

新生儿脑血管自主调节功能

庄盈欣, 王建辉*

重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年6月6日; 录用日期: 2023年7月1日; 发布日期: 2023年7月10日

摘要

维持脑血流在脑灌注压变化时保持稳定的机制被称为脑血管自主调节功能, 它通过脑血管的血管反应(即血管平滑肌的收缩和舒张)实现。脑血管自主调节功能有赖于成熟的心血管系统及平稳的内环境, 而新生儿群体较大婴儿在各方面发育尚不完善, 在多种疾病的侵袭下容易出现脑血管自主调节功能受损, 进而影响神经系统发育。早期监测患病新生儿的脑血管自主调节功能, 识别并干预可对其造成损伤的危险因素, 或可改善患儿神经预后。本文就脑血管自主调节功能的监测方法和新生儿在常见疾病状态下脑血管自主调节功能的改变进行综述, 旨在探讨脑血管自主调节功能的监测在新生儿疾病诊疗过程中的应用价值及前景, 为其进一步的临床研究提供依据。

关键词

脑血管自主调节功能, 新生儿, 早产儿, 新生儿缺氧缺血性脑病, 多巴胺, 动脉导管未闭, 手术, 体外膜肺

Cerebral Autoregulation in Neonates

Yingxin Zhuang, Jianhui Wang*

Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Jun. 6th, 2023; accepted: Jul. 1st, 2023; published: Jul. 10th, 2023

Abstract

The mechanism of maintaining stable cerebral blood flow during changes in cerebral perfusion pressure is called cerebral vascular autoregulation, which is achieved through the vascular re-

*通讯作者。

sponse of cerebral blood vessels (the contraction and relaxation of vascular smooth muscles). The autonomous regulation function of cerebral blood vessels depends on a mature cardiovascular system and a stable internal environment. However, the development of the neonatal population is still incomplete in various aspects compared to older infants, which is prone to damage to the autonomous regulation function of cerebral blood vessels under the invasion of various diseases, thereby affecting the development of the nervous system. Early monitoring of cerebrovascular autonomic regulation function of sick newborns, identification and intervention of risk factors that can cause damage to them may improve the neurological prognosis of children. This article reviews the monitoring methods of cerebral vascular autoregulation function and the changes in cerebral vascular autoregulation function in newborns under common disease conditions, aiming to explore the application value and prospects of monitoring cerebral vascular autoregulation function in the diagnosis and treatment of neonatal diseases, and provide a basis for further clinical research.

Keywords

Cerebral Vascular Autoregulation, Neonates, Premature Infants, Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy, Dopamine, Patent Ductus Arteriosus, Surgery, Extracorporeal Membrane Oxygenation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑血管自主调节功能(cerebral vascular autoregulation, CAR)是脑灌注压(cerebral perfusion pressure, CPP)在一个较大范围内波动时, 颅脑通过调节脑血管管径使脑血管阻力发生相应变化, 从而使脑血流量(cerebral blood flow, CBF)维持相对恒定的过程。新生儿, 尤其是早产儿, 由于大脑处于发育阶段, CAR作用机制尚不成熟, 一些病理因素下可导致 CAR 进一步受损, 从而增加患儿发生神经系统并发症风险[1]。改善新生儿 CAR 以维持稳定的脑血流, 对改善新生儿的近远期临床结局具有重要意义。

2. 新生儿 CAR 的生理机制

根据流体力学原理, 脑血流取决于脑灌注压及脑血管阻力。当脑灌注压发生变化时, 脑血管阻力也随之改变以维持脑血流相对稳定的能力。脑灌注压与脑血流的关系呈现“S”型曲线(如图 1), 其中的上拐点和下拐点分别为 CAR 的上限(ULA)和下限(LLA)。只有当脑灌注压处于 CAR 上限和下限之间时, 脑血管才能对血压变化作出调节反应, 即 CAR 处于正常状态。反之, 若脑灌注压低于 CAR 下限或高于上限, 脑血流受脑灌注压的被动影响, 即 CAR 处于受损状态[1][2]。在临床中, 脑灌注压的监测较难实现, 且易受外周动脉血压(arterial blood pressure, ABP)的影响, 故临床医师常通过监测 ABP 与脑血流的关系来评估 CAR。CAR 上限与下限所对应的动脉血压范围, 即为理想血压范围, 其中 CAR 处于最佳状态时的动脉血压即为最佳 ABP。

