

近红外光谱监测在新生儿脑损伤中的应用

邢怡¹, 李亚军², 刘红艳¹, 邢丽媛¹

¹西安医学院, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月26日

摘要

近红外光谱(NIRS)提供了对组织氧合的非侵入性、体内实时监测。围手术期或围产期脑损伤的早发性临床表现在实际工作中不典型。很难判断患者是否患有脑损伤, 仅通过床旁观察来估计其严重程度。儿科医生可能会错过重要的治疗窗口。近红外光谱在评估新生儿护理的干预措施和治疗方面发挥着重要作用。

关键词

近红外光谱技术, 新生儿脑损伤, 脑氧合, 早产儿

Application of Near Infrared Spectroscopy Monitoring in Neonatal Brain Injury

Yi Xing¹, Yajun Li², Hongyan Liu¹, Liyuan Xing¹

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 23rd, 2024; accepted: Feb. 16th, 2024; published: Feb. 26th, 2024

Abstract

Near-infrared spectroscopy (NIRS) provides non-invasive, *in vivo* real-time monitoring of tissue oxygenation. The early clinical manifestations of perioperative or perinatal brain injury are not typical in practice. It is difficult to tell if a patient has a brain injury, and its severity can be estimated only by bedside observation. Pediatricians can miss important treatment Windows. Near-infrared spectroscopy plays an important role in evaluating interventions and treatments for neonatal care.

Keywords

Near Infrared Spectroscopy, Neonatal Brain Injury, Cerebral Oxygenation, Premature Infant

Copyright © 2024 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. 概述

新生儿脑损伤具有高致残率、高病死率等特点,是目前引起儿童死亡和神经发育障碍的首要原因[1]。最严重的损伤包括 III、IV 级脑室内出血和非出血性白质损伤、囊性脑室周围白质软化,其导致死亡或脑瘫的可能性很高。而近红外脑功能成像,又称功能近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS),作为一种新型无创脑功能神经影像技术,可以实时、无创提供有关脑血流动力学,氧合和新陈代谢变化的婴儿床侧连续信息,弥补了传统影像学诊断方法的不足。NIRS 有可能监测多个器官的局部血氧饱和度(RSO_2),其中大脑($cRSO_2$)、肾脏($rRSO_2$)和内脏($sRSO_2$)氧合是新生儿最常监测的[2]。本综述调查了应用 fNIRS 调查新生儿脑功能的研究。fNIRS 可以更深入地了解新生儿的大脑功能、信息处理和神经发育。

2. 基本原理

近红外光谱(NIRS)检测技术的原理是根据生物组织对 700~1000 nm 近红外光的光学特性(光的相对透明度)来计算脑血氧水平和血流状况。生物组织对近红外谱段波长的光具有散射度高、吸收度低的特点,处于该波长范围内的光符合脑功能检测的需求[3]。这种相对透明度使我们能够测量不同的发色团,即在同一近红外光谱内吸收光的物质。临床近红外光谱监测中感兴趣的三种主要氧依赖性发色团,氧合血红蛋白(HbO_2)、脱氧血红蛋白(Hb)和细胞色素 C 氧化酶(CCO)的氧化还原状态[4] [5] [6] [7] [8]。由于在 NIR 区域内具有不同的吸收光谱,因此可以单独测量其组织浓度变化。氧合血红蛋白(HbO_2)与还原血红蛋白(HbR)的浓度变化可反映组织的功能活动状态,从而进行脑组织功能的研究。新生儿非常适合这种形式的监测,因为他们的皮肤和颅骨厚度相对较低,可以更好地穿透近红外光深度组织。

3. 优缺点

NIRS 具有较高的时间分辨率(与功能磁共振成像相比),检测装置都具有安全、无创、便携等优点,是脑功能检测的有力手段。第一, NIRS 由于入射光强在组织中的指数级衰减,空间分辨率较高(与脑电图相比)。第二,适应面广,从简单的视觉刺激实验检测到重症监护病人的检测,适应年龄从早产儿到老年病人覆盖全年龄段患者;第三, NIRS 具有设备相对小巧,价格相对低廉的优势,可以整合在便携式设备上。第四, NIRS 技术对运动伪影有很好的鲁棒性而且没有过多物理约束条件;第五,与其他技术相比, NIRS 可以在接近日常生活的条件下进行,这为实验设计提供了相当大的自由度,适用于长时间连续监测。此外,因为这种技术是完全无声的,在进行语言研究和听觉认知实验时,这是一个重要优势。最后,由于没有电光干扰,它们的集成相对简单。

