC VG.

Na podstawie przedstawionych wyników można stwierdzić, że w grupie przebadanych 20 noworodków z VLBW utlenowanie mózgowe było bardziej stabilne w trakcie wentylacji objętościowej. Taka obserwacja potwierdza wysunięte na podstawie przeglądu piśmiennictwa przypuszczenie, że gwarancja objętości w trakcie wentylacji, poprzez mniejsze wahania prężności dwutlenku węgla we krwi, stabilizuje przepływ krwi przez naczynia mózgowe.

W dotychczas opublikowanym piśmiennictwie znaleziono jedno opracowanie porównujące objętościowe i ciśnieniowe tryby wentylacji pod względem pomiarów uzyskanych przy użyciu NIRS. Jest to badanie przeprowadzone w 2004 roku na grupie 10 noworodków urodzonych przedwcześnie: u każdego pacjenta przez 30 minut stosowano wentylację SIMV i SIMV VG w przypadkowej kolejności monitorując przy tym utlenowanie mózgowe przy pomocy NIRS oraz przepływ krwi przez naczynia mózgowe przy użyciu ultrasonografii (69). W podsumowaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w uzyskanych wynikach pomiędzy ocenianymi trybami wentylacji, możliwe że było to spowodowane bardzo małą liczebnością badanej grupy i krótkim czasem zapisu danych.

Wentylacja mechaniczna z gwarancją objętości sprawia, że stosunek wentylacji do perfuzji płuc jest bardziej stabilny, co w bezpośredni sposób powinno przekładać się na stabilność, nie tylko utlenowania mózgowego, ale także parametrów hemodynamicznych.

Stała objętość oddechowa podawana przy każdym wdechu powoduje mniejsze rozdęcie płuc co sprawia, że powrót żylny do lewego przedsionka i obciążenie wstępne mięśnia sercowego pozostają na stałym poziomie (70). Pozwala to przypuszczać, że również objętość wyrzutowa lewej komory będzie w trakcie wentylacji objętościowej bardziej stabilna.

Monitorowanie i utrzymanie prawidłowego CO stanowi kluczowy element intensywnej terapii noworodka. Zbyt małe wartości CO wiązana jest ze zwiększoną śmiertelnością i gorszym rozwojem psychoruchowym (71). Potwierdzono, że spadek CO o 50% w trakcie posocznicy o późnym początku wpływa w znaczący sposób na wzrost śmiertelności wśród noworodków urodzonych przedwcześnie (72). Jednocześnie nadal nie ustalono jasnych wytycznych rozpoznania hipotensji i wartości progowych przy których należy wdrożyć leczenie u noworodków.

W opublikowanej w 2016 roku metaanalizie badań dotyczących nieinwazyjnego pomiaru CO u dzieci kardiometria elektryczna została uznana za metodę charakteryzującą się

największą powtarzalnością uzyskiwanych pomiarów. Dodatkowo podkreśla się łatwość jej użycia, zwłaszcza w porównaniu z badaniem echokardiograficznym (73). Liczne porównania EV z echokardiografią wykazują dużą korelację uzyskiwanych wyników nawet u noworodków urodzonych przedwcześnie (74). Za duży plus tej metody uznaje się również możliwość ciągłego obserwowania trendów, które w praktyce klinicznej wydają się być bardziej przydatne niż bezwzględne wartości uzyskiwanych pomiarów (75).

W 2017 roku opublikowano badania dotyczące przydatność EV do monitorowania noworodków urodzonych przedwcześnie poddanych farmakologicznej lub chirurgicznej ligacji przetrwałego przewodu tętniczego (patent ductus arteriosus PDA). Wykazano istotny statystycznie spadek rzutu serca oraz wskaźnika kurczliwości serca w przypadku obu metod zamknięcia PDA. Autorzy zwrócili również uwagę na lepszą kliniczną tolerancję tych zmian w przypadku noworodków poddanych ligacji farmakologicznej (76).