胎儿脑室周围白质区域的动脉血管于孕 24 周左右出现, 至 30~32 周逐渐成熟。因此, 足月儿脑血管发育基本成熟, 而小早产儿未成熟的脑血管由于管壁较薄、缺乏神经胶质纤维和周细胞的支撑, 使早产儿脑血管无法及时对血流作出有效调节, 从而导致脑血流的波动。同时, 早产儿血压较足月儿偏低, 更易出现 CAR 受损, 且 CAR 容易受心动周期的影响。研究发现, 在罹患低血压的早产儿中, 脑血流与舒

张压和平均动脉压的相关性明显,但与收缩压相关性较弱,提示低血压的早产儿在舒张期更容易出现 CAR 受损。但总体而言,早产儿 CAR 随胎龄的增加而不断成熟[3]。

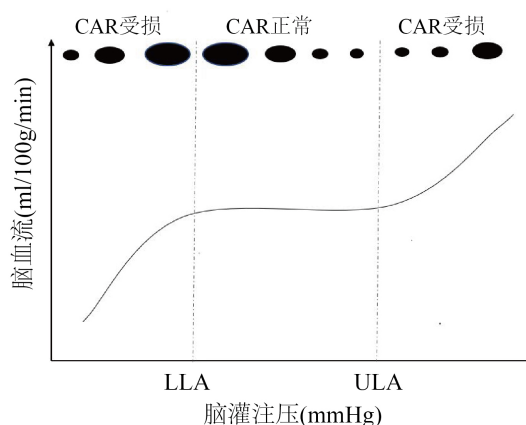


Figure 1. Relationship curve between cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure

图 1. 脑血流与脑灌注压的关系曲线

3. 新生儿 CAR 的临床监测

CAR 的临床监测主要是分析脑血流随动脉血压波动的变化。目前临床上直接测量脑血流较为困难,一些检查技术,如近红外光谱(Near-infrared spectroscopy, NIRS)、经颅超声多普勒、氩 CT 脑血流成像、正电子发射断层扫描等均可用于脑血流的间断检测,其中, NIRS 监测在新生儿病房的应用最为广泛。

NIRS 是一种可对脑血流行连续、无创监测的技术。近红外光(700~1000 nm)可穿透皮肤和头骨等生物组织,经过多次弹性散射和吸收,最后反射至信号接收器上,通过 Beer-Lambert 定律分析,计算得出相应组织信息[4]。在对局部血流的评估中,含氧血红蛋白和脱氧血红蛋白以氧为示踪剂,对近红外光显示出不同的吸收光谱,故在 NIRS 监测下,可测算出局部区域实时含氧血红蛋白和脱氧血红蛋白,并进一步计算局部脑组织氧饱和度(regional cerebral oxygen saturation, rScO),在患儿通气、组织耗氧及血红蛋白浓度等处于相对稳定状态时, rScO₂ 的变化可反应脑血流的变化[5]。

目前,新生儿临床中常通过实时监测 rScO₂ 与动脉血压值,计算两者的相关系数来评估 CAR 状态,其中,动脉血压值需通过有创动脉血压监测精确获得。在动脉压波动时,正常的 CAR 可维持脑血流的稳定,以保证大脑充分的血氧供应,此时 rScO₂ 与动脉压相关性较低。反之 CAR 受损时, rScO₂ 与动脉压相关性增强,出现压力被动性 rScO₂,即 rScO₂、脑血流随血压的波动而变化。一般将 rScO₂ 与动脉压的相关系数大于 0.5 定义为 CAR 受损[6]。一些研究显示,通过 CAR 的监测有助于早期识别发生脑损伤的高危患儿,并且, CAR 监测可确定患儿理想血压范围,从而指导危重新生儿的血流动力学管理,减少患儿发生近远期不良神经结局的风险[7]。