另外也有不足之处。第一,无法收集大脑结构图像和解剖信息;第二,光源和检测器需与皮肤稳定接触,因此光器件的放置可能非常耗时;第三,空间分辨率较低,穿透深度(1.5~2 厘米),很难分离源自

脑组织或脑外组织/结构(头皮、颞肌、颅骨、额窦、脑脊液和硬脑膜)的血流动力学改变;第四,在使用耦合到头部的光纤进行高覆盖率测量的情况下,对运动误差的敏感性更高,舒适度更低;第五,成像过程中易受到多种噪声影响(头皮中血氧波动、环境光的串扰等);第六,信号处理、数据分析及统计程序缺乏标准化[9]。

4. 装置

近年来,近红外光谱已经成为具有广泛潜在用途的临床监测设备[10]。设计上的改进带来了更小、更便宜、有弹性的显示器,而无需校准和改进的用户界面。专门的微型探头可用于新生儿。NIRS 监测仪可从不同的制造商处获得[8] [10] [12] [13] [14]。INVOS 血氧计是美国食品药品监督管理局在 20 世纪 90 年代批准的第一款血氧计,重新激发了临床对 NIRS 的兴趣。它是目前临床上最常见的血氧计。它使用两个 LED 光源和两个光电探测器。相反,前视脑血氧计(CAS Medical Systems, Branford, CT, USA)使用四波长(690、779、808 和 850 nm)激光源和距离源 1.25 和 4 cm 的两个光电二极管检测器,提供 RSO₂ 的绝对测量。Nonin Equanox 7600 (Nonin Medical 股份有限公司, Plymouth, MN, USA)在双发射器/双探测器传感器中使用四个 LED (730、760、810 和 880 nm)。CerOx (Ornim Medical Ltd., Lod, Israel)采用 NIR 光和超声波相结合的方法,对脑氧合和血液流动进行评估[8]。

5. 地点选择

NIRS 最常见的应用是使用放置在患者前额上的传感器评估 cRSO₂ [11]。cRSO₂ 主要来源于额叶灰质中氧气输送和利用之间的平衡。建议将大脑探头放置在前额的右侧或左侧,远离头发、脂肪沉积物、痣、骨突起、窦腔、上矢状窦、硬膜下或硬膜外水肿、动静脉畸形或破损皮肤等其他异常。将传感器放置异常位置会对传感器施加压力可能导致读数不准确。理论上,双侧 cRSO₂ 监测可以检测大脑半球之间的差异灌注或氧合,这在没有完整 Willis 环的患者中尤为重要,5%的新生儿会出现这种情况[15]。由于前额的可用表面积较小,中线位置已成功用于监测早产儿的 cRSO₂ [16] [17] [18]。影响 cRSO₂ 测量准确性的因素包括传感器在前额不同位置的位置、前额的形状、颅外结构和血流以及大脑表面的深度[19]。

6. 临床应用

脑血氧计通过区分全身灌注的变化与脑灌注和代谢活性的选择性变化,同时测量的局部血氧饱和度(RSO₂)可以作为大脑(cRSO₂)氧合的对照。肾脏(rRSO₂)和大脑(cRSO₂)的同时降低表明全身灌注减少,大脑自动调节受损。cRSO₂ 的减少而 rRSO₂ 没有变化表明脑灌注和/或氧提取的选择性变化。

1) 足月新生儿的局部氧合

健康新生儿的 cRSO₂、rRSO₂ 和内脏(sRSO₂)氧合值范围不同,且与儿科和成人患者明显不同;在一个由 26 名平均年龄为 44 ± 28 小时的健康足月新生儿组成的队列中,平均 cRSO₂ 为 77.9% ± 8.5% [95%置信区间: 64%至 89%], rRSO₂ 为 86.8% ± 8.1% (95%置信区间: 75%至 97%) [20]。在出生后的前 120 小时,平均 cRSO₂ 下降(P < 0.01), rRSO₂ 保持不变[2] [21]。Bailey 等人还报道了 sRSO₂, 第一天的平均值为 69.9% ± 12.1%,第二天的平均为 75.3% ± 12.4% (P < 0.02)。与成年人相比,健康足月新生儿的 sRSO₂ 低于 cRSO₂;此外, sRSO₂ 随着时间的推移而增加,导致平均值接近成人[2] [22]。