W niniejszym badaniu nie uzyskano istotnie statystycznie różnych wyników pod względem średnich wartości i odchylenia standardowego żadnego z badanych przy użyciu EV parametrów hemodynamicznych. Jedyny widoczny trend dotyczył mniejszej zmienności częstości pracy serca podczas trybu wentylacji PC-AC VG ( $p < 0,09$ ). Uzyskane dane można wyjaśnić niewystarczającą liczebnością badanej grupy, a także obecnością wielu innych czynników, które poza obciążeniem wstępnym lewej komory wpływają na CO. Są to między innymi opór naczyniowy, kurczliwość mięśnia sercowego czy objętość krwi krążącej.

W trakcie obu trybów wentylacji średnia HR wynosiła ok 140 uderzeń/min, natomiast SV i CO wynosiły odpowiednio 1,7 ml i 0,24 L/min. W celu bardziej obiektywnego porównania wyników wyznaczono również CI będący ilorazem CO i BSA uzyskując wartości ok 2,8 L/min/m<sup>2</sup>. Ze względu na brak wystandaryzowanych norm parametrów hemodynamicznych dedykowanych dla noworodków urodzonych przedwcześnie trudno jednoznacznie ocenić uzyskane wyniki, dlatego po raz kolejny podkreślenia wymaga fakt konieczność obserwowania trendów i zmienności danych parametrów w czasie u konkretnego pacjenta.

Na podstawie przeprowadzonych pomiarów nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmienności objętości wyrzutowej w trakcie badanych trybów wentylacji. Uzyskane dane nie potwierdzają postawionej tezy dotyczącej korelacji pomiędzy zmiennością objętości oddechowych a zmiennością objętości wyrzutowej serca.

W przeglądzie piśmiennictwa nie znaleziono publikacji porównującej objętościowe i ciśnieniowe tryby wentylacji pod względem parametrów hemodynamicznych mierzonych

przy użyciu EV. Stąd nasuwa się konieczność kontynuacji badań, aby przez zwiększenie liczebności badanej grupy uzyskać lepszą wiarygodność uzyskanych wyników.

Podsumowując uzyskane wyniki można uznać to opracowanie za kolejny argument popierający stosowanie wentylacji z gwarantowaną objętością w intensywnej terapii noworodków urodzonych przedwcześnie z VLBW. VG poza bardziej stabilnymi parametrami wentylacji oraz mniejszym ryzykiem VILI zapewnia również mniejsze wahania utlenowania mózgowego mierzonego przy pomocy NIRS. Może to bezpośrednio prowadzić do zmniejszenia częstości występowania takich powikłań wcześniactwa jak krwawienia dokomorowe i leukomalacja okołokomorowa, wpływając korzystnie na rozwój psychoruchowy najbardziej niedojrzałych pacjentów w przyszłości. Natomiast dane uzyskane przy użyciu EV nie potwierdziły oczekiwanego wpływu wentylacji objętościowej na stabilizację parametrów hemodynamicznych u noworodków VLBW.

## 8. WNIOSKI

1. Wentylacja wspomagana/kontrolowana z kontrolą ciśnienia i gwarancją objętości zapewnia noworodkom z bardzo małą urodzeniową masą ciała bardziej stabilną minutową objętość wydechową przy użyciu niższych ciśnień średnich i szczytowych w porównaniu z wentylacją wspomaganą/kontrolowaną z kontrolą ciśnienia
2. Stosowanie gwarancji objętości w trakcie wentylacji wspomaganej/kontrolowanej z kontrolą ciśnienia powoduje istotnie statystycznie mniejsze wahania utlenowania mózgowego mierzonego przy użyciu oksymetru tkankowego u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała, jednak nie ma istotnej statystycznie różnicy średnich wartości utlenowania mózgowego pomiędzy badanymi trybami wentylacji
3. Stosowanie gwarancji objętości w trakcie wentylacji wspomaganej/kontrolowanej z kontrolą ciśnienia nie wpływa w istotny statystycznie sposób na średnie wartości i odchylenie standardowe parametrów hemodynamicznych mierzonych przy użyciu kardiometrii elektrycznej u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała

## 9. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Pomimo ciągle udoskonalanych metod nieinwazyjnego wsparcia oddechu, wentylacja mechaniczna nadal pozostaje podstawową metodą leczenia noworodków z ciężką niewydolnością oddechową. Obecnie w oddziałach intensywnej terapii noworodka stosowane są tryby wentylacji mechanicznej z kontrolą ciśnienia lub/i gwarancją objętości. Stosowanie wentylacji objętościowej w porównaniu z wentylacją ciśnieniową wiązane jest ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia zgonu lub dysplazji oskrzelowo płucnej oraz redukcją częstości występowania odmy opłucnowej. Niniejsze opracowanie ma na celu poza oceną parametrów wentylacji porównać te dwa tryby wentylacji w nieco odmienny sposób, oceniając ich pośredni wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i układ krążenia noworodka.