但是,需要认识到 NIRS 监测具有一定的局限性。通过近红外光谱技术,我们可以对新生儿 CAR 进行无创监测,但监测过程中会受到解剖区域的限制。临床及研究中, NIRS 监测器常放置于头部前额或颞顶叶区域,此时就无法对早产儿及 HIE 患儿的易受损区,如白质区域、基底神经节、丘脑等进行精确地 CAR 评估。因此,额叶最佳 ABP 或许不能反映其他解剖区域的最佳 ABP。但在缺乏临床可用的区域自主调节功能的指标情况下,确定额叶的最佳 MAP 是指导危重新生儿血液动力学管理的合理指标。此外新生儿头皮厚度、皮肤颜色等也可能会干扰测量结果[1] [8]。

4. 新生儿不同临床状态下的 CAR

4.1. 早产儿

NIRS 已被用于监测早产儿的 CAR。新生儿颅内出血的风险和严重程度与新生儿胎龄和出生体重呈负相关。研究显示,胎龄 38~43 周足月儿颅内出血发病率为 1%,而胎龄 24~30 周的早产儿发生率为 50% 左右[9]。CBF 对收缩压和平均 ABP 的自动调节发生在妊娠 23~33 周,胎龄小于 26 周的新生儿出现压力被动 CBF(即 CAR 受损)的风险很高。并且在妊娠 33 周前,新生儿 CBF 对舒张性 ABP 总体上是被动的,提示其舒张期血压较低,更易出现 CAR 受损[3]。而 CAR 受损增加了严重脑室出血和死亡的风险,患有 IVH 的婴儿通常生后有 CAR 受损,且受损时长与 IVH 出现风险呈正相关[10][11]。与足月儿相比,早产儿更易出现低血压,且胎龄越低,出现低血压的风险越高。血压一旦低于最佳 ABP 可导致 CAR 受损,出现脑灌注不足[12][13]。低于最佳 ABP 与早产儿脑室内出血和死亡显著相关,高于最佳 ABP 则会增加严重脑室内出血的风险[14]。早期发现 CAR 受损并将血压控制在合理范围之内可能减少新生儿出现不良神经预后的风险。

4.2. 新生儿缺氧缺血性脑病

新生儿缺氧缺血性脑病是新生儿死亡及致残的重要因素,亚低温是目前有循证支持的早期有效干预方法[15]。但是,亚低温治疗过程中可能存在的血流动力学异常需引起关注。Massaro 团队使用 NIRS 对 36 名接受亚低温治疗患儿进行 CAR 监测,发现预后不良(死亡或中/重度脑病)患儿 CAR 受损程度更重,受损持续时间更长,且以左侧大脑半球为著[16]。Lee 团队对接受亚低温治疗患儿通过持续监测评估 CAR 定义理想血压范围,结果发现患儿实测血压与理想血压的偏离与其脑部不同区域的损伤存在相关性。患儿实测血压低于理想血压的持续时间越长,偏离程度越大,其脑中央旁回和白质损伤越大。而当实测血压处于理想血压范围或轻微升高,其脑损伤较轻微[7]。近期 Liu 等的研究结果也得出类似结果[2]。CAR 监测对新生儿缺氧缺血性脑病患儿病情发展具有一定的预测作用,亚低温治疗及复温期间,将血压维持在最佳 ABP 范围内与减少 MRI 中的脑损伤和改善患儿 2 年后神经发育结果有关[7][17][18]。

4.3. 临床应用多巴胺

多巴胺是新生儿科临床常用的血管活性物质,可用于升血压和改善器官灌注,但一些研究显示多巴胺的使用可能导致 CAR 受损。Eriksen 团队对 60 名胎龄 < 32 周的早产儿行 NIRS 监测,其中 13 名患儿接受多巴胺治疗,研究显示多巴胺的使用与 CAR 受损存在相关性,可能的机制为多巴胺刺激患儿脑血管 α 受体,使 CAR-MABP 曲线右移或者曲线斜率增大,使新生儿 CAR 对外周血压改变更加敏感,CAR 更容易受损[19]。同期另一项研究发现对于胎龄 < 29 周的早产儿,生后 96 h 内临床使用多巴胺进行升压治疗与 CAR 受损有关,且 CAR 受损时长在多巴胺使用剂量达到 11~15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 时达到峰值,提示多巴胺在升血压的同时可能对脑血流存在负面影响[20]。