2) 出生后过渡期的局部脑氧合

NIRS 已用于监测新生儿出生后过渡期的 cRSO₂, 此时大脑易受损伤和功能障碍[3]。在出生时的足月儿中, cRSO₂ 迅速适应宫外生活, 3 分钟时为 44%, 7 分钟时为 76%, 之后保持稳定[24]。cRSO₂ 比脉搏血氧计(SpO₂)或 pRSO₂ 更早实现平稳期[23]。这些结果表明, 随着出生后最初几分钟大脑血流量的增加,

有可能优先向大脑输送氧气。NIRS 在极低出生体重(VLBW)婴儿的即时过渡和复苏过程中也是可行的。Pichler 等人在出生后前 15 分钟内无需任何医疗支持的足月新生儿和早产儿的大队列中发现足月新生儿和早产新生儿 cRSO₂ 和部分脑组织氧摄取分数(cFTOE)之间没有显著差异。在过渡期监测新生儿的 cRSO₂ 可能有助于指导氧气输送,从而避免脑低氧或高氧血症;cRSO₂ 甚至可以预测神经系统的结果[24]。在出生时接受有效持续充气的极低出生体重婴儿中,心率和 cRSO₂ 增加后 SpO₂ 增加。在那些持续充气无效的人中没有观察到这些情况。

3) 早产儿的脑氧合

NIRS 监测正被广泛用于早产儿,因为它有可能为早产儿早期大脑发育的影响提供有价值的见解[25]。早产儿 cRSO₂ 的正常参考范围在 55%至 85%之间变化,这取决于多种因素,如仪器设计、临床状态和出生后年龄[26]。与健康足月新生儿相比,处于稳定状态的健康极早产儿出生第一天的脑组织氧饱和度 cRSO₂ 较高,cFTOE 较低[27]。

4) 低血压早产儿的脑氧合

cRSO₂ 监测可能在早产儿低血压的管理中发挥作用。几项研究表明,低血压与短期或长期结果之间缺乏相关性[28]。在短期结果方面,没有组织灌注受损迹象的低血压新生儿与血压正常的新生儿没有差异;此外,体积扩张和多巴胺不会导致这些婴儿的 cRSO₂ 或 cFTOE 发生任何显著变化[29]。无论低血压的临床诊断如何,cRSO₂ < 50%都与不良的神经发育结果有关,这表明将 cRSO₂ 纳入低血压管理方案是有用的。

5) 新生儿脑氧合与自身调节

脑自动调节是一个受多种病理生理因素影响的复杂发育调节过程,40%的早产儿不存在[29]。早产儿缺乏大脑自动调节与不良后果有关[30]。平均动脉血压和 cRSO₂ 之间的高度一致性表明临床患病早产儿的脑压被动性和大脑自动调节受损,并与随后的颅内出血或死亡率密切相关[31] [32] [33]。Verhagen 等人利用 cFTOE 和 MABP 之间的相关性来预测大脑自动调节,表明 NIRS 在指导干预措施以改善大脑循环方面发挥了作用[34]。

6) 脑室周围/脑室内出血(P/IVH)新生儿的脑氧合

有研究发现与未发生 IVH 的早产儿相比,后来发生 IVH 早产儿在出生后的前 3 小时内 cRSO₂ 较高,cFTOE 较低[35]。另一研究表明在生命的前 72 小时监测的极早产儿 P/IVH 检测前 24 小时内,cRSO₂ 较高,cFTOE 较低[31] [36]。相反,三名研究人员报告称,与未发生出血/IVH 的新生儿相比,发生出血/IVH 的新生儿的 cRSO₂ 较低,cFTOE 较高[37] [38]。IVH 的严重程度与 cRSO₂ 之间存在显著的负相关。

7) 缺血缺氧性脑病(HIE)新生儿的脑氧合

NIRS 已用于监测 HIE 的 cRSO₂。在接受亚低温治疗的 HIE 新生儿中,NIRS 测量的混合静脉饱和值与 MRI 测量的局部脑血流量具有很强的相关性。一项 90 对 HIE 新生儿的进一步观察表明,脑氧合在出生后的前 4 至 6 小时内减少,然后在前 24 小时内缓慢增加。在受影响更严重的新生儿中最初的减少不太明显,可能是由于严重损伤的大脑中缺乏代谢活动。MRI 成像和长期预后的相关性表明,24 小时后脑组织氧合持续增加的新生儿在 MRI 上的损伤表现更严重,2 年时的神经发育结果较差[24]。