Badanie przeprowadzono w Klinice Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2017-18. Analizie statystycznej poddano wyniki uzyskane od 20 noworodków urodzonych przedwcześnie (<28 tygodnia ciąży) z bardzo małą urodzeniową masą ciała (ang. very low birth weight VLBW) wymagających wentylacji mechanicznej z powodu niewydolność oddechowej w przebiegu zespołu zaburzeń oddychania. Badanie miało charakter badania prospektywnego skrzyżowanego. U każdego noworodka przy użyciu respiratora Babylog VN500 firmy Dräger przez 3 godziny prowadzono wentylację wspomaganą/kontrolowaną z kontrolą ciśnienia (ang. pressure control- asisst/control PC-A/C), a następnie przez kolejne 3 godziny wentylację PC-AC z gwarancją objętość (ang. volume guarantee VG). W trakcie tych 6 godzin monitorowano utlenowanie mózgowe przy pomocy aparatu SenSmart X-100 firmy NONIN wykorzystującego spektroskopię w bliskiej podczerwieni (ang. near-infrared spectroscopy NIRS) do wyznaczenia współczynnika regionalnego wysycenia tlenem (ang. regional oxygen saturation rSO<sub>2</sub>). W tym samym czasie monitorowano również parametry hemodynamiczne za pomocą aparatu ICON firmy Osypka Medical wykorzystującego kardiometrię elektryczną (ang. electrical velocimetry EV) w celu dokonania pomiaru m.in. pojemności wyrzutowej serca czy współczynnika kurczliwości.

Uzyskane wyniki dotyczące parametrów wentylacji wykazały korzystny wpływ wentylacji objętościowej na układ oddechowy. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe szczytowe ( $p < 0,00001$ ) i średnie ciśnienie w drogach oddechowych ( $p < 0,009$ ) w trakcie prowadzenia wentylacji PC-AC w porównaniu z trybem PC-AC VG. Natomiast częstość oddechów była istotnie statystycznie wyższa ( $p < 0,02$ ) w trakcie wentylacji PC-AC VG.

Jednocześnie należy podkreślić, że średnie wartości wydechowej objętości minutowej (ang. expiratory minute volume  $MV_E$ ) nie różniły się istotnie statystycznie w trakcie stosowania porównywanych trybów ( $p < 0,7$ ), a odchylenie standardowe świadczące o większej zmienności  $MV_E$  było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,001$ ) w trakcie wentylacji PC-AC. Powyższe wyniki należy podsumować stwierdzeniem, że wentylacja PC-AC VG zapewnia pacjentom odpowiednią i bardziej stabilną minutową objętość wydechową przy użyciu niższych ciśnień w drogach oddechowych.

W przypadku pomiarów przy użyciu NIRS nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w średnich wartościach  $rSO_2$  w trakcie prowadzenia wentylacji PC-AC i PC-AC VG. W obu przypadkach  $rSO_2$  wynosiło około 80%, co plasuje się w górnym zakresie normy utlenowania mózgowego dla noworodków. Natomiast zmienność  $rSO_2$  wyznaczona w oparciu o porównanie odchyłeń standardowych była istotnie statystycznie niższa podczas wentylacji PC-AC VG ( $p < 0,04$ ). Na podstawie przedstawionych wyników można stwierdzić, że w grupie przebadanych 20 noworodków utlenowanie mózgowie było bardziej stabilne w trakcie wentylacji objętościowej. Taka obserwacja potwierdza wysunięte na podstawie przeglądu piśmiennictwa przypuszczenie, że gwarancja objętości w trakcie wentylacji poprzez mniejsze wahania prężności dwutlenku węgla we krwi stabilizuje przepływ krwi przez naczynia mózgowie. W przypadku EV nie uzyskano istotnie statystycznie różnych wyników pod względem średnich wartości i odchylenia standardowego żadnego z badanych parametrów hemodynamicznych. Jedyne widoczny trend dotyczył mniejszej zmienności częstości pracy serca podczas trybu wentylacji PC-AC VG ( $p < 0,09$ ).