但与之相反的是,在一项探究多巴胺对低血压新生仔猪 CAR 影响的实验研究中,Eriksen 团队给各组别低血压新生仔猪以不同速率的多巴胺输注,同时使用超声多普勒技术监测其脑血流变化评估 CAR,发现各组别新生仔猪 CAR 从正常发展为受损时的血压无明显组间差异,提示其 CAR 不受多巴胺输注的影响。这与多巴胺引起颅内血管收缩,损害 CAR 的假设不符。且对于外周血管来说,小剂量多巴胺可以扩张血管,或许本次实验中多巴胺扩张了新生仔猪颅内血管,而不是收缩血管导致颅内血流减少[21]。综上研究者认为多巴胺或许不会对 CAR 产生负面影响。

4.4. 动脉导管未闭(Patent Ductus Arteriosus, PDA)

在正常足月儿, PDA 多于生后 1 天内功能性闭合, 并于数天至数周内实现解剖性闭合。而对于早产儿, 由于 PDA 平滑肌发育不成熟及缺氧、感染等多因素的作用, 可导致 PDA 持续开放, 部分患儿可出现血流动力学异常 PDA。研究证实, 具有血流动力学异常 PDA 的早产儿 $rScO_2$ 值明显低于无血流动力学异常 PDA 的早产儿, 或可增大 CAR 受损的风险[22]。Chock 团队比较不同方法治疗 PDA 对患儿脑血流动力学的影响, 发现与吲哚美辛口服及保守治疗相比, PDA 结扎的新生儿在术后 6 小时内脑血流和脑组织氧供出现时间更长的血压被动期, 提示更长时间的 CAR 受损[23]。患儿行 PDA 结扎后, 虽然其体循环血量出现上升趋势, 但在 NIRS 监测下可见到结扎术后一段时间的 $rScO_2$ 下降, 可能与降主动脉舒张期血流增加相关, 具体机制仍需进一步研究明确[24]。

4.5. 手术

对于需要在新生儿期进行心脏手术治疗的患儿, 手术期间麻醉剂及心肺体外循环的使用, 可导致其外周血压降低, 进一步导致 CAR 受损。Smith 等在新生儿手术过程中对 72 名患儿进行 CAR 监测, 发现体外循环温度在 $36^{\circ}C$ 的新生儿, 其平均动脉压一般维持在 44 mmHg, 反应 CAR 状态的平均动脉压与 $rScO_2$ 相关系数平均值为 0.0 (-0.02~0.004), 而体外循环温度在 $18^{\circ}C$ 的新生儿, 平均动脉压一般维持在 25 mmHg, 相关系数平均值为 0.5 (0.4~0.7), 提示 CAR 受损[25]。在新生儿非心脏手术中, 较常见的为腹部手术。Kuik 团队在对 19 位行开腹手术的新生儿(14 例新生儿坏死性小肠结肠炎和 5 例自发性肠穿孔)行围手术期 CAR 监测, 发现有 3 名新生儿出现术前 CAR 受损, 12 名术中出现 CAR 受损, 提示新生儿围手术期间存在普遍的血流动力学不稳定及 CAR 受损, 可能增加脑损伤风险[26]。但由于新生儿腹部手术中以新生儿坏死性小肠结肠炎多见, 该类患儿大多为早产儿, 且伴随较重的炎症反应, 本身出现 CAR 受损风险较高, 故麻醉和手术对该类患儿 CAR 损伤的额外作用有待进一步研究明确[27] [28]。

4.6. 新生儿体外膜肺治疗

接受静脉-动脉体外膜肺治疗的新生儿, 平均 ABP 和 $rScO_2$ 之间存在相关性。使用多模式近红外监测额叶、顶叶和枕叶皮层的近红外信号。发现将体外膜肺治疗的血流从 100%降低到 70%会导致自主调节功能失调。右顶叶皮层较左顶叶皮层出现更明显的 CAR 受损, 这可能与置管于右侧颈总动脉和颈内静脉有关[29]。一项单中心回顾性研究分析 153 名中位数日龄为 12.5 天的患儿在体外膜肺治疗中行 $rScO_2$ 监测, 发现神经结局较差的患儿出现 $rScO_2 \leq 50\%$, 或比基线下降 $>20\%$ 的比例显著高于出院时神经结果良好的患者[30]。类似的, Clair 等对 34 名小于 3 月龄的接受 ECMO 支持的婴儿行 $rScO_2$ 监测, 发现出现脑损伤、死亡不良结局的婴儿 $rScO_2$ 较预后好的婴儿低, 提示其或许存在 CAR 受损[31]。目前有儿童研究 MABP 与 $rScO_2$ 相关性评估其 CAR, 证实 CAR 评估在儿科 ECMO 中是可行的[32]。故后期可进一步进行大样本研究评估新生儿期颈动脉和颈静脉 ECMO 插管对 CAR 及神经预后的影响, 评估血流动力学管理对该类患儿的收益。