8) 脑卒中新生儿的脑氧合

NIRS 监测脑卒中亚急性期的脑血流动力学变化和脑自动调节(CA)。小样本研究显示,高碳酸血症引起的区域脑血流量增加可表现在受缺血性脑卒中影响的受损半球上。另一项大规模的前瞻性试验(n = 98)表明,功能失调的 CA 与蛛网膜下腔出血(SAH)后的迟发性缺血性卒中相关。自动调节指数分别通过 fNIRS 和 TCD 显示缺血前 5 天和 4 天的变化。结果表明,fNIRS 能够比 TCD 早 1 天表现出功能失调的自动调节,这可能使其成为预测迟发性缺血性卒中发展的有希望的临床工具[39]。

9) 新生儿脑室内出血(IVH)与癫痫的相关关系

脑损伤严重程度也是伴或不伴癫痫发作的早产新生儿不良结局的重要决定因素。此外，必须考虑到脑损伤的严重程度越大，癫痫发作负担就越高。在某些情况下，癫痫发作甚至可以作为脑损伤的标志，先于脑超声检查脑室内出血的记录，NIRS 可以作为一种补充手段，监测新生儿脑氧合情况[40]。

10) 在创伤性脑损伤(TBI)中的应用

脑自动调节是治疗创伤性脑损伤(TBI)的一个越来越受认可的参数。与颅内压(ICP)和脑灌注压(CPP)相比，CA 被认为是一种更生理的参数，可以更灵活地管理血压。有研究发现受损的 CA 导致继发性脑损伤，这是死亡的独立危险因素。因此，自动调节指数被用来确定重度 TBI 的最佳 CPP。最近的一项前瞻性试验使用多模式脑监测，包括 ICP、CPP、双侧经颅脑血氧测定法和 fNIRS、脑组织氧合和脑血流量，以评估 CPP 选择在重度 TBI 患者中[39]。

7. 局限性

近红外光谱脑血氧饱和度已在新生儿重症监护病房(NICU)用于常规神经监测。然而，将近红外监测与标准化干预措施结合使用以将脑饱和度维持在目标范围内尚未得到严格研究[41]。已发表的研究重点关注使用不同 NIRS 设备的少数不同时间年龄的早产儿和足月儿。设备制造商使用不同的光学探针和算法限制了 NIRS 的广泛临床应用，因为数据无法在设备之间轻易推断或比较。广泛的患者间变异性、同一感兴趣区域不同区域的不同读数以及缺乏通用的“正常”值是区域血氧测定的其他局限性。必须对 NIRS 进行更严格的研究，以证明其临床实用性，并为所需的区域氧合目标提供指导。

8. 结论

总之，近红外光谱可以为指导心血管功能不全的管理提供有价值的信息[42]。无创实时连续床边 RSO_2 监测有可能作为早期器官功能障碍的生物标志物，预测危重新生儿的不良短期和长期结果，并优化结果。也用于研究新生儿的高级认知功能，并有助于阐明脑损伤的机制[43]。未来，NIRS 与脑电图(EEG)、超声和/或其他成像结合到单个设备中，将通过多模式监测提供器官健康的全面信息[44]。此外，频域近红外光谱和扩散相关光谱的可用性将允许床边监测脑血容量、绝对血红蛋白氧饱和度、血流量指数和相对脑氧代谢率[45]。

9. 总结

- 1) 经皮 NIRS 是非侵入性的，光强度对组织无害，即使应用时间较长，通常也不会导致皮肤烧伤。
- 2) 近红外光谱的监测可以实时显示脑血流和氧和代谢的变化，为选择合理的干预措施，或减少不必要的过多干预提供临床证据，因为脑血流动力学的不稳定与治疗相关的脑损伤密切相关。
- 3) 近红外光谱可以早期检测缺氧缺血性脑病患儿的脑血流和脑氧合状态，判定不同程度缺氧缺血性脑病的脑功能状态。
- 4) 近红外光谱在识别宫内、围产期和围手术期缺氧缺血性脑损伤的高危儿方面，近红外光谱可能具有特别的优势，但尚需要大样本的临床多中心研究。
- 5) NIRS 是一种有效的床边工具，用于监测和了解足月窒息新生儿的脑灌注变化，结合 MRI 在特定时间获得的 CBF 的精确测量，可能有助于定制 HIE 足月新生儿的神经保护策略。