Podsumowując uzyskane wyniki można uznać to opracowanie za kolejny dowód popierający stosowanie wentylacji z gwarantowaną objętością w intensywnej terapii noworodków urodzonych przedwcześnie. VG poza bardziej stabilnymi parametrami wentylacji zapewnia również mniejsze wahania utlenowania mózgowego mierzonego przy pomocy NIRS. Może to bezpośrednio prowadzić do zmniejszenia częstości występowania takich powikłań wcześniactwa jak krwawienia dokomorowe i leukomalacja okołokomorowa. Natomiast dane uzyskane przy użyciu EV nie potwierdziły korzystnego wpływu wentylacji objętościowej na stabilizację parametrów hemodynamicznych u noworodków VLBW.

## 10. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Despite the constantly improved methods of non-invasive breath support, mechanical ventilation still remains the primary method of treatment of newborns with severe respiratory failure. Currently, in the neonatal intensive care units, mechanical ventilation modes with pressure control or/and volume guarantee are used. The use of volume-targeted ventilation in comparison with pressure-limited ventilation is associated with a reduced risk of death and bronchopulmonary dysplasia and reducing the incidence of pneumothorax. Apart from the assessment of ventilation parameters, this study aims to compare these two ventilation modes in a slightly different way, assessing their indirect effects on the central nervous system and circulatory system of the newborn.

The study was conducted at the Department of Neonatology, Poznań University of Medical Sciences in 2017-2018. Statistical analysis included results obtained from 20 premature newborns (born <28 weeks of pregnancy) with very low birth weight (VLBW) who required mechanical ventilation due to respiratory failure in the course of respiratory distress syndrome. It was a prospective crossover study. Each newborn was ventilated 3 hours with pressure control -assist/control (PC-A/C), followed by a 3-hour PC-AC ventilation with guaranteed volume (VG) using the respirator Babylog VN500 manufactured by Dräger. During these 6 hours, cerebral oxygenation was registered by NONIN SenSmart X-100 device using near-infrared spectroscopy (NIRS) to determine the regional oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>). At the same time, hemodynamic parameters were also registered by Osypka Medical ICON device using electrical velocimetry (EV) to measure, among others, the ejection volume of the heart or the contractile coefficient.

Obtained results regarding ventilation parameters showed a beneficial effect of volume-targeted ventilation on the respiratory system. Significantly higher peak inspiratory pressure ( $p < 0.00001$ ) and mean airway pressure ( $p < 0.009$ ) were found during PC-AC ventilation compared to PC-AC VG mode. In contrast, the respiratory rate was statistically higher ( $p < 0.02$ ) during PC-AC VG ventilation. At the same time, it should be emphasized that the mean values of the expiratory minute volume ( $MV_E$ ) did not differ significantly when using the compared modes ( $p < 0.7$ ), and the standard deviation indicating higher  $MV_E$  variability ( $p < 0.001$ ) during PC-AC ventilation. The above results should be summarized with the statement that PC-AC VG ventilation provides patients with adequate and more stable minute expiratory volume using lower airway pressures.

In case of NIRS measurements, there was no statistically significant difference in the mean values of rSO<sub>2</sub> during PC-AC and PC-AC VG ventilation. In both cases, rSO<sub>2</sub> was about 80%, which is in the upper range of the norm of cerebral oxygenation for newborns. In contrast, the variability of rSO<sub>2</sub> (comparison of standard deviations) was statistically significantly lower during PC-AC VG ventilation ( $p < 0.004$ ). Based on these results, it can be concluded that in the group of 20 premature newborns, cerebral oxygenation was more stable during volume-targeted ventilation. This observation confirms the assumption based on the literature review that the volume-targeted ventilation stabilizes blood flow through cerebral vessels due to smaller fluctuations in the carbon dioxide level in the blood. In the case of EV, statistically significant different results were not obtained in terms of mean values and standard deviation of any of the haemodynamic parameters. The only visible trend was related to the lower variability of heart rate during the PC-AC VG ventilation ( $p < 0.09$ ).