5. 结论

住院新生儿, 特别是早产儿, 面临普遍的血流动力学不稳定。CAR 的临床监测有助于及时发现 CAR 受损的患儿, 并通过定义个体化的理想血压范围, 实现精准的血流动力学管理, 从而避免或减轻脑损伤, 改善患儿神经预后。

基金项目

重庆市科卫联合医学科研项目(2022MSXM137); 重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划

(WO134)。

参考文献

- [1] Rhee, C.J., *et al.* (2018) Neonatal Cerebrovascular Autoregulation. *Pediatric Research*, **84**, 602-610. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0141-6>
- [2] Liu, X., *et al.* (2021) Wavelet Autoregulation Monitoring Identifies Blood Pressures Associated with Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Frontiers in Neurology*, **28**, Article 662839. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.662839>
- [3] Rhee, C.J., *et al.* (2014) The Ontogeny of Cerebrovascular Pressure Autoregulation in Premature Infants. *Journal of Perinatology*, **34**, 926-931. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.122>
- [4] Jöbsis, F.F. (1977) Noninvasive, Infrared Monitoring of Cerebral and Myocardial Oxygen Sufficiency and Circulatory Parameters. *Science*, **198**, 1264-1267. <https://doi.org/10.1126/science.929199>
- [5] Scholkmann, F., *et al.* (2014) A Review on Continuous Wave Functional Near-Infrared Spectroscopy and Imaging Instrumentation and Methodology. *Neuroimage*, **85**, 6-27. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.004>
- [6] Kooi, E.M.W., *et al.* (2017) Measuring Cerebrovascular Autoregulation in Preterm Infants Using Near-Infrared Spectroscopy: An Overview of the Literature. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **17**, 801-818. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1346472>
- [7] Lee, J.K., *et al.* (2017) Optimizing Cerebral Autoregulation May Decrease Neonatal Regional Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Developmental Neuroscience*, **39**, 248-256. <https://doi.org/10.1159/000452833>
- [8] Costa, F.G., Hakimi, N. and Van Bel, F. (2021) Neuroprotection of the Perinatal Brain by Early Information of Cerebral Oxygenation and Perfusion Patterns. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5389. <https://doi.org/10.3390/ijms22105389>
- [9] Drife, J. and Künzel, W. (2009) Editors' Highlights. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **142**, 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.11.001>
- [10] Hoffman, S.B., Cheng, Y.J., Magder, L.S., Shet, N. and Viscardi, R.M. (2019) Cerebral Autoregulation in Premature Infants during the First 96 Hours of Life and Relationship to Adverse Outcomes. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, **104**, F473-F479. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315725>
- [11] Cimatti, A.G., *et al.* (2020) Cerebral Oxygenation and Autoregulation in Very Preterm Infants Developing IVH during the Transitional Period: A Pilot Study. *Frontiers in Pediatrics*, **8**, Article 381. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00381>
- [12] Thewissen, L., *et al.* (2021) Cerebral Oxygen Saturation and Autoregulation during Hypotension in Extremely Preterm Infants. *Pediatric Research*, **90**, 373-380. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01483-w>
- [13] Vesoulis, Z.A., Liao, S.M. and Mathur, A.M. (2017) Gestational Age-Dependent Relationship between Cerebral Oxygen Extraction and Blood Pressure. *Pediatric Research*, **82**, 934-939. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.196>
- [14] Costa, C.S.D., Czosnyka, M., Smielewski, P. and Austin, T. (2018) Optimal Mean Arterial Blood Pressure in Extremely Preterm Infants within the First 24 Hours of Life. *The Journal of Pediatrics*, **203**, 242-248. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.096>
- [15] Wassink, G., *et al.* (2019) Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **19**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0916-0>
- [16] Massaro, A.N., *et al.* (2015) Impaired Cerebral Autoregulation and Brain Injury in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia. *Journal of Neurophysiology*, **114**, 818-824. <https://doi.org/10.1152/jn.00353.2015>
- [17] Burton, V.J., *et al.* (2015) A Pilot Cohort Study of Cerebral Autoregulation and 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Who Received Therapeutic Hypothermia. *BMC Neurology*, **15**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0464-4>
- [18] Carrasco, M., *et al.* (2018) Cerebral Autoregulation and Conventional and Diffusion Tensor Imaging Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Neurology*, **82**, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.004>
- [19] Eriksen, V.R., Hahn, G.H. and Greisen, G. (2014) Dopamine Therapy Is Associated with Impaired Cerebral Autoregulation in Preterm Infants. *Acta Paediatrica*, **103**, 1221-1226. <https://doi.org/10.1111/apa.12817>
- [20] Solanki, N.S. and Hoffman, S.B. (2020) Association between Dopamine and Cerebral Autoregulation in Preterm Neonates. *Pediatric Research*, **88**, 618-622. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0790-0>
- [21] Eriksen, V.R., Rasmussen, M.B., Hahn, G.H. and Greisen, G. (2017) Dopamine Therapy Does Not Affect Cerebral