参考文献

- [1] 邵肖梅. 胎儿和新生儿脑损伤[M]. 第2版. 上海: 上海科技教育出版社, 2017.
- [2] Bailey, S.M., Hendricks-Munoz, K.D. and Mally, P. (2014) Cerebral, Renal, and Splanchnic Tissue Oxygen Saturation

- Values in Healthy Term Newborns. *American Journal of Perinatology*, **31**, 339-344. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349894>
- [3] Gumulak, R., Lucanova, L.C. and Zibolen, M. (2017) Use of Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) in Cerebral Tissue Oxygenation Monitoring in Neonates. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic*, **161**, 128-133. <https://doi.org/10.5507/bp.2017.012>
- [4] Jobsis, 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] Wolfberg, A.J. and Du Plessis, A.J. (2006) Near-Infrared Spectroscopy in the Fetus Andneonate. *Clinics in Perinatology*, **33**, 707-728. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2006.06.010>
- [6] Van Bel, F., Lemmers, P. and Naulaers, G. (2008) Monitoring Neonatal Regional Cerebral Oxygen Saturation in Clinical Practice: Value and Pitfalls. *Neonatology*, **94**, 237-244. <https://doi.org/10.1159/000151642>
- [7] Cortez, J., Gupta, M., Amaram, A., Pizzino, J., Sawhney, M. and Sood, B.G. (2011) Noninvasive Evaluation of Splanchnic Tissue Oxygenation Using Near-Infrared Spectroscopy in Preterm Neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **24**, 574-582. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.511335>
- [8] Ghosh, A., Elwell, C. and Smith, M. (2012) Review Article: Cerebral Near-Infrared Spectroscopy in Adults: A Work in Progress. *Anesthesia & Analgesia*, **115**, 137-183. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31826dd6a6>
- [9] Pinti, P., Tachtsidis, I., Hamilton, A., Hirsch, J., Aichelburg, C., Gilbert, S. and Burgess, P.W. (2020) The Present and Future Use of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) for Cognitive Neuroscience. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1464**, 5-29. <https://doi.org/10.1111/nyas.13948>
- [10] Scheeren, T.W., Schober, P. and Schwarte, L.A. (2012) Monitoring Tissue Oxygenation by Nearinfrared Spectroscopy (NIRS): Background and Current Applications. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **26**, 279-287. <https://doi.org/10.1007/s10877-012-9348-y>
- [11] Vretzakis, G., Georgopoulou, S., Stamoulis, K., Stamatiou, G., Tsakiridis, K., Zarogoulidis, P., *et al.* (2014) Cerebral Oximetry in Cardiac Anesthesia. *Journal of Thoracic Disease*, **6**, S60-S69.
- [12] Chakravarti, S., Srivastava, S. and Mittnacht, A.J. (2008) Near Infrared Spectroscopy (NIRS) in Children. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **12**, 70-79. <https://doi.org/10.1177/1089253208316444>
- [13] Hyttel-Sorensen, S., Hessel, T.W. and Greisen, G. (2014) Peripheral Tissue Oximetry: Comparing Three Commercial Near-Infrared Spectroscopy Oximeters on the Forearm. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **28**, 149-155. <https://doi.org/10.1007/s10877-013-9507-9>
- [14] Wolf, M. and Greisen, G. (2009) Advances in Near-Infrared Spectroscopy to Study the Brain of the Preterm and Term Neonate. *Clinics in Perinatology*, **36**, 807-834. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.07.007>
- [15] Lee, J.K., Blaine, E.R. and Brady, K.M. (2008) Neurocognitive Monitoring and Care during Pediatric Cardiopulmonary Bypass—Current and Future Directions. *Current Cardiology Reviews*, **4**, 123-139. <https://doi.org/10.2174/157340308784245766>
- [16] Garner, R.S. and Burchfield, D.J. (2013) Treatment of Presumed Hypotension in Very Low Birth Weight Neonates: Effects on Regional Cerebral Oxygenation. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, **98**, f117-f121. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301488>
- [17] Sood, B.G., Cortez, J., McLaughlin, K.L., Gupta, M., Amaram, A., Kolli, M., *et al.* (2014) Near Infrared Spectroscopy as a Biomarker for Necrotizing Enterocolitis Following Red Blood Cell Transfusion. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, **22**, 375-388. <https://doi.org/10.1255/jnirs.1135>
- [18] Garner, R.S., Miller, C. and Burchfield, D.J. (2012) Prophylactic Indomethacin Infusion In-Creases Fractional Cerebral Oxygen Extraction in ELBW Neonates. *Journal of Perinatology*, **32**, 695-698. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.175>
- [19] Kishi, K., Kawaguchi, M., Yoshitani, K., Nagahata, T. and Furuya, H. (2003) Influence of Patient Variables and Sensor Location on Regional Cerebral Oxygen Saturation Measured by INVOS 4100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, **15**, 302-306. <https://doi.org/10.1097/00008506-200310000-00002>
- [20] Bernal, N.P., Hoffman, G.M., Ghanayem, N.S. and Arca, M.J. (2010) Cerebral and Somatic Near-Infrared Spectroscopy in Normal Newborns. *Journal of Pediatric Surgery*, **45**, 1306-1310. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.02.110>
- [21] Ijichi, S., Kusaka, T., Isobe, K., Okubo, K., Kawada, K., Namba, M., *et al.* (2005) Developmental Changes of Optical Properties in Neonates Determined by Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy. *Pediatric Research*, **58**, 568-573. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000175638.98041.0E>
- [22] McNeill, S., Gatenby, J.C., McElroy, S. and Engelhardt, B. (2011) Normal Cerebral, Renal and Abdominal Regional Oxygen Saturations Using Near-Infrared Spectroscopy in Preterm Infants. *Journal of Perinatology*, **31**, 51-57. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.71>