Concluding the obtained results, this study can be considered as an evidence supporting the use of volume guarantee ventilation in neonatal intensive care. Apart from more stable ventilation parameters, VG provides also lower fluctuations in cerebral oxygenation measured with NIRS. This can directly lead to a reduction in the incidence of complications of prematurity such as intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia. However, the data obtained with the use of EV did not confirm the beneficial effect of VG on the stabilization of haemodynamic parameters in VLBW newborns..



## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M i wsp. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update. *Neonatology* 2017; 111:107-125
2. Lemmers PM, Toet M, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Exp Brain Res* 2006; 173:458-467
3. Greenough A. Update on patient-triggered ventilation. *Clin Perinatol* 2001;28:533-546
4. Keszler M. State of the art in conventional mechanical ventilation *J Perinatol* 2009; 29:262-275
5. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD000456
6. Klingenberg C, Wheeler K, Davis PG, Morley CJ. A practical guide to neonatal volume guarantee ventilation. *J Perinatol* 2011;31: 575-585
7. Abubakar K. Keszler M. Effect of volume guarantee combined with assist/control vs synchronized intermittent mandatory ventilation. *J Perinatol* 2005;25:638-642
8. Slutsky AS, Ventilator induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Resp Care* 2005; 50:646-659
9. Pellicer A, Bravo Mdel C. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011 Feb;16(1):42-9
10. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009; 103(1): 3-13
11. Maikala RV. Modified Beer's Law – historical perspectives and relevance in near-infrared monitoring of optical properties of human tissue. *Int J Ind Ergon* 2010; 40:125-134
12. Cohn SM, Crookes BA, Proctor KG. Near-Infrared spectroscopy in resuscitation. *J Trauma* 2003; 54(5):199-202
13. Toxall C., Weindling A.M., Dawani N.H., Peart I. Measurement of cerebral venous oxyhemoglobin saturation in children by near infrared spectroscopy and partial jugular venous occlusion. *Pediatr Res* 1995;38: 319-323

14. Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS i wsp. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta* 1988; 933:184–192
15. Jobsis FF. Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977; 198: 1264-1267
16. Brazy JE, Lewis DV. Changes in cerebral blood volume and cytochrome aa3 during hypertensive peaks in preterm infants. *J Pediatr* 1986; 108(6) :983-987
17. Davie SN, Grocott HP. Impact of Extracranial Contamination of Regional Cerebral Oxygen Saturation: A Comparison of Three Cerebral Oximetry Technologies. *Anesthesiology*. 2012; 116(4): 834-840
18. Kreeger R, Ramamoorthy C, Nicolson SC, Ames WA i wsp. Evaluation of a Pediatric Near-Infrared Cerebral Oxygenation for Cardiac Disease. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94: 1527-33
19. [http://www.sensmart.com/\\_images/pagecontent/TechOverview.jpg](http://www.sensmart.com/_images/pagecontent/TechOverview.jpg)
20. Wolf M, Greisen G. Advances in Near-infrared Spectroscopy to study the Brain of the Preterm and Term Neonate. *Clin Perinatol* 2009;4:807-834
21. Sorensen L.C., Greisen G. Precision of measurement of cerebral tissue oxygen saturation index using near-infrared spectroscopy in preterm neonate. *J Biomed Opt* 2006;11: 54-65
22. Petrova A, Bhatt M, Mehta R. Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2011;31:460–464
23. Patel AK, Lazar DA, Burrin DG, Smith EO i wsp. Abdominal near-infrared spectroscopy measurements are lower in preterm infants at risk for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Oct;15(8):735-41
24. Szczapa T, Chojnacka K, Gadzinowski J, Szczapa J. Decreased abdominal tissue oxygenation measured with near infrared spectroscopy in a premature extremely low birthweight newborn with necrotizing enterocolitis - Case report. *Early Hum Dev* 2008; 84:106
25. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA i wsp. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aeorosp Med*. 1966;37 1208-1212
26. Krzesiński P, Gielerak G, Kowal J: Kardiografia impedancyjna – nowoczesne narzędzie terapii monitorowanej chorób układu krążenia. *Kardiol Pol* 2009; 67: 65-71