- Autoregulation during Hypotension in Newborn Piglets. *PLOS ONE*, **12**, e0170738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170738>
- [22] Navikiene, J., Virsilas, E., Vankeviciene, R., Liubsys, A. and Jankauskiene, A. (2021) Brain and Renal Oxygenation Measured by NIRS Related to Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Prospective Observational Study. *BMC Pediatrics*, **21**, Article No. 559. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-03036-w>
- [23] Chock, V.Y., Ramamoorthy, C. and Van Meurs, K.P. (2012) Cerebral Autoregulation in Neonates with a Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. *The Journal of Pediatrics*, **160**, 936-942. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.11.054>
- [24] Michel-Macias, C., Morales-Barquet, D.A., Martínez-García, A. and Ibarra-Ríos, D. (2020) Findings from Somatic and Cerebral Near-Infrared Spectroscopy and Echocardiographic Monitoring during Ductus Arteriosus Ligation: Description of Two Cases and Review of Literature Ductus Arteriosus and the Preterm Brain. *Frontiers in Pediatrics*, **8**, Article 523. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00523>
- [25] Smith, B., et al. (2017) Does Hypothermia Impair Cerebrovascular Autoregulation in Neonates during Cardiopulmonary Bypass? *Pediatric Anesthesia*, **27**, 905-910. <https://doi.org/10.1111/pan.13194>
- [26] Kuik, S.J., et al. (2018) Preterm Infants Undergoing Laparotomy for Necrotizing Enterocolitis Orspontaneous Intestinal Perforation Display Evidence of Impaired Cerebrovascular Autoregulation. *Early Human Development*, **118**, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.01.019>
- [27] Schat, T.E., et al. (2016) Assessing Cerebrovascular Autoregulation in Infants with Necrotizing Enterocolitis Using Near-Infrared Spectroscopy. *Pediatric Research*, **79**, 76-80. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.184>
- [28] Biouss, G., et al. (2019) Experimental Necrotizing Enterocolitis Induces Neuroinflammation in the Neonatal Brain. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1481-9>
- [29] Zamora, C.A., et al. (2016) Resistive Index Variability in Anterior Cerebral Artery Measurements during Daily Transcranial Duplex Sonography: A Predictor of Cerebrovascular Complications in Infants Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation? *Journal of Ultrasound in Medicine*, **35**, 2459-2465. <https://doi.org/10.7863/ultra.15.09046>
- [30] Tsou, P.Y., Garcia, A.V., Yiu, A., Vaidya, D.M. and Bembea, M.M. (2020) Association of Cerebral Oximetry with Outcomes after Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Neurocritical Care*, **33**, 429-437. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00892-4>
- [31] Clair, M., et al. (2017) Prognostic Value of Cerebral Tissue Oxygen Saturation during Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation. *PLOS ONE*, **12**, e0172991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172991>
- [32] Joram, N., et al. (2021) Continuous Monitoring of Cerebral Autoregulation in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Study. *Neurocritical Care*, **34**, 935-945. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01111-1>