- [23] Pichler, G., Cheung, P.Y., Aziz, K., Urlesberger, B. and Schmolzer, G.M. (2014) How to Monitor the Brain during Immediate Neonatal Transition and Resuscitation? A Systematic Qualitative Review of the Literature. *Neonatology*, **105**, 205-210. <https://doi.org/10.1159/000357162>
- [24] Van Vonderen, J.J., Roest, A.A., Siew, M.L., Walther, F.J., Hooper, S.B. and Te Pas, A.B. (2014) Measuring Physiological Changes during the Transition to Life after Birth. *Neonatology*, **105**, 230-242. <https://doi.org/10.1159/000356704>
- [25] Wintermark, P., Hansen, A., Warfield, S.K., Dukhovny, D. and Soul, J.S. (2014) Near-Infrared Spectroscopy versus Magnetic Resonance Imaging to Study Brain Perfusion in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia. *Neuroimage*, **85**, 287-293. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.072>
- [26] Pellicer, A., Greisen, G., Benders, M., Claris, O., Dempsey, E., Fumagalli, M., *et al.* (2013) The Safe Boos C Phase II Randomised Clinical Trial: A Treatment Guideline for Targeted Near-Infrared-Derived Cerebral Tissue Oxygenation versus Standard Treatment in Extremely Preterm Infants. *Neonatology*, **104**, 171-178. <https://doi.org/10.1159/000351346>
- [27] Sorensen, L.C. and Greisen, G. (2009) The Brains of Very Preterm Newborns in Clinically Stable Condition May Be Hyperoxygenated. *Pediatrics*, **124**, E958-E963. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2394>
- [28] Alderliesten, T., Lemmers, P.M., Van Haastert, I.C., De Vries, L.S., Bonestroo, H.J., Baerts, W., *et al.* (2014) Hypotension in Preterm Neonates: Low Blood Pressure Alone Does Not Affect Neurodevelopmental Outcome. *The Journal of Pediatrics*, **164**, 986-991. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.042>
- [29] Bonestroo, H.J., Lemmers, P.M., Baerts, W. and Van Bel, F. (2011) Effect of Antihypotensive Treatment on Cerebral Oxygenation of Preterm Infants without PDA. *Pediatrics*, **128**, E1502-E1510. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3791>
- [30] Riera, J., Cabanas, F., Serrano, J.J., Bravo, M.C., Lopez-Ortego, P., Sanchez, L., *et al.* (2014) New Time-Frequency Method for Cerebral Autoregulation in Newborns: Predictive Capacity for Clinical Outcomes. *The Journal of Pediatrics*, **165**, 897-902E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.008>
- [31] Wong, F.Y., Leung, T.S., Austin, T., Wilkinson, M., Meek, J.H., Wyatt, J.S., *et al.* (2008) Impaired Autoregulation in Preterm Infants Identified by Using Spatially Resolved Spectroscopy. *Pediatrics*, **121**, E604-E611. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1487>
- [32] Alderliesten, T., Lemmers, P.M., Smarius, J.J., Van De Vosse, R.E., Baerts, W. and Van Bel, F. (2013) Cerebral Oxygenation, Extraction, and Autoregulation in Very Preterm Infants Who Develop Peri-Intraventricular Hemorrhage. *The Journal of Pediatrics*, **162**, 698-704e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.09.038>
- [33] O'Leary, H., Gregas, M.C., Limperopoulos, C., Zaretskaya, I., Bassan, H., Soul, J.S., *et al.* (2009) Elevated Cerebral Pressure Passivity Is Associated with Prematurity-Related Intracranial Hemorrhage. *Pediatrics*, **124**, 302-309. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2004>
- [34] Verhagen, E.A., Hummel, L.A., Bos, A.F. and Kooi, E.M. (2014) Near-Infrared Spectroscopy to Detect Absence of Cerebrovascular Autoregulation in Preterm Infants. *Clinical Neurophysiology*, **125**, 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.07.001>