27. Summers RL, Shoemaker WC, Peacock WF, Ander DS i wsp. Bench to bedside: electrophysiologic and clinical principles of noninvasive hemodynamic monitoring using impedance cardiography. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 669-680
28. <https://www.osypkamed.com/sites/default/files/images/ec-technology-2-waveforms.jpg>
29. Bernstein DP, Lemmens HJ, Stroke volume equation for impedance cardiography. *Med. Biol Eng Comput* 2005; 43(4): 443-450
30. <https://www.osypkamed.com/electrical-cardiometry-technology-ec>
31. Bernstein DP, Osypka MJ: Apparatus and method for determining an approximation of stroke volume and cardiac output of the heart. 2003; US Patent 6,511,438 B2
32. [https://www.osypkamed.com/sites/default/files/public\\_resources/C2\\_C3\\_Brochure\\_EN\\_2014\\_A4\\_online\\_0.pdf](https://www.osypkamed.com/sites/default/files/public_resources/C2_C3_Brochure_EN_2014_A4_online_0.pdf)
33. Schmidt C, Theilmeyer G, Van Aken H, Kormeier P i wsp. Comparison of electrical velocimetry and transoesophageal doppler echocardiography for measuring stroke volume and cardiac output. *Br J Anaesth* 2005; 95(5): 603-610
34. Osthaus WA, Hubert D, Beck C, Winterhalter M i wsp. Comparison of electrical velocimetry and transpulmonary thermodilution for measuring cardiac output in piglets. *Pediatr Anesth* 2007; 8: 749-755
35. Norozi K, Beck C, Osthaus WA, Wille I i wsp.: Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. *Br J Anaesth* 2008; 100(1): 88-94
36. Song R, Rich W, Kim JH, Finer NN. The Use of Electrical Cardiometry for Cotinuous Cardiac Output Monitoring in Preterm Neonates: A Validation Study. *Am J Perinatol* 2014;31: 1105-1110
37. Grollmuss O, Gonzalez P. Non-invasive cardiac output measurement in low and very low birth weight infants: a method comparison. *Front Peadiatr.* 2014 Mar 25;2;16
38. Roumiantsev S. Invasive Mechanical Ventilation in Premature Infants: Where do we Stand Today ? *J. Pulmon Med.* 2013 doi:10.4172
39. Farrell O, Perkins EJ, Black D, Miedema M i wsp. Volume guaranteed ? Accuracy of volume-targeted ventilation mode in infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103:120-125
40. Kaiser JR, Gauss CH, Pont MM, Williams DK, Hypercapnia during firts 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006; 26:279-285

41. Keszler M, Abubakar K. Volume guarantee: stability of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:240
42. McCallion N, Lau R, Dargaville PA, Morley CJ. Volume guarantee ventilation, interrupted expiration and expiratory braking. *Arch Dis Child* 2005;90:865-870
43. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:294.
44. Van Kaam AH, Rimensberger PC. Lung-protective ventilation strategies in neonatology: what do we know- what do we need to know? *Crit Care Med*. 2007; 35: 925-931
45. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ i wsp. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10:CD003666
46. Klingenberg C, Wheeler K, Owen LS, Kaarsen PI i wsp. An international survey of volume-targeted neonatal ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96:146-148
47. Reiterer F, Schaberger B, Freidl T, Schmolzer G. i wsp., Lung-protective ventilatory strategies in intubated preterm neonates. *Paediatr Respir Rev* 2017; 23:89-96
48. Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G i wsp. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* 2007; 119: 299-305
49. Louise LM, van Bel F, Lemmers PMA, Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update. *Front Pediatr*. 2017; 5: 46
50. Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, Swaminathan M. Hypocarbia in ventilated preterm infants and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J.Paediatr Child Health* 2002,38:560-562
51. Lemmers PM, Benders MJ, D'Ascenzo R, Zethof J. i wsp. Patent ductus arteriosus and brain volume. *Pediatrics* 2016;137(4)
52. Hunter LC, Oei JL, Lui K, Schindler T. Cerebral oxygenation as measured by near-infrared spectroscopy in neonatal intensive care: correlation with arterial oxygenation. *Acta Paediatrica* 2017; 106:1073-1078
53. Haruda FD. The structure of blood vessels in germinal matrix and the regulation of cerebral blood flow in premature infants. *Pediatrics* 2001; 106(4):625-632