- [35] Zhang, Y., Chan, G.S., Tracy, M.B., Lee, Q.Y., Hinder, M., Savkin, A.V., *et al.* (2011) Cerebral Near-Infrared Spectroscopy Analysis in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage. *Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Boston, 30 August-3 September 2011, 1937-1940. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6090547>
- [36] Balegar, K.K., Stark, M.J., Briggs, N. and Andersen, C.C. (2014) Early Cerebral Oxygen Extraction and the Risk of Death or Sonographic Brain Injury in Very Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, **164**, 475-480E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.041>
- [37] Noori, S., McCoy, M., Anderson, M.P., Ramji, F. and Seri, I. (2014) Changes in Cardiac Function and Cerebral Blood Flow in Relation to Peri/Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, **164**, 264-170E1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.045>
- [38] Verhagen, E.A., Ter Horst, H.J., Keating, P., Martijn, A., Van Braeckel, K.N. and Bos, A.F. (2010) Cerebral Oxygenation in Preterm Infants with Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhages. *Stroke*, **41**, 2901-2907. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.597229>
- [39] Chen, W.L., Wagner, J., Heugel, N., *et al.* (2020) Functional Near-Infrared Spectroscopy and Its Clinical Application in the Field of Neuroscience: Advances and Future Directions. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article No. 724. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00724>
- [40] Pisani, F., Fusco, C. and Spagnoli, C. (2020) Linking Acute Symptomatic Neonatal Seizures, Brain Injury and Outcome in Preterm Infants. *Epilepsy & Behavior*, **112**, Article ID: 107406. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107406>
- [41] Vesoulis, Z., Hopper, A., Fairchild, K., *et al.* (2022) A Phase-II Clinical Trial of Targeted Cerebral near Infrared Spectroscopy Using Standardized Treatment Guidelines to Improve Brain Oxygenation in Preterm Infants (BOx-II): A

- Study Protocol. *Contemporary Clinical Trials*, **120**, Article ID: 106886. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2022.106886>
- [42] Wu, T.W. and Noori, S. (2021) Recognition and Management of Neonatal Hemodynamic Compromise. *Pediatrics & Neonatology*, **62**, S22-S29. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.12.007>
- [43] Peng, C. and Hou, X. (2021) Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy (FNIRS) in Neonates. *Neuroscience Research*, **170**, 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.11.003>
- [44] Vespa, P., Menon, D., Le Roux, P. and the Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on Multimodality M. (2014) The International Multi-Disciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring: Future Directions and Emerging Technologies. *Neurocritical Care*, **21**, 270-281. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0049-x>
- [45] Roche-Labarbe, N., Fenoglio, A., Aggarwal, A., Dehaes, M., Carp, S.A., Franceschini, M.A., *et al.* (2012) Near-Infrared Spectroscopy Assessment of Cerebral Oxygen Metabolism in the Developing Premature Brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **32**, 481-488. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.145>