54. Kooi EMW, Verhagen EA, Elting JWJ, Czosnyka M i wsp. Measuring cerebrovascular autoregulation in preterm infants using near-infrared spectroscopy: an overview of the literature. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(8):801-818
55. Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG. Near-infrared spectroscopy: what we know and what we need to know – a systematic review of the congenital heart disease literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(1):154-9
56. Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current application. *J CLin Monit COMput* 2012; 26:279-287
57. Ejike JE, Schenkman KA, Seidel K, Ramamoorthy C i wsp. Cerebral oxygenation in neonatal and pediatric patients during veno-arterial extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(2):154-8
58. Dotta A, Rechichi J, Campi F, Braguglia A i wsp. Effects of surgical repair of congenital diaphragmatic hernia on cerebral hemodynamics evaluated by near-infrared spectroscopy. *J Pediatr Surg* 2005;40(11):1748-52
59. McNeil S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perintol* 2011;31(1):51-57
60. Greisen G, Leung T, Wolf M. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2011;369:4440–4451
61. Dent C.L, Spaeth JP, Jones BV, Schwartz SM i wsp. Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:190-197
62. Jones T.H, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW i wsp. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981;54:773-82
63. Both E., Dukatz C., Sood B., Wider M., Near-infrared spectroscopy monitoring of cerebral oxygen during assisted ventilation. *Surg Neurol Int* 2011;2:65
64. Gumulak R, Lucanova LC, Zibolen M. Use of near-infrared spectroscopy in cerebral tissue oxygenation monitoring in neonates. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017; 162(2):128-133
65. Hunter CL, Oei JL, Suzuki K, Lui K i wsp. Patterns use of near-infrared spectroscopy in neonatal intensive care units: international usage survey. *Acta Paediatr* 2018; 107(7):1198-1204

66. Hyttel-Sorensen S, Greisen G, Als-Nielsen B, Gluud C. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. *Cochrane Database of Sys Rev* 2017, Issue 9, Art. No: CD011506
67. Cruz SM, Lau PE, Rusin CG, Style CC i wsp. A novel multimodal computational system using near-infrared spectroscopy to monitor cerebral oxygenation during assisted ventilation in CDH patients. *J Pediatr Surg* 2016;51(1):38-43
68. Sorensen LC, Maroun LL, Borch K, Lou HC i wsp. Neonatal cerebral oxygenation in not linked to foetal vasculitis and predict intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Acta Paediatr* 2008;97(11):1529-34
69. Dotta A, Crescenzi F, Campi F, Rechichi i wsp. Cerebral Haemodynamics and Lung Mechanism in Preterm Infants During Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV) and Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation (SIPPV), with and without Volume Guarantee (VG). *Pediatr Res* 2004;54:498
70. Vrancken SL, van Heijst AF, de Boode WP. Neonatal Hemodynamics: From Developmental Physiology to Comprehensive Monitoring. *Front Pediatr* 2018 6:87
71. McGovern M, Miletin J. Cardiac Output Monitoring in Preterm Infants. *Front. Pediatr* 2018 6:84, doi: 10.3389
72. De Waal K, Evans N, Hemodynamics in preterm infants with late-onset sepsis. *J Pediatr* 2010; 156(6):918-22
73. Suehiro K, Joosten A, Murphy LS, Desebbe O i wsp. Accuracy and precision of minimally-invasive cardiac output monitoring in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput* 2016; 30(5): 603-620
74. Boet A, Jourdain G, Demontoux S, De Luca D. Stroke volume and cardiac output evaluation by electrical cardiometry: accuracy and reference normograms in hemodynamically stable preterm neonates. *J Perinatol* 2016; 36:748-52
75. Chutkowski R, Malec-Milewska M. Kardiometria elektryczna – nowa metoda nieinwazyjnego monitorowania hemodynamicznego Borgis - *Postępy Nauk Medycznych* 2014 (5): 346-351
76. Rodriguez Sanchez de la Blanca A, Sanchez Luna M, Gonzalez Pacheco N, Arriaga Redondo M i wsp. Electrical velocimetry for non-invasive monitoring of the closure of the ductus arteriosus in preterm infants. *Eu J. Pediatr* 2017 doi: 10.1007/s00431-017-3063-0